



Pontificia Universidad
Católica del Ecuador

Facultad de Ingeniería

Maestría en Biología Computacional

**DISEÑO DE UNA RED NEURONAL CONVOLUCIONAL PARA LA
CLASIFICACIÓN DE ESTADÍOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON,
MEDIANTE IMÁGENES POR SPECT**

**Disertación previa a la obtención del título de Máster en Biología
Computacional**

CAMILA FERNANDA LARA CAZORLA

Quito, 2025

CERTIFICACIÓN

Dedicatoria

A mi mamá Loli, que, aunque ya no esté aquí, sé que estaría orgullosa de que termine un nivel más en mi educación. Este trabajo ha sido inspirado por ti y para ti, pues sé que, al haber tenido un diagnóstico concluyente en tu enfermedad, hubieses podido estar aquí aún conmigo.

Te amo infinitamente.

Agradecimientos

A mi papá Gere por alentarme siempre en cada sentido de mi vida, por entenderme, acompañarme y formarme como la persona que soy hoy. Gracias por regalarme la pauta para construir mi vida en el cariño, la dulzura y razón.

A mi ñaña Libi por acompañarme en todo mi camino, no solo académico, sino de formación personal. Esta sola sección no me alcanza para agradecerte por todo lo que has hecho por mí.

A mi mamá por alentarme a seguir un nivel de educación más y apoyarme para terminar este reto.

A mi tía María del Carmen por ser una inspiración en este mundo de la ciencia y alentarme a seguir sobre todo cuando más dudas he tenido sobre mi desempeño en este mundo.

A mi novio Mateo por ser el pilar más importante durante este trabajo. Gracias por ser un compañero incondicional, por sostenerme en los momentos más difíciles, por apoyarme y siempre velar por mi bienestar con el mayor amor. Sin duda una de las personas que más influencia han tenido en el desarrollo de este trabajo y la finalización de esta maestría.

A Sofy por ser la persona más solidaria, por abrirme las puertas de su corazón y su hogar, por haberme ayudado de todas las maneras posibles y recordarme lo fuerte y valiente que puedo llegar a ser.

A David, por haberme dado la oportunidad de estudiar mientras trabajaba, por haberme abierto las puertas de su negocio y haberme acogido en tiempos tan complicados. Gracias infinitas por haberme enseñado el potencial, la fuerza y la resiliencia que puedo llegar a tener.

Tabla de contenido

CERTIFICACIÓN	2
Dedicatoria	3
Agradecimientos	4
1. RESUMEN	6
2. ABSTRACT	6
3. INTRODUCCIÓN	7
4. CAPÍTULO 1: Estado del arte	14
4.1 Métodos de diagnóstico de la enfermedad de Parkinson.....	14
4.2 Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT).....	16
4.3 Reconstrucción de imágenes obtenidas por SPECT.....	19
4.4 <i>Machine learning</i> y redes neuronales.....	21
5. OBJETIVOS	24
5.1 General	24
5.2 Específicos	24
6. CAPITULO 2: Metodología	24
6.1 Selección de pacientes.....	24
6.2 Procesamiento de imágenes.....	26
6.3 Construcción de la red neuronal convolucional.....	27
6.4 Construcción de una API para la visualización de resultados.....	29
6.6 Evaluación del modelo.....	29
6.7 Regresión lineal.....	31
7. Capítulo 4: Resultados y discusión	31
Conclusiones	40
Recomendaciones	41

1. RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es una afección neurodegenerativa progresiva que deteriora la calidad de vida de los que la padecen. Un tratamiento temprano ha demostrado resultados favorables en el pronóstico de la enfermedad, sobre todo en cuanto a progreso de síntomas y desarrollo de efectos secundarios, sin embargo, es importante suministrar el fármaco adecuado según el estadio del paciente y sus condiciones fisiológicas. En la actualidad el diagnóstico para la enfermedad de Parkinson es subjetivo, basándose en el criterio médico fundamentado en encuestas y observación en consultorio; de esta manera se compromete la precisión del diagnóstico y la administración de tratamiento temprano.

La imagenología ha contribuido al diagnóstico de precisión de enfermedades, con técnicas como la Tomografía de Emisión de Fotón Único (SPECT), metodología que se vale de la medicina nuclear para indicar la capacidad de recaptación dopaminérgica en el cerebro. Esta capacidad disminuye según el estadio de Parkinson. El presente trabajo se basa en la creación de una red neuronal convolucional con el objetivo de discriminar imágenes según el estadio de diferentes pacientes con Parkinson para obtención de resultados clasificatorios al momento de ingresar una imagen inédita proveniente de la técnica SPECT.

La red creada basada en ResNet500 con función de activación ReLU logró un 84% de precisión de clasificación, con un coeficiente de correlación de Matthews del 0,75. Las imágenes sobre las cuales se entrenó la red fueron adquiridas de la Iniciativa de Marcadores de Progresión de Parkinson, procesadas con retroproyección con filtro Butterworth, teñidas en espectro arcoíris en el programa 3D Slicer y tomadas totalmente en plano sagital.

Palabras clave

Red neuronal convolucional, aprendizaje profundo, Parkinson, clasificación, fases, Resnet500, ReLu.

2. ABSTRACT

Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative condition that deteriorates the quality of life of those who suffer from it. Early treatment has shown favorable results in the disease prognosis, especially in terms of symptom progression and the development of side effects. However, it is important to administer the appropriate medication according to the patient's stage and physiological conditions. Currently, the diagnosis of Parkinson's disease is subjective, based on medical judgment supported by surveys and in-office observation. This compromises the accuracy of the diagnosis and the administration of early treatment.

Imaging has contributed to the accurate diagnosis of diseases, with techniques like Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), which uses nuclear medicine to indicate the dopaminergic reuptake capacity in the brain. This capacity decreases according to the stage of Parkinson's disease. This work focuses on the creation of a Convolutional Neural Network (CNN) aimed to discriminate images based on the Parkinson's stage of different patients to obtain classification results when a new image from the SPECT is inputted.

The network, based on Resnet500 with a ReLU activation function, achieved 84% classification accuracy with a Matthews Correlation Coefficient of 0.75. The images used to train the network were obtained from the Parkinson's Progression Markers Initiative, processed with backprojection using a Butterworth filter, colored with a rainbow spectrum in the 3D Slicer software, and taken entirely in the sagittal plane.

Key words

Convolutional neural network, deep learning, Parkinson, classification, stages, ResNet500, ReLu.

3. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo crónico y progresivo que afecta principalmente la habilidad motora. Se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del cerebro, lo que resulta en una deficiencia en la producción de dopamina, causando una variedad de síntomas motores y no motores que afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes. El síntoma más característico y que se presenta en un 80% de pacientes es el temblor unilateral en reposo, donde el índice y el pulgar tienden a tocarse en un movimiento circular (Werner *et al.*, 2017). Fuera de esta manifestación, los pacientes usualmente presentan pérdida del olfato y del gusto, sobre todo al inicio de la enfermedad (Werner *et al.*, 2017).

A medida que la condición progresa, la postura del cuerpo tiende a encorvarse, presentando rigidez axial. Los pacientes tienden a caminar de manera lenta y con falta de movimiento de los brazos (Sveinbjörnsdóttir, 2016). Otra manifestación es la bradicinesia, caracterizada por la lentitud en la iniciación y ejecución de movimientos voluntarios y disminución de amplitud en cuanto a movimientos repetitivos, lo que puede provocar hipomimia (expresión facial inerte) y micrografía. Además, los trastornos orales son comunes, como alteraciones en el habla y disfagia (Politis *et al.*, 2010). También son comunes las alucinaciones visuales y el deterioro cognitivo. Otros síntomas incluyen dolor muscular, problemas gastrointestinales y urinarios, así como dificultades sexuales, que contribuyen al impacto general de la enfermedad en la vida diaria de los pacientes (Gómez, 2018).

Según Poewe *et al.* (2017), la enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, afectando aproximadamente al 2-3% de la población mayor de 65 años. En 2017, la incidencia global de la enfermedad se estimó entre 5 y más de 35 nuevos casos por cada 100.000

individuos al año, mientras que en 2022 se estimó que cerca de 90.000 personas son diagnosticadas cada año en Estados Unidos (Marras *et al.*, 2018). Respecto a Latinoamérica, se ha estimado una incidencia de casos de entre 472 y 4.300 por cada 100.000 personas (Kim *et al.*, 2024). Se prevé que el número de personas afectadas por la enfermedad de Parkinson se duplique hasta el año 2030 (Poewe *et al.*, 2017), lo que plantea un creciente desafío en términos de carga personal, social y económica asociadas a esta enfermedad.

La patología de la EP tiene dos principales manifestaciones: la pérdida de la actividad de neuronas dopaminérgicas y la formación de agregados intracelulares denominados “cuerpos de Lewy” (Braak *et al.*, 1995). Existen varios mecanismos por los que ocurren estas manifestaciones, entre estos están el estrés oxidativo, desregulación homeostática de calcio, disfunción mitocondrial, estrés en el retículo endoplasmático, acumulación de metabolitos tóxicos, producto de oxidación de dopamina y activación de vías de señalización apoptótica (Halliday, 2010). Si bien no se conoce un origen certero de la patología, los mecanismos mencionados anteriormente son sinérgicos, por lo que una vez comenzada la enfermedad, el resto de rutas metabólicas celulares se desregulan en cadena. Se ha demostrado que las mutaciones en genes como parkin, LRRK2, DJ-1 y PINK1 están implicadas en la desregulación del metabolismo y vías de señalización celular (Brundin *et al.*, 2008; Sveinbjörnsdóttir, 2016). Sin embargo, el origen de la afección no es necesariamente mutacional, puesto que la EP puede desarrollarse aún sin herencia genética. Se especula que factores ambientales, como exposición a pesticidas y toxinas industriales, contribuyen a la patogénesis de la enfermedad (Warner *et al.*, 2003).

El fallo de rutas metabólicas y homeostáticas desemboca en la pérdida de actividad en neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra *pars compacta* (SNpc) (Paschali *et al.*, 2010) y en cierto grado en el sistema nervioso central. En las etapas presintomáticas o con síntomas ligeros (1 y 2), los cuerpos de

inclusión se limitan al bulbo raquídeo y pontino y al bulbo olfatorio (núcleo olfatorio anterior). Con la progresión de la enfermedad, la sustancia negra y otros núcleos del mesencéfalo y del prosencéfalo se ven afectados (etapas 3 y 4) (Wakabayashi *et al.*, 2006; Paschali *et al.*, 2010). Como consecuencia de la pérdida de neuronas dopaminérgicas, la capacidad de producción y recaptación de dopamina se reduce, decayendo con el progreso de la enfermedad. La morfología y patrones de pérdida han sido utilizados como marcadores de progresión de Parkinson, los cuales pueden detectarse gracias a estudios de imagen nuclear (Paschali *et al.*, 2010).

Anatómicamente, las áreas comprometidas con la pérdida de neuronas dopaminérgicas son aquellas involucradas en el inicio y terminación del movimiento. Los ganglios basales son un conjunto de estructuras ubicadas en la porción medial del cerebro. Están conformados por *striatum* (núcleo caudado y putamen), globo pálido interno y globo pálido externo. Aunque no sea parte de estos ganglios, el núcleo subtalámico participa en las vías de coordinación motora, al igual que la sustancia negra (*pars compacta* y *pars reticulata*), el tálamo óptico y la corteza motora (Brucke *et al.*, 2000).

El movimiento se inicia mediante la vía directa de los ganglios basales, donde la corteza motora envía señales al estriado (neuronas GABAérgicas), que inhibe al globo pálido interno. Esto permite que el tálamo envíe señales excitatorias a la corteza motora, activando la médula espinal para ejecutar el movimiento. La terminación del movimiento ocurre a través de la vía indirecta, donde el estriado inhibe al globo pálido externo, que a su vez inhibe al núcleo subtalámico. Este responde enviando señales excitatorias al globo pálido interno, el cual inhibe al tálamo, bloqueando la activación de la corteza motora (Rice *et al.*, 2011).

La sustancia negra (SNpc) modula ambos procesos al liberar dopamina que se une a receptores D1 (vía directa) y D2 (vía indirecta). La pérdida de neuronas

dopaminérgicas altera esta modulación, afectando el control motor (Graybiel, 2000).

En la vía directa, la disminución de la señal inhibitoria del estriado aumenta la actividad del globo pálido interno, reduciendo la activación del tálamo y causando bradicinesia (dificultad para iniciar el movimiento) (Ávila-Luna & Bueno-Nava, 2014). En la vía indirecta, la débil señal inhibitoria del estriado reduce la acción del núcleo subtalámico y el globo pálido interno, permitiendo que el tálamo continúe enviando señales excitatorias cuando debería detenerse el movimiento (Ávila-Luna & Bueno-Nava, 2014).

Los tratamientos para la EP se enfocan en dos estrategias principales: los sustitutivos y los agonistas dopaminérgicos. La levodopa es un medicamento sustitutivo que se convierte en dopamina en el cerebro tras una serie de reacciones bioquímicas en el intestino (Koller & Rueda, 1998). Aunque inicialmente es muy efectiva, su eficacia disminuye con el avance de la enfermedad debido a la pérdida de neuronas dopaminérgicas y la desensibilización de receptores postsinápticos. Además, tiene una acción aproximada de 5 horas en el cerebro. Se ha estimado que un 40% de pacientes desarrollan efectos secundarios y resistencia al medicamento (Juri & Chaná, 2006). Los agonistas, en el caso de la enfermedad de Parkinson, actúan estimulando los receptores dopaminérgicos de las neuronas postsinápticas. Dentro de estas están la bromocriptina, el ropinirol y el pramipexol. Aunque tienen menos efectos secundarios, su efectividad varía y suelen recetarse como alternativa a la levodopa. Adicionalmente, se emplean medicamentos complementarios para manejar efectos secundarios de la levodopa, como náuseas, ansiedad y depresión (Jankovic, 2008).

Existe evidencia de que un manejo farmacológico adecuado y temprano de la enfermedad de Parkinson puede ralentizar el progreso de la enfermedad

(Jankovic, 2008). Una revisión sistemática del año llevada a cabo por Poewe *et al.* (2017) registra un periodo de evolución de 14 años entre las fases 1 y 5 en la época previa a la levodopa, mientras que en el periodo posterior a su administración como tratamiento estándar se ha registrado un progreso medio de evolución de hasta 40 años entre las fases 1 y 5. Además, se ha visto que la aplicación temprana de agonistas en algunos casos resulta mejor que la aplicación directa de levodopa para evitar efectos secundarios y pérdida de efecto.

La elección farmacológica es importante según el estado en el que se encuentra un paciente. En caso de pacientes diagnosticados en la primera fase de Parkinson, es debatible el uso de levodopa como medicación de primera línea dado que con el tiempo el organismo tiende a adaptarse al medicamento, perdiendo su eficacia y en consecuencia necesitando una dosis cada vez más alta (Marsot *et al.*, 2017). Además, entre los efectos secundarios de la levodopa están la discinesia y alteraciones neurológicas como la depresión o impulsividad. Es por este motivo que en pacientes con diagnóstico temprano se considera la administración de inhibidores de monoamino oxidasas (Chew *et al.*, 2023). En pacientes que se encuentran en una segunda fase, usualmente se suministra levodopa como “*gold standard*”, ya que en esta fase el daño neuronal es bastante considerable, por lo que es necesaria la administración suplementaria de dopamina. En cuanto a la tercera fase, se requiere suplementación de dopamina más seguida o algún mecanismo de liberación prolongada por lo que se utilizan inhibidores intestinales, como carbidopa para evitar la degradación de levodopa antes de llegar al cerebro (Graybiel, 2000). En el cuarto y quinto estadio, además de la administración de levodopa, es considerable una opción de tratamiento más agresiva, pero con resultados muy favorables, como lo es la intervención quirúrgica para implementar un sistema externo de estimulación cerebral profunda (Gray *et al.*, 2002).

La aplicación temprana de esquemas farmacológicos es beneficiosa tanto para

la salud del paciente como para su economía y calidad de vida. Sin embargo, para ser recetados, deben contar con un diagnóstico. Es así que la importancia de un diagnóstico preciso y, más que nada, temprano, es crucial para un pronóstico favorable en la EP.

Para una adecuada aplicación del tratamiento, además de un diagnóstico temprano, es importante la identificación de la fase en la que el paciente se encuentra, puesto que el tratamiento difiere para evitar el deterioro de otras estructuras cerebrales además de retrasar la aparición de efectos secundarios y la pérdida de efectividad farmacológica.

Una de las métricas utilizadas por técnicas de imagen tradicional, nuclear y otras técnicas de visualización, es la intensidad de fluorescencia y el cambio morfológico de estructuras como los ganglios basales (Laurencin, 2025). La recaptación celular de dopamina es un mecanismo por el cual la dopamina en el espacio sináptico regresa a la neurona presináptica para ser reutilizada. A medida que avanza la EP, el mecanismo de recaptación decae, por lo que ha sido utilizado como un criterio medible para determinar el progreso de la EP. En un artículo publicado por Tatsch *et al.* (2013) se concluyó que los receptores cerebrales a los que se unen los radiotrazadores en las tomografías computarizadas por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés), se reducen progresivamente a medida que avanza la EP.

La captación de radiotrazadores se traduce en una menor área de fluorescencia mostrada en las imágenes captadas por SPECT (Laihinén & Halsband, 2006). Morfológicamente, el primer estadio aparece con un área reducida respecto a controles sanos. El segundo estadio aparece con un patrón unilateral opuesto al del síntoma motor, mientras que el tercer estadio aparece con una reducción bilateral pero significativa en comparación con el segundo estadio. El cuarto estadio presenta la menor área de fluorescencia respecto a los anteriores cuatro

estadios, mientras que existen pocos datos del estadio 5, dada la dificultad de evaluación de pacientes o fallecimiento. En términos de morfología, el estriado muestra un deterioro más marcado en el putamen que en el caudato en todas las etapas de la enfermedad (Antonini & DeNotaris, 2004).

Pese al avance diagnóstico por imagenología, el reconocimiento morfológico y de patrones de fluorescencia requiere de experiencia y formación altamente especializada. Además, el procesamiento de imágenes de SPECT tiene cierto grado de complejidad. Desafortunadamente, el acceso a este tipo de tecnología es limitado, sobre todo en países de escasos recursos y en vías de desarrollo, por lo que es necesaria la aplicación de nuevos recursos tecnológicos para la creación de herramientas que brinden accesibilidad y faciliten el diagnóstico de enfermedades como Parkinson, cuyo manejo farmacológico puede ser mejor llevado y en consecuencia mejorar la calidad de vida del paciente.

4. CAPÍTULO 1: Estado del arte

4.1 Métodos de diagnóstico de la enfermedad de Parkinson

El diagnóstico de la EP se hace en la actualidad mediante criterio clínico establecido por la Sociedad de Desórdenes de Movimiento (MDS, por sus siglas en inglés). Estos criterios se centran en la identificación de síntomas motores y no motores, así como en la exclusión de otras condiciones que puedan imitar la enfermedad (Postuma *et al.*, 2015).

Dentro de los criterios de inclusión está la bradicinesia, evaluada mediante el golpeteo rápido de dedos o movimiento rápido del pie. También se halla dentro de los criterios de inclusión la rigidez, medida como la capacidad de los músculos del cuello y miembros para relajarse posterior a algunas actividades en consultorio. Finalmente, está el temblor en reposo con una frecuencia de 4 a 6 Hz (Greenland & Barker, 2018). La MDS sugiere que para el diagnóstico el

paciente no cuente con ningún criterio de exclusión, es decir, anomalías o accidentes cerebrales, ausencia de respuesta a la levodopa ni tratamientos con bloqueadores de receptores de dopamina, como antidepresivos. Además, también sugiere tener al menos dos manifestaciones de apoyo diagnóstico, como respuesta positiva a la levodopa, discinesia tras la administración de este fármaco o pérdida del olfato (Greenland & Barker, 2018). Este tipo de diagnóstico está limitado a factores como la experiencia del médico, predisposición del paciente y, sobre todo, a la similitud de ciertos síntomas con otras enfermedades como disfunción bulbar, disfunción respiratoria, dificultades para mantener el equilibrio, temblor de miembros superiores, etc. (Postuma *et al.*, 2015).

Las condiciones con las que puede ser confundida la enfermedad de Parkinson son: atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, demencia de cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, parálisis supranuclear, temblor esencial, pseudoparkinsonismo inducido por fármacos y parkinsonismo vascular, entre otros (Jankovic, 2008; Postuma *et al.*, 2015). La diferenciación de la EP de otras afecciones se puede hacer mediante un monitoreo en el tiempo. Sin embargo, el avance del Parkinson no diagnosticado ni tratado tiene peor prognosis que en pacientes con un tratamiento temprano y oportuno. La única técnica estándar de diagnóstico 100% efectiva es la observación histopatológica del tejido nigroestriado post mortem (Postuma *et al.*, 2015).

Por su parte, las técnicas de imagen, como la resonancia magnética (MRI), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) han sido probadas y se han constituido desde 1970 como técnicas de diagnóstico robustas *in vivo* (Pagano *et al.*, 2016).

La técnica de MRI se ha aplicado para detección de lesiones estructurales en el cerebro, como daño cerebrovascular y atrofia cerebral. Otras variantes más avanzadas permiten evaluar la difusión de moléculas de agua en la sustancia

negra y medir metabolitos cerebrales, flujo sanguíneo y oxigenación. A pesar de lo mencionado, el MRI no puede detectar directamente el déficit dopaminérgico por su limitada capacidad para identificar cambios estructurales cerebrales, indicativos de la enfermedad de Parkinson (Heim *et al.*, 2017).

Por otro lado, las técnicas de imagen nuclear ofrecen mayor sensibilidad para visualizar la fisiología dopaminérgica. Este tipo de técnicas cuentan con un ligando que se une a una diana específica en el organismo. Este ligando cuenta con un radioisótopo incorporado, el cual emite fotones, cuya señal es posteriormente captada para reconstruir la imagen de la estructura en la que se posicionó el ligando (Pagano *et al.*, 2016).

La PET es una técnica que, en principio, aprovecha la liberación de fotones de su radioisótopo, los cuales, al chocar con electrones dentro del organismo liberan fotones (radiación gamma) en un ángulo del 180° (Fezeu *et al.*, 2024). La tecnología de PET detecta los fotones emitidos mediante cristales de centelleo, los cuales emiten luz tras ser impactados por fotones; esta señal es capturada y posteriormente procesada para obtener imágenes. La técnica de imagen por PET tiene alta resolución y, por lo tanto, alta sensibilidad y especificidad al momento del diagnóstico (Fezeu *et al.*, 2024; Brooks, 1993). Sin embargo, es una técnica altamente costosa, dado que sus radiotrazadores son de fabricación compleja, pues necesitan ser elaborados bajo técnica altamente complejas mediante aceleradores de partículas (Antonini & DeNotaris, 2004). Además, la tecnología de captación de señal y los sistemas de reconstrucción de imagen son complejos (Laurencin *et al.*, 2023; Brooks, 1989).

Por otro lado, SPECT cuenta con radioisótopos estables que pueden ser manufacturados por casas comerciales, por lo que su precio es menor. Además, el nivel de radiación gamma producido es menor al de los radioisótopos de PET, consecuentemente siendo de menor riesgo, mientras mantiene la calidad y

resolución de una PET. Por otro lado, el equipo de detección tiene un costo menor al de PET, lo que hace a esta técnica más accesible y conveniente, sobre todo para enfermedades como Parkinson, en las que muchas veces se requiere seguimiento (Brooks, 2016).

4.2 Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)

La técnica de SPECT se ha constituido en los últimos años como una de las técnicas más utilizadas para complementar el diagnóstico clínico de Parkinson (Wang *et al.*, 2012). Tanto en Estados Unidos como Europa se ha regulado esta técnica y se la ha aprobado para su ejecución (Özgür *et al.*, 2020).

Según un metaanálisis realizado por Vlaar *et al.* (2007), la sensibilidad de SPECT, sobre todo en el diagnóstico de las primeras fases de la enfermedad, es del 100%, además de 95% en cuanto a exactitud de diagnóstico entre EP y temblor esencial. En cuanto a la especificidad de diagnóstico, en comparación con parkinsonismo vascular, SPECT alcanza una certeza del 73 al 100%. Es importante resaltar que las técnicas de imagen nuclear son complementarias al criterio basado en pruebas clínicas, por lo que la técnica de SPECT no se considera como el único método de diagnóstico diferencial para Parkinson.

En cuanto al principio molecular de la técnica, esta utiliza un radiotrazador que se une a una diana específica en el organismo. En el caso del estudio de neuronas dopaminérgicas se utiliza un análogo a la cocaína, dado que esta se une a canales de recaptación de dopamina (DaT, por sus siglas en inglés) (Wang *et al.*, 2012). La diana del ligando puede guiarse hacia neuronas pre o postsinápticas. Además del ligando, el radiotrazador tiene adjunto un radioisótopo. SPECT cuenta con una gama de radioisótopos, los cuales se diferencian por su farmacocinética, vida media, capacidad radioactiva, costo y otras características (Wang *et al.*, 2012).

Dentro de los radioisótopos utilizados para SPECT se halla el ioflupano ^{123}I , con una vida media en el organismo de 13 horas, pero con el mayor índice de unión nigroestriatal después de las 6 horas de aplicado. La tomografía se puede realizar entre las 3 y 6 horas de aplicado el radiofármaco. Posterior a esto, el radiotrazador se elimina de manera renal (Wang *et al.*, 2012). La dosis de radiotrazador recomendada por la Asociación Europea de Medicina Nuclear es de 97 a 121 MBq (actividad específica mayor a 185 MBq/nmol) y se aplica de manera intravenosa por bolo lento posterior a la administración de un bloqueador tiroideo (Cherry, 2012).

Una vez integrado el fármaco en la región diana dentro del organismo, por la actividad natural del radioisótopo, se desprenden fotones de manera isotrópica, salen del cuerpo y se detectan con una cámara gamma (Wang *et al.*, 2012). El objetivo del sistema de imagen es obtener una representación tridimensional del cuerpo de interés. Para lograrlo, se reconstruyen todas las unidades funcionales de la imagen nuclear que conforman el objeto, conocidas como vóxeles (píxeles volumétricos). Para reconstruir la ubicación original de cada unidad emisora de radiación, se debe filtrar la información sobre el ángulo de los fotones que interactúan con el detector. Esto se logra con un colimador (Fezeu, *et al.*, 2024).

Un colimador es un filtro físico para el detector de señales radioactivas (o gammacámara). Este define la direccionalidad de los fotones, evitando que la emisión dispersa de fotones provenientes del cuerpo de estudio se sobrelape, causando ruido. La estructura de un colimador implica un material de alta densidad como plomo o wolframio, debido a su habilidad para absorber radiación, el cual cuenta con una serie de canales pequeños, paralelos o divergentes según su aplicación. La distribución paralela de agujeros permite analizar estructuras amplias y uniformes. Además, permite la reconstrucción de una imagen plana. Por su parte, las distribuciones de canales de tipo convergente y de *pinhole* se utilizan para aumentar la resolución de áreas más

pequeñas, es decir, permiten la magnificación a manera de lupa, ideales para estudios de área nigroestriatal y ganglios basales en el cerebro (Cherry *et al.*, 2012).

La mayoría de sistemas en clínica cuentan con un colimador que se monta en un cabezal detector plano y gira alrededor del paciente para captar señales proyectadas desde distintos ángulos. Para estudios cerebrales son ideales los colimadores de cono y de abanico con dos o tres placas detectoras (Cherry *et al.*, 2012; Esser, 1985).

Las placas detectoras rotan para obtener imágenes cada cierto ángulo. Estas imágenes pueden ser tomadas de tal manera que se sobrelapen, lo cual brinda una mayor resolución al producto final tras el proceso de reconstrucción. La vista angular hace referencia al grado de rotación que se tiene que hacer en un ciclo de captura de señales, es decir, el grado de rotación que hace el colimador cada vez que captura una señal de fluorescencia. Para los sistemas de diagnóstico neurológico, los colimadores giran de 2° a 6° y cuentan con 60 a 80 orificios por colimador (Lv *et al.*, 2025).

4.3 Reconstrucción de imágenes obtenidas por SPECT

Una vez finalizado el proceso de captación de imágenes, estas deben ser procesadas mediante software. La imagen tridimensional real del trazador radioactivo se puede reconstruir mediante un algoritmo de reconstrucción iterativo o mediante un enfoque analítico, llevado a cabo a través de retroproyección filtrada (FBP, por sus siglas en inglés) (Yu *et al.*, 2021). Independiente de la elección de algoritmo, se deben cuidar dos aspectos importantes: la resolución espacial del objeto, la cual se expresa en términos del ancho completo a la mitad del máximo (FWHM, por sus siglas en inglés), y la función de dispersión puntual (PSF, por sus siglas en inglés) (Mueller *et al.*, 1986; Stiller, 2018).

El FWHM es un parámetro utilizado para describir la intensidad de radiación gamma que emite un punto en específico. Este parámetro se considera como el ancho de una curva en el punto en el que su altura alcanza la mitad de su valor máximo y se lo toma en cuenta para evaluar la capacidad de nitidez, es decir, la capacidad de distinguir detalles pequeños. Un valor de parámetro pequeño indica una mejor resolución espacial (Stiller, 2018).

La PSF describe el comportamiento de la señal captada respecto a efectos físicos como dispersión y absorción. A su vez, los efectos de dispersión y absorción dependen de propiedades intrínsecas del objeto de estudio como coeficiente de dispersión de tejidos biológicos y elementos físicos como el diseño y el material del colimador, el método de captación de señales, entre otras (Ashoor & Khorshidi, 2022). Esta es una función descrita en tres dimensiones para determinar qué tan “difuso” es un elemento. Sin embargo, a menudo se simplifica como una proyección 2D para análisis prácticos. Los valores obtenidos de la PSF son mayores a medida que la fuente de radiación es más lejana (Stiller, 2018).

La reconstrucción de una imagen a partir del centelleo de fotones se realiza con base en una proyección discreta, función que se modela como un producto matricial $g=Af$, en donde g representa un sinograma (matriz que organiza las proyecciones para diferentes ángulos y posiciones de la placa detectora), f es un vector que contiene los valores de emisión de cada pixel (lineal) y A representa una matriz de proyección de señales fotoeléctricas captadas por la gammacámara (Ashoor & Khorshidi, 2022).

Cada fila del sinograma corresponde a un ángulo de proyección y cada columna representa una posición del detector (de izquierda a derecha) para dicho ángulo. El sinograma no almacena directamente la información tridimensional, ya que las contribuciones de profundidad están colapsadas en una sola dimensión. La matriz de proyección A describe cómo los valores de emisión de cada píxel del

objeto $f(x, y)$ contribuyen a las mediciones en el sinograma (Stiller, 2018). Sus valores, que van de 0 a 1, dependen de factores como el ángulo del detector, la atenuación de los fotones al atravesar el objeto y la dispersión que distribuye los fotones detectados en varios rangos cercanos (Stiller, 2018). En el caso de la posición del colimador, los píxeles más cercanos a su eje tendrán un valor mayor. La dispersión, por su parte, provoca que los fotones registrados en un rango del detector no necesariamente provengan del píxel que apunta directamente a ese rango, por lo que en lugar de que un píxel contribuya únicamente al rango directamente alineado con él, su contribución se "distribuye" en varios rangos cercanos (Ashoor & Khorshidi, 2022). La atenuación es inherente a la región del cuerpo que se estudia, pues un píxel más profundo en el cuerpo tendrá una menor contribución al rango del detector debido a la mayor cantidad de tejido que los fotones deben atravesar (Stiller, 2018).

Para la obtención de imágenes se debe invertir la relación $g=Af$ para recuperar f en función de g . Los programas de reconstrucción de imagen aplican la transformada de Radon para la obtención de imágenes (Cherry *et al.*, 2012). Esta toma la función $f(x,y)$ (emisiones bidimensionales en cada punto del campo de visión) y calcula la suma de estos valores según cada ángulo que conforme una línea proyectada $D\theta$. Esto da como resultado $g(s,\theta)$, donde θ es el ángulo en el que se encuentra el colimador y s indica el punto específico del detector donde se mide la radiación. Estas proyecciones se almacenan en el sinograma (Wang *et al.*, 2012).

En el proceso de reconstrucción se aplican los métodos analítico e iterativo. La retroproyección filtrada es la técnica analítica más utilizada y se aplica luego de un filtro, pues la retroproyección por sí sola produce una imagen difusa. Este filtro es una herramienta que utiliza la transformada de Fourier para multiplicar un factor por cada sinograma transformado al dominio de frecuencia, de esta manera corrigiendo los valores de atenuación y dispersión y así reducir el ruido

al momento de hacer la retroproyección (Stiller, 2018). El proceso de retroproyección consiste en proyectar las medidas del sinograma ya corregido, de vuelta al espacio vectorial de la imagen. En este proceso, las proyecciones obtenidas desde diferentes ángulos se "distribuyen" sobre el área de la imagen en sus respectivas direcciones, creando un mapa de emisiones aproximado (Wang *et al.*, 2012).

4.4 *Machine learning* y redes neuronales

El avance y la complejidad del análisis de datos obtenidos por técnicas como SPECT han creado la necesidad de herramientas para facilitar la interpretación de resultados. La utilización de *machine learning* para la interpretación y clasificación de datos se ha perfeccionado para distinguir entre patrones complejos. Las redes neuronales se valen de algoritmos matemáticos que permiten realizar predicción y clasificación de datos. Entre estas están regresión lineal, soporte vectorial, árboles de decisión y redes neuronales (Balcan *et al.*, 2005).

Las redes neuronales están compuestas por capas de nodos interconectados, donde cada nodo representa una "neurona" que procesa información. La estructura de estas redes se construye en base a una capa de entrada (recibe datos iniciales), capas ocultas (construidas por neuronas que aplican transformaciones matemáticas, ajustando pesos y sesgos para identificar patrones complejos) y capa de salida (genera el *output*) (Balcan *et al.*, 2005; Carbonell *et al.*, 1983). El modelo puede ser supervisado o no supervisado. En caso de ser supervisado se emplean datos que tienen una etiqueta para que la red aprenda a correlacionar los patrones del *input* y las etiquetas de las clases de salida (Yu *et al.*, 2021).

De estas redes se han distinguido aquellas de aprendizaje profundo, como las redes neuronales convolucionales (CNN, por sus siglas en inglés), las cuales se caracterizan por tener capas de neuronas de convolución (aplican filtros a la

imagen de entrada para extraer características como bordes, texturas y patrones) y capas de *pooling* (reducen la dimensionalidad de la imagen, manteniendo características relevantes). Este tipo de redes se emplean en análisis de imagen o en análisis multidimensionales (Nazari *et al.*, 2022).

Respecto al estudio de imágenes médicas, las CNN han mejorado el método de diagnóstico automático de numerosas enfermedades. Las CNN son modelos de aprendizaje profundo que extraen características importantes de imágenes, automáticamente usando capas convolucionales (Nazari *et al.*, 2022). Estas redes toman los píxeles crudos de radiografías, imágenes de MRI y tomografía computarizada, y aprenden automáticamente las características relevantes de los datos con base en modelos matemáticos de clasificación. De este modo, podrán predecir la etiqueta de una imagen proporcionada como *input*.

Para ayudar en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas, estas redes tienen una arquitectura de aprendizaje profundo, las cuales pueden aplicarse para entrenamiento con repositorios de imágenes, para identificar patrones relacionados con la degeneración neuronal. Algunos de los modelos más utilizados son: AlexNet, GoogLeNet, ResNet y U-Net (Shu *et al.*, 2024; Tang *et al.*, 2023; Xu *et al.*, 2023), los cuales han sido estructurados para alinearse con los objetivos de diversas tareas. Por ejemplo, ResNet ha sido utilizada para clasificación de imágenes con éxito, como lo demuestra Jiazhi en su estudio “Image classification based on RESNET” (2020) en el que se obtuvo una tasa de error del 89% en las primeras épocas de entrenamiento con su red neuronal convolucional, con 110 neuronas, más al finalizar el entrenamiento la tasa de error bajó al 11%.

En el caso de la enfermedad de Parkinson, se diseñó en el año 2002 un modelo de red neuronal convolucional, la cual fue entrenada y validada con un set de imágenes axiales obtenidas por SPECT de pacientes con Parkinson, pacientes con Parkinson sin manifestaciones de neurodegeneración, pacientes con

Parkinson por herencia genética y controles sanos. En este estudio se comparó el modelo creado con arquitecturas como AlexNet, GoogleNet, VGG-19, ResNet y DenseNet, donde todas tuvieron una exactitud de predicción de entre el 76 y 88%, sin embargo, se reconoció la limitación de datos para el entrenamiento y validación de los modelos, dadas las categorías planteadas (Hathaliya *et al.*, 2022).

Por su parte, en un estudio realizado por Yang *et al.* (2022) se utilizó a ResNet como arquitectura para una red neuronal convolucional, en la cual se utilizaron como entrada datos clínicos observables como tiempo para levantarse y caminar, tiempo de parado de una silla o criterios de calidad de caminata. Transformaron los datos numéricos de cada parámetro de la marcha (una dimensión correspondiente a cada parámetro) a un formato estructurado en 3 dimensiones utilizando una técnica de dimensiones elevadas polinomiales, lo que permitió que el modelo analizara los patrones de marcha de manera más efectiva. Las clases tomadas en cuenta para la salida de la red fueron los 5 estadios principales de Parkinson descritos por Hoehn y Yahr (Bhidayasiri & Tarsy, 2012).

Recientemente se ha demostrado que las CNN son capaces de alcanzar más del 90% de precisión en tareas de clasificación de imágenes médicas relacionadas con Parkinson, como en el estudio antes mencionado de Yang *et al.* (2022). Además, al implementarlo en los sistemas de diagnóstico asistido por computadora, los médicos pueden tomar mejores decisiones cuando la enfermedad tiene un diagnóstico temprano, sobre todo en lugares de poco acceso o poco desarrollo médico.

5. OBJETIVOS

5.1 General:

- Diseñar una red neuronal convolucional capaz de discriminar el estadio de la enfermedad de Parkinson, mediante análisis de imagen DaTSCAN.

5.2 Específicos:

- Crear una red neuronal convolucional para el análisis de imagen DaTSCAN de pacientes con Parkinson, con un set de datos de entrenamiento con 5 años de evolución de enfermedad, otorgados por la fundación Michael J. Fox.
- Validar el funcionamiento de la red, correlacionando los datos clínicos con aquellos analizados por la red creada.
- Establecer un modelo de regresión para la comparación de imagen de la progresión de la enfermedad, respecto del tiempo.

6. CAPITULO 2: Metodología

6.1 Selección de pacientes

Se obtuvieron las imágenes de estudio y metadatos del Archivo de Datos de Imagen (IDA, por sus siglas en inglés) y del programa de la Iniciativa de Marcadores de Progresión de Parkinson (PPMI, por sus siglas en inglés). El acceso se obtuvo a través de una solicitud de aplicación a la fundación Michael J. Fox.

Se filtraron datos de aproximadamente 13.907 pacientes, de los cuales se seleccionaron aproximadamente 170 por disponibilidad de datos de SPECT y

cumplimiento de criterios para obtención de un grupo muestral homogéneo. Los pacientes que se tomaron en cuenta para la selección de imagen tuvieron el mismo régimen farmacológico para cada estadio. Los pacientes tienen un origen caucásico con un nivel socioeconómico medio. La distribución de la población de hombres y mujeres es de 40% y 60% respectivamente, y la distribución etaria de los pacientes está en el rango de 50 a 80 años. Respecto a la presencia de mutaciones autosómicas dominantes de alto riesgo como SNCA y LRRK2, todos los pacientes cuentan con, al menos, una mutación (Tabla 1).

Tabla 1 Detalles de inclusión de pacientes filtrados para selección de imágenes.

	Número de participantes	Pacientes hombres	Pacientes mujeres	Edad media	Régimen farmacológico
Estadio 1	57	20	30	55 ± 5	Levodopa 50mg 2 veces al día
Estadio 2	55	32	23	62 ± 4	Levodopa/Carbidopa 100/25 mg 3 veces al día
Estadio 3	56	20	35	69 ± 5	Levodopa/Carbidopa 500/100 mg 3 veces al día
Estadio 4	22	9	13	74 ± 6	Levodopa/Carbidopa 600/100 mg 5 veces al día

Una vez seleccionados los pacientes para el presente estudio, se accedió a los metadatos de criterios no motores y se clasificaron resultados de cuatro matrices correspondientes a pruebas motoras que responden a la escala MDS-UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) y la clasificación de estadios según la escala de Hoehn y Yahr.

Se obtuvieron 4 grupos de aproximadamente 50 pacientes correspondientes a cada estadio de Parkinson (excepto en el cuarto estadio) (Anexo 1). No se incluyó el quinto estadio debido a la escasa disponibilidad de datos de pacientes en esta etapa por muerte o dificultad para examinarlos dado su estado de salud. El protocolo de obtención de imagen del PPMI detalla que para la ejecución de SPECT se suspendió la toma del medicamento a los pacientes por 12 horas. Dentro de las características de toma de imagen se utilizaron colimadores de abanico marca Philips y Siemens con captura angular de 6 grados. El radiotrazador utilizado para todos los pacientes fue el ioflupano 123I y la captura de imagen se hizo a las 3 primeras horas luego de la inyección intravenosa del radiotrazador.

6.2 Procesamiento de imágenes

Se descargaron los datos crudos de las tomografías de los pacientes seleccionados previamente. Se procesaron las tomografías mediante retroproyección filtrada en el programa 3D Slicer (Kikinis *et al.*, 2014). Se aplicó un tipo de filtro Butterworth con una frecuencia de corte de 0,4 ciclos por pixel en 128 proyecciones, una matriz de reconstrucción de 128x128 y un tamaño de voxel de 2mm.

La corrección de atenuación se hizo mediante el método de Chang por falta de datos del coeficiente de atenuación de tejidos, ya que este dato no está disponible, pues se obtiene por una tomografía computarizada adjunta a SPECT. Una vez procesado el objeto tridimensional, se seleccionaron los cortes axiales (Wang *et al.*, 2012).

El post procesamiento de imágenes también se realizó en el programa 3D Slicer utilizando el paquete de tinción PET en espectro arcoíris y un ajuste de brillo automático, siendo el color lila el que representa la mayor señal de fluorescencia captada en el cerebro. Se obtuvieron de 30 a 35 fotogramas axiales de la región de los ganglios basales, las cuales fueron almacenadas en directorios

individuales correspondientes a cada paciente, que a su vez fueron guardadas en un directorio mayor con la categoría correspondiente al estadio de Parkinson. En total, se obtuvieron aproximadamente 7.000 imágenes clasificadas en cuatro categorías: *Stage 1*, *Stage 2*, *Stage 3* y *Stage 4*.

6.3 Construcción de la red neuronal convolucional

Para la clasificación de las diferentes etapas de la enfermedad de Parkinson se separaron los datos para entrenamiento y evaluación en una proporción de 80-20% respectivamente. Se implementaron transformaciones de preprocesamiento de las imágenes para su normalización, incluyendo un escalado a una resolución de 224x224 píxeles, transformación de brillo y contraste (0,2) y normalización de canales RGB con media y desviación estándar predefinidas ($\text{mean}=[0.5, 0.5, 0.5]$, $\text{std}=[0.5, 0.5, 0.5]$). También se aplicaron transformaciones de imagen aleatoria para evitar un sobreajuste del modelo usando las funciones `RandomHorizontalFlip`, `RandomVerticalFlip` y `RandomRotation` de la librería `PyTorch`.

Se utilizaron varias librerías para la manipulación de datos de imagen y construcción de la red. Las bibliotecas y dependencias utilizadas se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2 Librerías descargadas y llamadas para la manipulación de datos y construcción de la red neuronal

Librería	Versión utilizada	Descripción
Keras	2.2	API para TensorFlow
Torch	2.1	Framework para deep learning
Torchvision	0.2	Librería complementaria de torch para procesamiento de imágenes
NumPy	1.1	Manejo de arreglos y operaciones matemáticas
Matplotlib	3.1	Visualización de datos y gráficos
scikit-learn	1.1	Evaluación de modelos, métricas y procesamiento de datos
OpenCV	4.3	Procesamiento de imágenes
Pandas	1.1	Manipulación y análisis de datos tabulares

os	Nativo de Python	Manejo del sistema de archivos
random	Nativo de Python	Generación de números aleatorios
glob	Nativo de Python	Búsqueda de archivos en directorios
time	Nativo de Python	Medición de tiempo y temporización
datetime	Nativo de Python	Manejo de fechas
seaborn	0.2	Visualización estadística de datos
tqdm	4.1	Barra de progreso para loops
PIL (Pillow)	9.1	Manipulación de imágenes
itertools	Nativo de Python	Funciones para iteraciones
shutil	Nativo de Python	Manejo de archivos y directorios
warnings	Nativo de Python	Manejo de advertencias en ejecución
json	Nativo de Python	Manipulación de datos en formato JSON
zipfile	Nativo de Python	Manejo de archivos comprimidos ZIP
albumations	1.1	Aumento de datos para imágenes

Se utilizó la arquitectura ResNet50 (He *et al.*, 2016) preentrenada en el conjunto de datos ImageNet (Deng *et al.*, 2009) como modelo base para la clasificación de las imágenes. Las capas finales originales del modelo fueron reemplazadas por una nueva capa compuesta por 256 neuronas. Adicionalmente se aplicó una normalización por lotes para permitir tasas de aprendizaje más altas y acelerar el entrenamiento.

Como función de activación se utilizó ReLU y se empleó una capa de *dropout* con una tasa de 0,5 para evitar sobreajuste. Finalmente, la capa de salida se programó con softmax para una clasificación multiclase con cuatro neuronas correspondientes a los 4 estadios de Parkinson. El modelo fue programado para trabajar sobre una GPU, ya que el desarrollo de este trabajo se hizo entre dos máquinas con distintas características, una de ellas con una tarjeta gráfica de alta capacidad.

El modelo se entrenó utilizando una función de pérdida de entropía cruzada al ser un modelo para clasificación multiclase. Se empleó el algoritmo de optimización de Adam por su capacidad de entrenamiento de redes

convolucionales con una tasa de aprendizaje de 0,001 para control intrínseco de los resultados de gradiente. Además, se aplicó una tasa de decaimiento con peso de 0,01 para prevenir el sobreajuste y mejorar la generalización del modelo, para lo cual se empleó la técnica StepLR. Mediante esta técnica se buscó reducir la tasa de aprendizaje inicial (0,001) multiplicándola por el factor de 0,1 cada cinco épocas. Este mecanismo asegura que el modelo realice ajustes más finos a medida que el entrenamiento avanza, mejorando así la precisión (Zou *et al.*, 2023).

Para mitigar el problema de desbalance de clases por la limitada disponibilidad de imágenes del cuarto estadio, se implementó un muestreador ponderado, asignando pesos inversamente proporcionales a la frecuencia de cada clase en los datos de entrenamiento. Se entrenó el modelo durante 20 épocas, dada la cantidad de datos, aplicando una estrategia de detención temprana con una “paciencia” de cinco iteraciones para evitar sobreajuste.

6.4 Construcción de una API para la visualización de resultados

Se usaron las librerías Flask, torch, torchvision y PIL. Posteriormente se definió un diccionario con las etiquetas de cada estadio: “*Stage1*”, “*Stage2*”, “*Stage3*” y “*Stage4*”.

Se definió la ruta del modelo (ResNet-50 con la capa final modificada) y se cargaron los pesos entrenados del mejor modelo obtenido. Se programó un paso de conversión de imagen para tener entradas homogéneas y evitar sesgos. Se redimensionó la imagen a 224x224, se convirtió la imagen a tensor y se aplicó una normalización con media y desviación estándar de 0,5. Se usó el software de *Postman* para ingresar la imagen y obtener un archivo JSON con un mensaje correspondiente al estadio de Parkinson.

6.6 Evaluación del Modelo:

Tras el entrenamiento, el mejor modelo fue guardado y utilizado para su evaluación con el conjunto de datos de prueba. Se calcularon métricas de desempeño, incluyendo una matriz de confusión y parámetros de medición para cada clase: precisión (Fórmula 1), exhaustividad o sensibilidad (Fórmula 2) y puntuación F1 (Fórmula 3). Adicionalmente, se calculó la exactitud global de predicción (Fórmula 4) y el coeficiente de correlación de Matthews (Fórmula 5). Estos indicadores permitieron evaluar la capacidad del modelo para distinguir entre las diferentes etapas de la enfermedad de Parkinson. Finalmente, se puso a prueba la red con imágenes inéditas (no utilizadas en el entrenamiento) de los cuatro estadios de Parkinson, obteniendo como salida la categoría de la enfermedad a la que pertenece la imagen.

Fórmula 1: Parámetro de precisión, donde VP son verdaderos positivos y FP falsos positivos.

$$\text{Precisión} = \frac{VP}{VP + FP}$$

Fórmula 2: Parámetro de exhaustividad, donde VP son verdaderos positivos y FN falsos negativos.

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

Fórmula 3: Parámetro de precisión que correlaciona la precisión y la exhaustividad.

$$F1 = 2 \frac{\text{Precisión} * \text{Exhaustividad}}{\text{Precisión} + \text{Exhaustividad}}$$

Fórmula 4: Parámetro de aciertos globales

$$\text{Exactitud} = \frac{\#Predicciones\ correctas}{\#Total\ de\ muestras}$$

*Fórmula 5: Coeficiente de correlación de Matthews para problemas multiclase, donde C es la matriz de confusión, en este caso de 4*4. C_{kk} son los valores diagonales de la matriz de confusión. C_{kl} es la cantidad de veces que la clase k fue erróneamente clasificada como l.*

$$MCC = \frac{\sum_k \sum_l \sum_m C_{klm} - C_{kl} C_{mk}}{\sqrt{\sum_k (\sum_l C_{kl}) (\sum_l \neq \sum_m)} * \sqrt{\sum_k (\sum_l C_{kl}) (\sum_l \neq \sum_m)}}$$

6.7 Regresión lineal

No se pudo construir un modelo de regresión lineal correlacionando la progresión de la enfermedad con los resultados de las imágenes clasificadas, debido a que un número muy pequeño de pacientes tuvieron seguimiento de imagen durante la progresión de todos los estadios de la enfermedad, ya que un porcentaje falleció, otro abandonó el estudio y otros presentaron dificultades al momento de someterse a la tomografía por la misma condición médica. Es por lo expuesto que estadísticamente la construcción de un modelo de regresión no resulta significativa para obtener alguna conclusión.

7. Capítulo 4: Resultados

El entrenamiento y validación de la red neuronal arrojó resultados de clasificación satisfactorios para las imágenes obtenidas del posprocesamiento de tomografías de emisión de fotones correspondientes a los cuatro estadios de la EP.

En la Ilustración 1 se observa una imagen tomada del área de los ganglios basales de un paciente en la primera fase de la enfermedad. En la Ilustración 2 se aprecia la interfaz de la API arrojando como resultado la etiqueta “*Stage 1*”. Este resultado puede corroborarse mediante el patrón morfológico de degeneración de los ganglios basales, el cual describe prolongación unilateral del putamen (derecha) correspondiente a la descripción realizada por Tatsch *et al.* (2013). En la Ilustración 3 (A, B, C) se muestran las variaciones morfológicas y de fluorescencia reconocidas por la red.

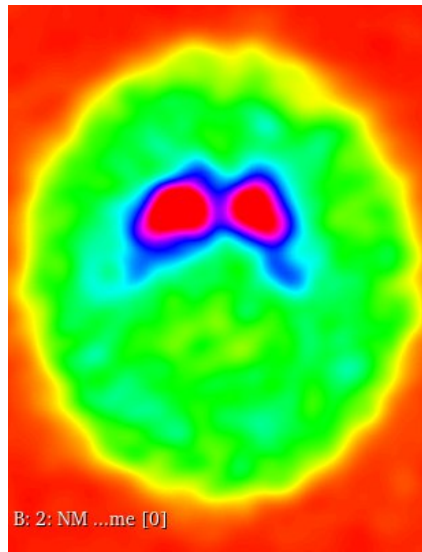


Ilustración 1. Corte axial de la región de los ganglios basales de un paciente con Parkinson en estadio 1.

De acuerdo con los valores obtenidos de las pruebas de validación (1300 imágenes aproximadamente), la exactitud con la que la red puede clasificar una imagen en el estadio 1 es del 93%. El valor de exhaustividad de la red fue de 90%, mientras que la puntuación F1 fue de 91%. El soporte para esta clase fue de 640 imágenes. En la Tabla 3 se detallan los valores de medición descritos.

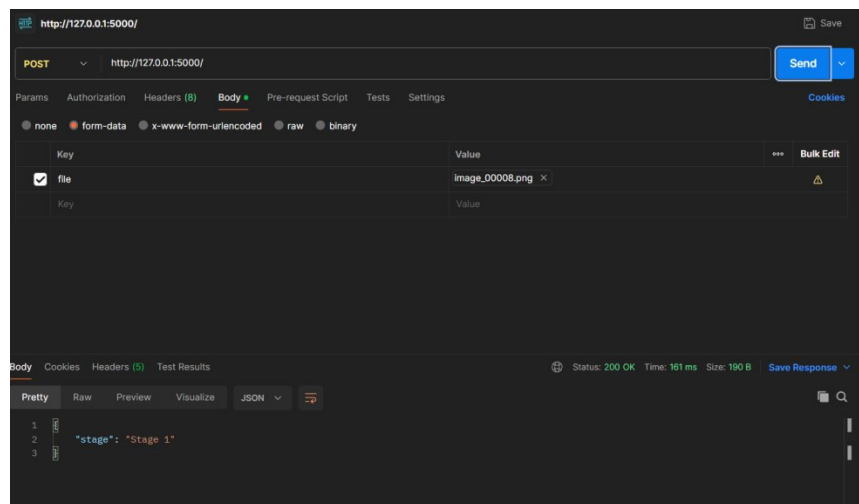


Ilustración 2. Postman (API) en la que se cargó la Ilustración 1. El resultado arroja la etiqueta de "Stage 1".

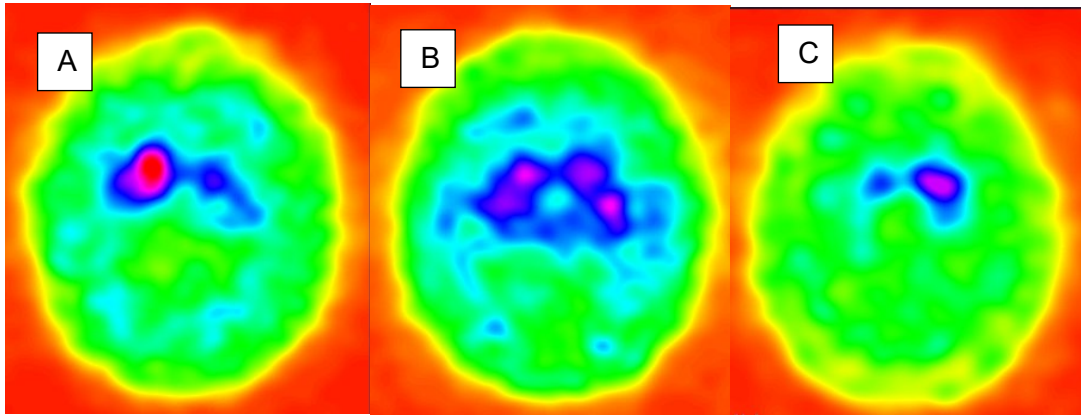


Ilustración 3. (A) Patrón reducido de fluorescencia en comparación con el área promedio de fluorescencia del primer estadio. (B) Patrón de fluorescencia bilateral con remanentes de fluorescencia en otras regiones del cerebro. (C) Patrón considerablemente reducido en comparación con el patrón morfológico reducido del primer estadio. Este patrón se asemeja a aquellos del estadio 4.

La Ilustración 4 corresponde al corte axial de los ganglios basales de un paciente del segundo estadio de Parkinson. No se aprecia la extensión unilateral que caracteriza al estadio 1. Sin embargo, el área de la fluorescencia general tiene un área más reducida que en el estadio 1. La red construida en este trabajo ha logrado captar estos patrones de reducción (Ilustración 5), aun con sus variantes (Ilustración 6) (Wang *et al.*, 2012).

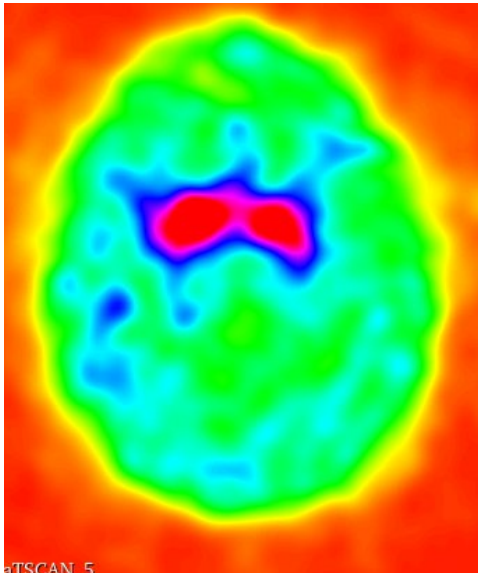


Ilustración 4. Corte axial de la región de los ganglios basales de un paciente con Parkinson en estadio 2.

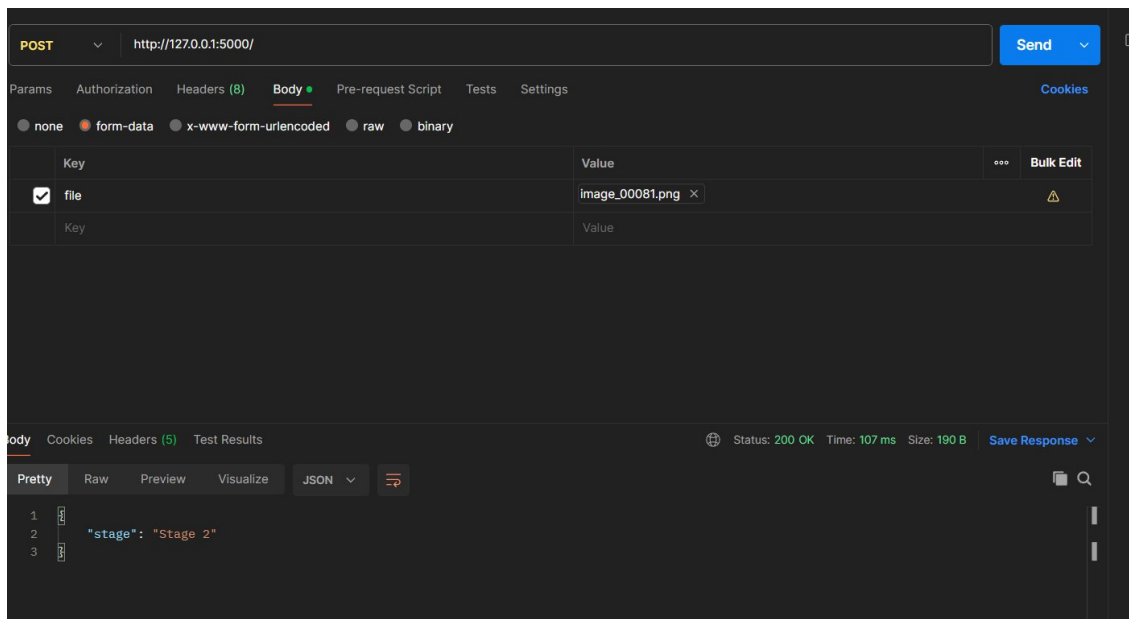


Ilustración 5. Postman (API) en la que se cargó la Ilustración 4. El resultado arroja la etiqueta de "Stage 2".

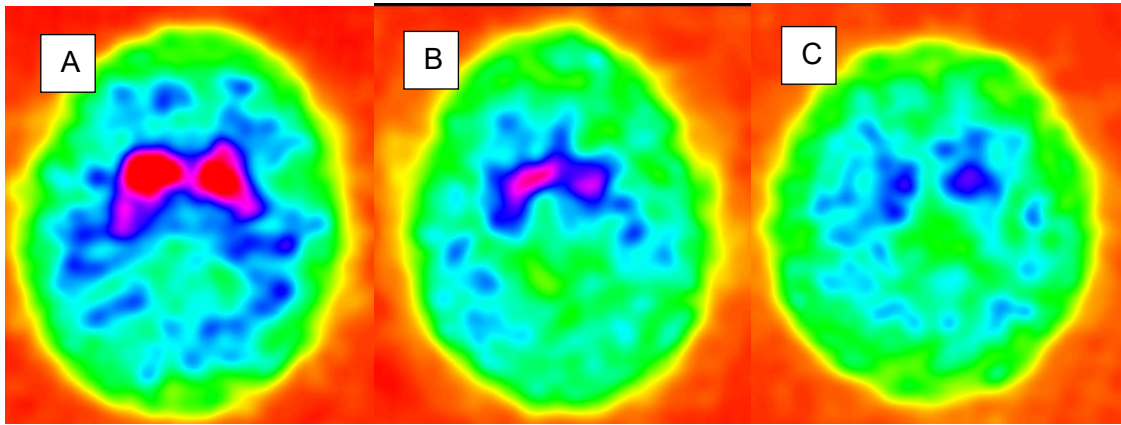


Ilustración 6. (A) Patrón expandido de fluorescencia más artefactos en otras áreas del cerebro. (B) Patrón unilateral derecho reducido con artefactos. (C) Patrón de fluorescencia de área reducida y atenuada con artefactos en otras áreas del cerebro.

Las pruebas de validación (Tabla 3) arrojan una exactitud de clasificación del 80% para el estadio 2, con un valor de exhaustividad del 80% y un parámetro de puntuación F1 del 80%. El decaimiento en los valores de precisión puede deberse a que en la distribución de datos de entrenamiento y de validación, los datos de validación tuvieron un alto número de imágenes atípicas (Sharma *et al.*, 2018; Sinha *et al.*, 2017).

Tabla 3. Parámetros de exactitud obtenidos tras las pruebas de validación del mejor modelo de la red neuronal.

Clase	Exactitud	Exhaustividad	Puntuación F1	Soporte
Stage1	0.93	0.90	0.91	640
Stage2	0.80	0.80	0.80	325
Stage3	0.72	0.82	0.77	213
Stage4	0.65	0.64	0.64	118

La Ilustración 7 corresponde a un corte axial de un paciente en estadio 3 de la enfermedad fue usada para su clasificación con la red, visualizada por la API, y fue correctamente predicha como “Stage 3” (Ilustración 8). La característica morfológica principal del tercer estadio es una reducción pronunciada de la

fluorescencia del *striatum*, especialmente del putamen (región señalada en rojo en la Ilustración 7). La asimetría también es una característica de este estadio, y lo es aún más el grado de reducción de neuronas nigroestriatales viables (Xu *et al.*, 2023).

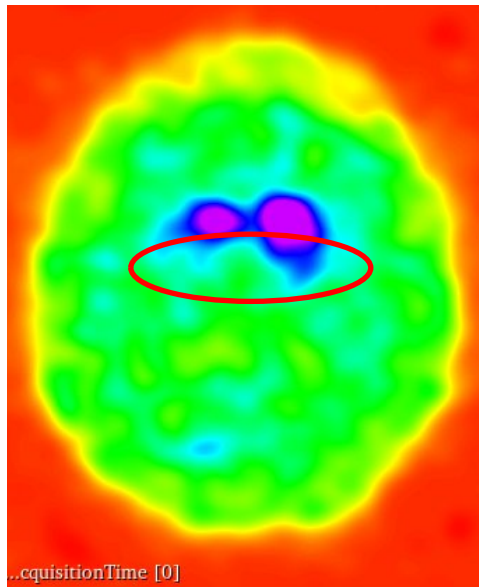


Ilustración 7. Corte axial de la región de los ganglios basales de paciente con Parkinson en estadio 3.

La exactitud de predicción para imágenes en el estadio 3 es del 72%, mientras que el valor de exhaustividad y F1 es de 82% y 77 respectivamente (Tabla 3). Pese a que el estadio 3 tiene un número parecido de pacientes que en los estadios 1 y 2, hubo una menor cantidad de imágenes para validación. Adicional a esta diferencia en los datos de entrada, la reducción en los valores de precisión puede deberse a que, en la distribución de datos de entrenamiento y de validación, los datos de validación contuvieron un alto número de imágenes atípicas (Ilustración 9) (Sharma *et al.*, 2018; Sinha *et al.*, 2017).

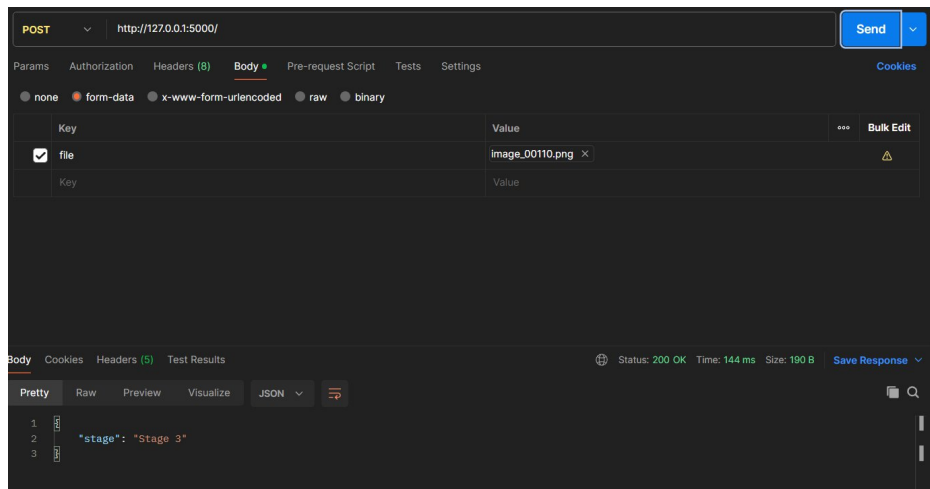


Ilustración 8. POSTMAN (API) en la que se cargó la Ilustración 7. El resultado arroja la etiqueta de "Stage 3".

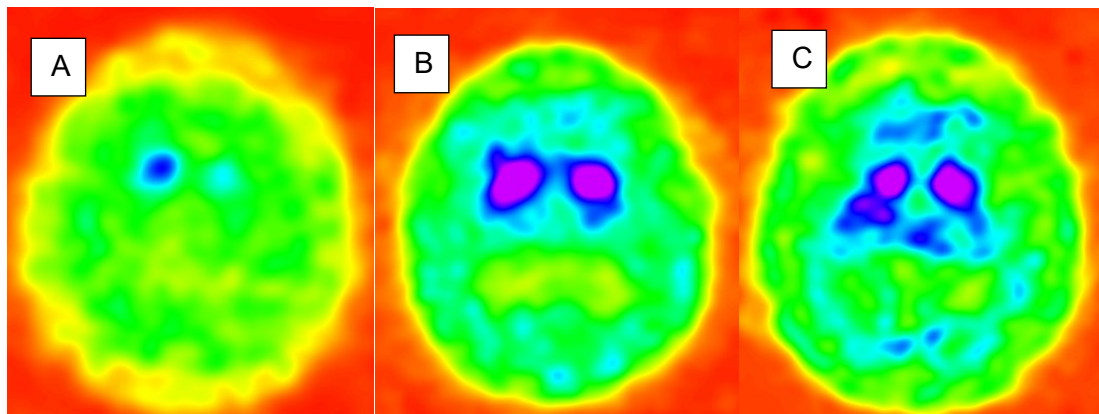


Ilustración 9. (A) Patrón unilateral izquierdo de fluorescencia considerablemente reducido, similar a aquellos del estadio 4. (B) Patrón unilateral reducido de fluorescencia con artefactos. (C) Patrón de fluorescencia bilateral con dos protuberancias en la región del putamen izquierdo.

En la Ilustración 10 se aprecia la morfología correspondiente al cuarto estadio de la enfermedad de Parkinson. La fluorescencia producto de la absorción del radiotrazador para el examen con SPECT refleja una muy pobre prevalencia de neuronas nigroestriatales viables, sobre todo en el caudato (Tatsch *et al.* 2013). Este estadio tiene un patrón morfológico muy reducido y característico en comparación con los anteriores, pues el deterioro nigroestriatal de los ganglios basales entre el tercer y cuarto estadio es más pronunciado que entre otros

estadios (Xu *et al.*, 2023). El patrón de tinción se aprecia solamente como dos puntos y puede tener diferencia bilateral o no. En la Ilustración 11 se aprecia la API mostrando la etiqueta clasificatoria “Stage 4” para la imagen mostrada en la Ilustración 10.

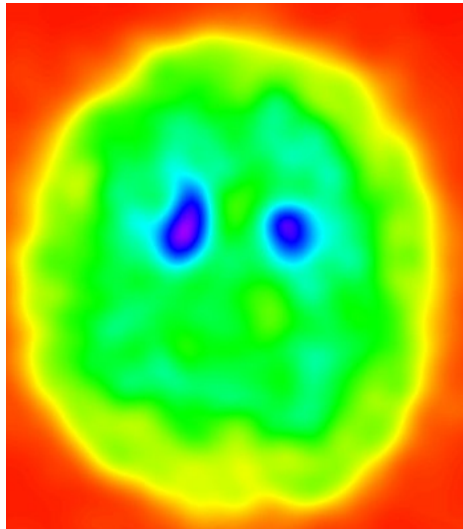


Ilustración 10. Corte axial de la región de los ganglios basales de paciente con Parkinson en estadio 4.

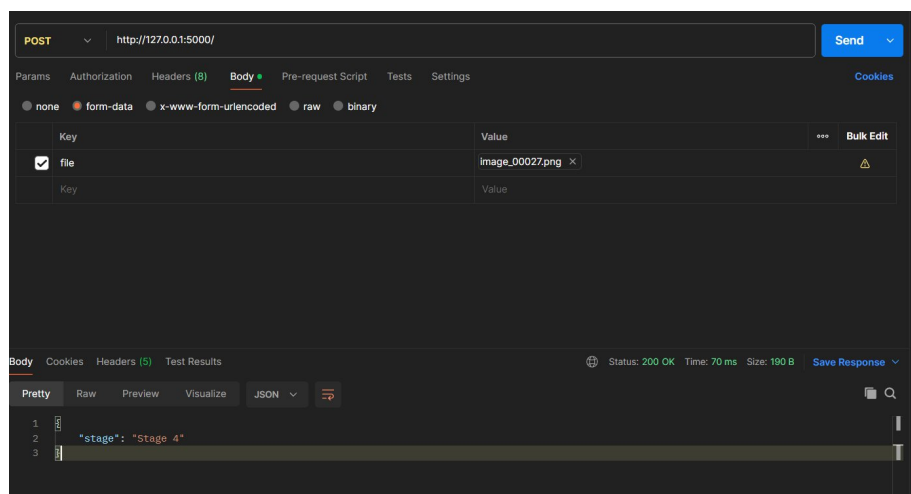


Ilustración 11. POSTMAN (API) en la que se cargó la Ilustración 10. El resultado arroja la etiqueta de "Stage 4".

Los valores de precisión de este estadio (Tabla 3) son los más bajos con respecto a otros estadios debido a que esta fue la fase con menos individuos contados para el estudio, y, por lo tanto, menor cantidad de datos de entrenamiento y validación. Pese al proceso de enriquecimiento programado en la red neuronal, el entrenamiento realizado con la cantidad de datos disponibles para este estudio no tiene la robustez suficiente para predecir por sí solo patrones correspondientes al estadio 4.

La exactitud de predicción global del modelo fue de 84%. El porcentaje de exactitud global refleja una efectividad fuerte para clasificación de imágenes para discriminación de estadios de Parkinson. Sin embargo, el análisis individual de precisión de clasificación muestra que las dos últimas clases no cuentan con una precisión muy elevada para discriminación de imágenes, probablemente por el desbalance de datos en comparación con las otras clases.

En la matriz de confusión (Tabla 4) se aprecia que la mayor incongruencia de clasificación para cada clase corresponde a la subsecuencia de estadios de Parkinson. Para el estadio 3, la red clasificó erróneamente 31 imágenes como estadio 2 y 32 imágenes como estadio 4. Este error no se observa en la clasificación de los estadios 1 y 2, lo que puede deberse a cierto grado de desbalance de datos de validación en el estadio 3. Para el estadio 4 se observa una clasificación errónea de casi la mitad de datos de entrada como estadio 3. La diferencia de error en la clasificación de la clase correspondiente al estadio 4 se debe probablemente al desbalance de datos para el entrenamiento de la red neuronal.

Tras la elaboración de la matriz de confusión y cálculo del coeficiente de confusión de Matthews, se obtuvo un valor de 0,75, demostrando una fuerte correlación global entre la predicción de la red y las etiquetas reales, aun cuando la red se entrenó con valores desbalanceados.

Tabla 4 Matriz de confusión para clasificación de los 4 estadios de Parkinson

	Stage1	Stage2	Stage3	Stage4
Stage1	573	63	4	0
Stage2	30	260	31	4
Stage3	0	1	175	37
Stage4	11	0	32	75

8. Conclusiones

La red neuronal convolucional diseñada es capaz de discriminar el estadio de la enfermedad de Parkinson mediante análisis de imágenes DaTSCAN con una exactitud global del 84% y un valor de coeficiente de correlación de Matthews de 0,75.

La red neuronal convolucional creada con un set de datos de SPECT DaTSCAN para cuatro estadios de Parkinson tiene una alta exactitud y valores de precisión para la predicción individual de las clases correspondiente a los estadios 1 y 2 de Parkinson.

La red neuronal no posee una alta exactitud y parámetros de precisión para la predicción individual de las clases correspondientes a los estadios 3 y 4 de Parkinson, siendo el cuarto estadio el que tiene la menor precisión de todas las clases, probablemente por el desbalance de datos de entrenamiento y validación.

Las imágenes analizadas con patrones de fluorescencia atípicos o con alta prevalencia de artefactos probablemente redujo la capacidad predictiva de la red, sobre todo en aquellas categorías con datos desbalanceados.

Los resultados de la matriz de confusión demostraron una tendencia mayor al fallo de predicción con estadios anteriores y posteriores al de interés. Sin

embargo, esta tendencia fue menor en los grupos con mayor cantidad de datos de entrenamiento.

9. Recomendaciones

Para mejorar el porcentaje global de exactitud de predicción se recomienda aumentar la cantidad de datos de entrenamiento para todas las categorías, sobre todo de aquellas con un desbalance de imágenes.

Se recomienda homogeneizar los datos de entrenamiento con el fin de que la red neuronal pueda aprender los patrones atípicos de cada estadio de mejor manera, para aumentar la capacidad de predicción.

10. Bibliografía

- Antonini, A., & DeNotaris, R. (2004). PET and SPECT functional imaging in Parkinson's disease. *Sleep Medicine*, 5(2), 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2003.10.013>
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(6), 548–560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Ashoor, M., & Khorshidi, A. (2022). Point-spread-function enhancement via designing new configuration of collimator in nuclear medicine. *Radiation Physics and Chemistry*, 190, 109783. <https://doi.org/10.1016/J.RADPHYSICHEM.2021.109783>
- Ávila-Luna, A., & Bueno-Nava, A. (2014). Los ganglios basales: la participación dopaminérgica estriatal. *Investigación en Discapacidad*, 3(1), 19-24.
- Balcan, M.-F., Blum, A., Hartline, J. D., & Mansour, Y. (2005). *Mechanism Design via Machine Learning* *.
- Bhidayasiri, R., & Tarsy, D. (2012). Parkinson's Disease: Hoehn and Yahr Scale. *Current Clinical Neurology*, 36, 4–5. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-426-5_2
- Braak, H., Braak, E., Yilmazer, D., Schultz, C., De Vos, R. A., & Jansen, E. N. (1995). Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission. Supplementum*, 46, 15-31.
- Brundin, P., Li, J.-Y., Holton, J. L., Lindvall, O., & Revesz, T. (2008). Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(10), 741–745. doi:10.1038/nrn2477
- Brucke, T., Djamshidian, S., Bencsits, G., Pirker, W., Asenbaum, S., & Podreka, I. (2000). SPECT and PET imaging of the dopaminergic system in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Supplement*, 247(4), 2–7. <https://doi.org/10.1007/PL00007769/METRICS>
- Brooks, D. J. (1989). Positron emission tomographic studies of the subcortical degenerations and dystonia. *Seminars in Neurology*, 9(4), 351–359. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1041345>
- Brooks, D. J. (1993). PET studies on the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurology*, 43(12 Suppl 6), S6-16. <https://europepmc.org/article/med/8264913>
- Brooks, D. J. (2016). Molecular imaging of dopamine transporters. *Ageing Research Reviews*, 30, 114–121. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2015.12.009>
- Carbonell, J. G., Michalski, R. S., & Mitchell, T. M. (1983). AN OVERVIEW OF MACHINE LEARNING. In *Machine Learning* (pp. 3–23). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-051054-5.50005-4>
- Cherry, S. R., Sorenson, J. A., & Phelps, M. E. (2012). Physics in Nuclear Medicine. *Physics in Nuclear Medicine*, 1–523. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.123125>
- Chew, Z. X., Lim, C. L., Ng, K. Y., Chye, S. M., Ling, A. P. K., & Koh, R. Y. (2023). The Role of Monoamine Oxidase B Inhibitors in the Treatment of Parkinson's Disease - An Update. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 22(3), 329–352. <https://doi.org/10.2174/1871527321666211231100255>
- Deng, J., Dong, W., Socher, R., Li, L. J., Li, K., & Fei-Fei, L. (2009). ImageNet: A Large-Scale Hierarchical Image Database. *2009 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, CVPR 2009*, 248–255. <https://doi.org/10.1109/CVPR.2009.5206848>
- Esser, P. D. (1985). Improvements in SPECT technology for cerebral imaging. *Seminars in Nuclear Medicine*, 15(4), 335–346. [https://doi.org/10.1016/S0001-2998\(85\)80012-X](https://doi.org/10.1016/S0001-2998(85)80012-X)
- Fezeu, F., Jbara, O. F., Jbarah, A., Choucha, A., De Maria, L., Ciaglia, E., De Simone, M., & Samnick, S. (2024). PET imaging for a very early detection of rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease – A model-based cost-effectiveness analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 243, 108404. <https://doi.org/10.1016/J.CLINURO.2024.108404>

- Gálvez-Jiménez, N. (2004). *Scientific basis for the treatment of Parkinson's disease* (Second ed.). Taylor & Francis.
- Gray, A., McNamara, I., Aziz, T., Gregory, R., Bain, P., Wilson, J., & Scott, R. (2002). Quality of life outcomes following surgical treatment of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *17*(1), 68–75. <https://doi.org/10.1002/MDS.1259>
- Graybiel, A. M. (2000). The Basal ganglia. *Current Biology*, *10*(14), R509–R511. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(00\)00593-5](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(00)00593-5)
- Greenland, J. C., & Barker, R. A. (2018). The Differential Diagnosis of Parkinson's Disease. *Neurology*, *43*(2), S1-11. <https://doi.org/10.15586/CODONPUBLICATIONS.PARKINSONSDISEASE.2018.CH6>
- Gómez, Noelia. (2018). *TRABAJO DE FIN DE GRADO GRADO EN FISIOTERAPIA*. <http://hdl.handle.net/2183/21101>
- Hathaliya, J., Parekh, R., Patel, N., Gupta, R., Tanwar, S., Alqahtani, F., Elghatwary, M., Ivanov, O., Raboaca, M. S., & Neagu, B. C. (2022). Convolutional Neural Network-Based Parkinson Disease Classification Using SPECT Imaging Data. *Mathematics* *2022, Vol. 10, Page 2566*, *10*(15), 2566. <https://doi.org/10.3390/MATH10152566>
- Halliday, G. M., & McCann, H. (2010). The progression of pathology in Parkinson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1184*(1), 188-195.
- He, K., Zhang, X., Ren, S., & Sun, J. (2016). Deep residual learning for image recognition. *Proceedings of the IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, 2016-December*, 770–778. <https://doi.org/10.1109/CVPR.2016.90>
- Heim, B., Krismer, F., De Marzi, R., & Seppi, K. (2017). Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, *124*(8), 915. <https://doi.org/10.1007/S00702-017-1717-8>
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *79*(4), 368–376. <https://doi.org/10.1136/JNNP.2007.131045>
- Jankovic, J., & Aguilar, L. G. (2008). Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *4*(4), 743–757. <https://doi.org/10.2147/ndt.s2006>
- Jiazhi Liang 2020 J. Phys.: Conf. Ser. 1634 012110
- Juri, C. C., & Chaná, P. C. (2006). *Levodopa en la enfermedad de Parkinson. ¿Qué hemos aprendido?*
- Koller, W. C., & Rueda, M. G. (1998). Mechanism of action of dopaminergic agents in Parkinson's disease.
- Kikinis, R., Pieper, S. D., & Vosburgh, K. G. (2014). 3D Slicer: A Platform for Subject-Specific Image Analysis, Visualization, and Clinical Support. *Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy*, 277–289. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7657-3_19
- Kim, D. J., Isidro-Pérez, A. L., Doering, M., Llibre-Rodríguez, J. J., Acosta, I., Rodríguez Salgado, A. M., Pinilla-Monsalve, G. D., Tanner, C., Llibre-Guerra, J. J., & Prina, M. (2024). Prevalence and Incidence of Parkinson's Disease in Latin America: A Meta-Analysis. *Movement Disorders*, *39*(1), 105–118. <https://doi.org/10.1002/mds.29682>
- Laihinen, A., & Halsband, U. (2006). PET imaging of the basal ganglia. *Journal of Physiology-Paris*, *99*(4-6), 406-413.
- Laurencin, C., Lancelot, S., Brosse, S., Mérida, I., Redouté, J., Greusard, E., Lamberet, L., Liotier, V., Le Bars, D., Costes, N., Thobois, S., Boulinguez, P., & Ballanger, B. (2023). *Noradrenergic alterations in Parkinson's disease: a combined 11 C-yohimbine PET/neuromelanin MRI study*. <https://doi.org/10.1093/brain/awad338>
- Lv, J., Chen, L., Zhu, Z., Long, P., Hu, L., Zhou, H., & Shen, Z. (2025). Advanced prediction of multi-leaf collimator leaf position using artificial neural network. *Medical Physics*. <https://doi.org/10.1002/MP.17690>

- Marras, C., Beck, J. C., Bower, J. H., Roberts, E., Ritz, B., Ross, G. W., Abbott, R. D., Savica, R., Van Den Eeden, S. K., Willis, A. W., & Tanner, C. (2018). Prevalence of Parkinson's disease across North America. *Npj Parkinson's Disease*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/S41531-018-0058-0>
- Marsot, A., Guilhaumou, R., Azulay, J. P., & Blin, O. (2017). Levodopa in Parkinson's Disease: A Review of Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Analysis. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences: A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne Des Sciences Pharmaceutiques*, 20(0), 226–238. <https://doi.org/10.18433/J30H04>
- Mueller, S. P., Polak, J. F., Kijewski, M. F., & Holman, B. L. (1986). Collimator Selection for SPECT Brain Imaging: The Advantage of High Resolution. *Journal of Nuclear Medicine*, 27(11), 1729–1738. <https://jnm.snmjournals.org/content/27/11/1729>
- Nazari, M., Kluge, A., Apostolova, I., Klutmann, S., Kimiaei, S., Schroeder, M., & Buchert, R. (2022). Explainable AI to improve acceptance of convolutional neural networks for automatic classification of dopamine transporter SPECT in the diagnosis of clinically uncertain parkinsonian syndromes. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 49(4), 1176–1186. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05569-9>
- Özgür AKDEMİR, Ü., Bora Tokçaer, A., & Özlem ATAY, L. (2020). *Turkish Journal of Medical Sciences Dopamine transporter SPECT imaging in Parkinson's disease and parkinsonian disorders*. <https://doi.org/10.3906/sag-2008-253>
- Pagano, G., Niccolini, F., & Politis, M. (2016). Imaging in Parkinson's disease. *Clinical Medicine (London, England)*, 16(4), 371–375. <https://doi.org/10.7861/CLINMEDICINE.16-4-371>
- Paschali, A., Messinis, L., Kargiotis, O., Lakiotis, V., Kefalopoulou, Z., Constantoyannis, C., ... & Vassilakos, P. (2010). SPECT neuroimaging and neuropsychological functions in different stages of Parkinson's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37, 1128-1140.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., ... & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-21.
- Politis, M., Wu, K., Molloy, S., Bain, P. G., Chaudhuri, K. R., & Piccini, P. (2010). Parkinson's disease symptoms: The patient's perspective. *Movement Disorders*, 25(11), 1646–1651. <https://doi.org/10.1002/mds.23135>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015a). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/MDS.26424>
- Rice, M. E., Patel, J. C., & Cragg, S. J. (2011). Dopamine release in the basal ganglia. *Neuroscience*, 198, 112–137. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2011.08.066>
- Sharma, N., Jain, V., & Mishra, A. (2018). An Analysis Of Convolutional Neural Networks For Image Classification. *Procedia Computer Science*, 132, 377–384. <https://doi.org/10.1016/J.PROCS.2018.05.198>
- Shu, X., Wang, J., Zhang, A., Shi, J., & Wu, X. J. (2024). CSCA U-Net: A channel and space compound attention CNN for medical image segmentation. *Artificial Intelligence in Medicine*, 150, 102800. <https://doi.org/10.1016/J.ARTMED.2024.102800>
- Sinha, T., Verma, B., & Haidar, A. (2017). Optimization of convolutional neural network parameters for image classification. *2017 IEEE Symposium Series on Computational Intelligence, SSCI 2017 - Proceedings, 2018-January*, 1–7. <https://doi.org/10.1109/SSCI.2017.8285338>
- Stiller, W. (2018). Basics of iterative reconstruction methods in computed tomography: A vendor-independent overview. *European Journal of Radiology*, 109, 147–154. <https://doi.org/10.1016/J.EJRAD.2018.10.025>
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. In *Journal of Neurochemistry* (pp. 318–324). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>

- Tang, W., Sun, J., Wang, S., & Zhang, Y. (2023). Review of AlexNet for Medical Image Classification. *EAI Endorsed Transactions on E-Learning*, 9. <https://doi.org/10.4108/eetel.4389>
- Tatsch, K., & Poepperl, G. (2013). Nigrostriatal Dopamine Terminal Imaging with Dopamine Transporter SPECT: An Update. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(8), 1331–1338. <https://doi.org/10.2967/JNUMED.112.105379>
- Vlaar, A. M. M., van Kroonenburgh, M. J. P. G., Kessels, A. G. H., & Weber, W. E. J. (2007). Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes. *BMC Neurology*, 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-7-27>
- Wang, L., Zhang, Q., Li, H., & Zhang, H. (2012). SPECT molecular imaging in Parkinson's disease. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/412486>
- Warner, T. T., & Schapira, A. H. (2003). Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 53(S3), S16-S25.
- Wakabayashi, K., Mori, F., & Takahashi, H. (2006). Progression patterns of neuronal loss and Lewy body pathology in the substantia nigra in Parkinson's disease. In *Parkinsonism and Related Disorders* (Vol. 12, Issue SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.05.028>
- Werner, P., Seppi, K., Tanner, C., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Eleonore Schrag, A., Lang, A. E., Edmond Safra Program in Parkinson, C. J., Morton, C., & Shulman, G. (2017). *Nature Reviews Disease Primers*.
- Xu, W., Fu, Y. L., & Zhu, D. (2023). ResNet and its application to medical image processing: Research progress and challenges. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 240, 107660. <https://doi.org/10.1016/J.CMPB.2023.107660>
- Yu, H., Yang, L. T., Zhang, Q., Armstrong, D., & Deen, M. J. (2021). Convolutional neural networks for medical image analysis: State-of-the-art, comparisons, improvement and perspectives. *Neurocomputing*, 444, 92–110. <https://doi.org/10.1016/J.NEUCOM.2020.04.157>
- Zou, D., Cao, Y., Li, Y., & Gu, Q. (2023). UNDERSTANDING THE GENERALIZATION OF ADAM IN LEARNING NEURAL NETWORKS WITH PROPER REGULARIZATION. *Conference Paper*.