

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
LICENCIATURA EN BIOINGENIERÍA MÉDICA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN TEMPORAL DE SUJETOS CON LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER MEDIANTE GRAFOS
MORFOLÓGICOS EN IMÁGENES OBTENIDAS CON RESONANCIA
MAGNÉTICA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO EN BIOINGENIERÍA
MÉDICA:

PRESENTA:

P.L.B.M. LAURA PATRICIA GONZALEZ MEZA

DIRECTOR:

DR. JOSÉ JAVIER REYES LAGOS

ASESOR EXTERNO:

DR. JORGE LUIS PÉREZ GONZÁLEZ

REVISORES:

MTRA. MARIANA ALVAREZ CARVAJAL

DR. FABIÁN ESCOBAR ARIZMENDI

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO; ABRIL, 2022.

Resumen

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es uno de los padecimientos neurodegenerativos más comunes a nivel mundial, el cual se caracteriza por el deterioro progresivo de las funciones cognitivas y conductuales. El hallazgo más característico durante el desarrollo de esta enfermedad es la atrofia cerebral global, caracterizado por lesiones del lóbulo temporal medial, hipocampo y corteza entorrinal. Una de las áreas más desafiantes es intentar comprender los modelos de cableado y la forma en que generan la funcional cerebral de manera normal y anormal, y uno de los enfoques más estudiados para los sistemas complejos es la teoría de grafos. Es por eso, que en este trabajo se exploró un nuevo enfoque para el análisis morfológico de imágenes cerebrales por resonancia magnética estructural basado en grafos. La construcción de los grafos se basó en la segmentación de subregiones cerebrales y en la medición de dos métricas invariantes: compacidad discreta y tortuosidad discreta. El objetivo es construir un gráfico para un sujeto en diferentes instantes de tiempo y cuantificar los cambios cerebrales utilizando las características de la red. Al realizar el análisis de grafos cerebrales temporales a sujetos control, pacientes con deterioro cognitivo leve y pacientes con la enfermedad de Alzheimer, se encontraron disminuciones en el grado medio (hasta un 25%) y en la cercanía media (hasta un 28%). Los resultados preliminares sugieren que el análisis propuesto puede ser útil en el estudio y seguimiento de pacientes con EA, como herramienta de diagnóstico o como características en una estrategia de clasificación automática.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurodegenerative diseases worldwide, characterized by the progressive deterioration of cognitive and behavioral functions. The most characteristic finding during the development of this disease is global brain atrophy, characterized by lesions of the medial temporal lobe, hippocampus and entorhinal cortex. One of the most challenging areas is trying to understand wiring patterns and how they generate normal and abnormal brain function, and one of the most studied approaches to complex systems is graph theory. Therefore, in this work we explored a new approach for morphological analysis of structural magnetic resonance brain images based on graphs. Graph construction was based on segmentation of brain subregions and measurement of two invariant metrics: discrete compactness and discrete tortuosity. The goal is to construct a graph for a subject at different time instants and quantify brain changes using network features. By performing temporal brain graph analysis on control subjects, patients with mild cognitive impairment and patients with Alzheimer's disease, decreases in average degree (up to 25%) and average closeness (up to 28%) were found. Preliminary results suggest that the proposed analysis may be useful in the study and follow-up of patients with AD, as a diagnostic tool or as features in an automatic classification strategy.

Índice general

1. Marco teórico	6
1.1. Enfermedad de Alzheimer (EA)	6
1.1.1. Patogenia	6
1.1.2. Etapas de la enfermedad de Alzheimer	7
1.2. Resonancia magnética en la enfermedad de Alzheimer	8
1.2.1. Resonancia magnética estructural en la enfermedad de Alzheimer	10
1.3. Métricas morfológicas en el estudio de la enfermedad de Alzheimer mediante imágenes de resonancia magnética	12
1.3.1. Compacidad Discreta	13
1.3.2. Tortuosidad Discreta	14
1.3.3. Volumen y Volumen Normalizado	16
1.4. Teoría de grafos cerebrales	16
1.4.1. Teoría de grafos cerebrales en la enfermedad de Alzheimer	19
2. Planteamiento del problema	21
3. Justificación	23
4. Hipótesis	24
5. Objetivos	25
5.1. Objetivo general	25
5.2. Objetivos específicos	25
6. Metodología	26
6.1. Organización de banco de imágenes	27
6.2. Segmentación de estructuras cerebrales	28
6.3. Construcción de matriz de adyacencia y grafos	29

6.3.1. Matriz de adyacencia	29
6.3.2. Construcción de grafos	30
6.4. Análisis Estadístico	30
7. Implicaciones Éticas	31
8. Resultados y Discusión	32
9. Conclusiones	35
10.Recomendaciones	36
11.Productos derivados de este trabajo	37

Capítulo 1

Marco teórico

1.1. Enfermedad de Alzheimer (EA)

La Enfermedad de Alzheimer es uno de los padecimientos neurodegenerativos más comunes, causada por la muerte de las células neuronales. Como resultado de esta pérdida neuronal, se sufre el deterioro progresivo de las funciones cognitivas y conductuales, entre las que se encuentra la memoria, comprensión, lenguaje, atención, razonamiento y juicio, además de generar discapacidad y dependencia [1][2].

El principal factor de riesgo de EA es la edad, esta es un factor determinante de la incidencia de la enfermedad, debido a que el envejecimiento poblacional es un fenómeno mundial [3].

1.1.1. Patogenia

El hallazgo más característico es la atrofia cerebral global [4]. Estos cambios anatómopatológicos se distinguen por lesiones del lóbulo temporal medial, hipocampo y corteza entorrinal. Estas alteraciones son gracias a la presencia de placas de proteína beta amiloide fuera de las neuronas y ovillos neurofibrilares de la proteína tau dentro de las neuronas. Las placas de proteína beta amiloide y los ovillos neurofibrilares producen cambios a nivel neuronal, ocasionando neurodegeneración, muerte neuronal y alteración sináptica [3].

La proteína tau es la encargada de estabilizar los microtúbulos para el funcionamiento normal de las neuronas, pero debido a modificaciones bioquímicas tóxicas, provoca que se adhiera a fibras produciendo los ovillos, ocasionando neurodegeneración y que se esparzan por todo el cerebro. Iniciando por la región hipocampal y transentorrinal y posteriormente en la neocorteza. Por otro lado, la proteína beta amiloide participa en la propagación de

tau por todo el cerebro. Conduce a la cascada de agregación anormal de tau, se encuentra presente en todos los cerebros humanos, formándose en placas y en conjunto con tau es responsable de los síntomas de la enfermedad. Inicia depositándose en la neocorteza basal, se esparce al hipocampo y posteriormente al resto de la corteza [3].

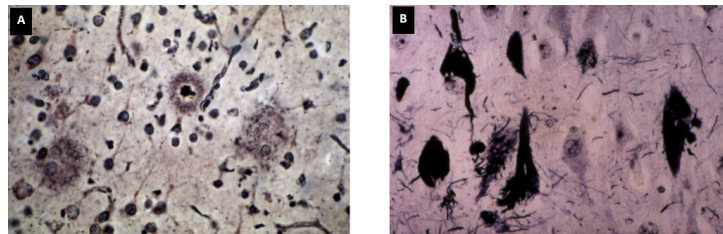


Figura 1.1: Corteza cerebral. A.Placas amiloides. B. Ovillos neurofibrilares (Foto tomada de [5])

La atrofia cerebral es gracias a la presencia de ambas proteínas. Se observan primeramente en estructuras límbicas del lóbulo temporal medial, después se extienden a la corteza temporal y frontal [3].

1.1.2. Etapas de la enfermedad de Alzheimer

Se conoce la existencia de pacientes que presentan placas amiloides difusas típicas de la EA y no padecen demencia; así como también de que años anteriores de los primeros síntomas clínicos se produce la neuropatología, siendo la demencia el estadio final de la enfermedad [6]. Con esto, se distingue el desarrollo de la EA en 3 diferentes etapas: la preclínica, el deterioro cognitivo leve (DCL) y por último, el desarrollo de la EA o demencia (figura 1.2) [7].

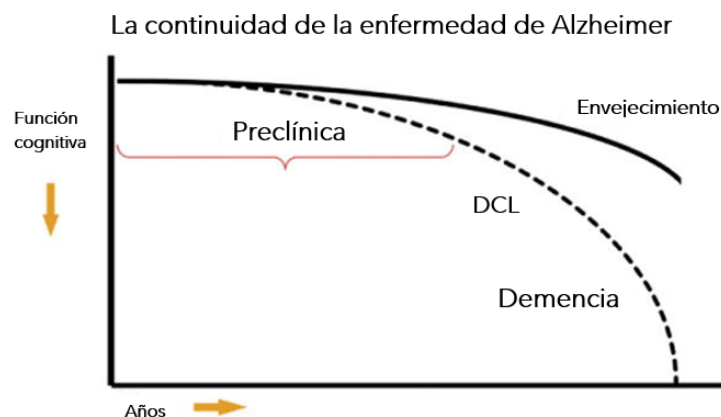


Figura 1.2: Trayectoria de la enfermedad de Alzheimer. La etapa preclínica precede al deterioro cognitivo leve y este avanza hasta el desarrollo de demencia o EA. (Modificado de [7])

La etapa preclínica se define como el estadio en el cual existe la patología tipo Alzheimer durante un periodo de años sin la presencia de demencia, en esta existe la aparición de las primeras lesiones en el tejido cerebral, los individuos tienen una mayor probabilidad de progresar a la segunda etapa de la enfermedad, el DCL y desarrollar finalmente EA [6].

Algunas de las manifestaciones del DCL son un déficit en la memoria episódica, verbal y visual, dificultades en la adquisición y consolidación de la información, déficit en la comprensión auditiva, lectora y habilidades narrativas. Durante la última etapa, la EA, existe una alteración en la memoria episódica a corto y largo plazo, un déficit en la capacidad de aprendizaje y recuerdo de información nueva, así como también, la capacidad para reconocer objetos y organizarlos disminuye [3] [6].

Es importante mencionar que la representación anterior no implica que todos los individuos con presencia de las proteínas beta amiloide y tau, desarrollaran EA [6].

La evaluación del estado mental de las personas, especialmente en ancianos, puede ser a través de diversas pruebas, entre las más utilizadas se encuentran el Mini-Examen del Estado Mental (MMSE, por sus siglas en inglés) y la escala de Clasificación de la Demencia Clínica (CDR, por sus siglas en inglés) [8].

El MMSE se trata de un instrumentos psicológico utilizado a nivel internacional para la medición del deterioro cognitivo. Proporciona la posibilidad de detectar demencia en pacientes psiquiátricos y llevar un seguimiento de la evolución del deterioro cognitivo en pacientes con demencia. Este instrumento evalúa diferentes áreas del conocimiento, como la memoria, la comprensión verbal, la orientación y otra serie de habilidades. Para ellos cuenta con una escala de puntuación que va desde los 0 hasta los 30 puntos, la cual determinara el grado del deterioro cognitivo que se padece [8].

La CDR se trata de una entrevista que se le realiza al paciente, para evaluar sus habilidades cognitivas. Cuenta con una escala global de 5 puntos, en la que se evalúan 5 aspectos: memoria, orientación, juicio y solución de problemas. Su puntuación va desde los 0 hasta los 3 puntos, para situar la paciente en uno de los 5 estadios: 0 (sano), 0,5 (demencia cuestionable), 1 (demencia leve), 2 (demencia moderada) y 3 (demencia severa) [9].

1.2. Resonancia magnética en la enfermedad de Alzheimer

Las técnicas de imagen han sido habitualmente utilizadas principalmente de apoyo en el tratamiento de las demencias ayudando a descartar causas tratables, pero actualmente este papel está progresando hacia el área diagnóstica, apoyando en la diferenciación entre distintos tipos de demencias [10].

En comparación con otras técnicas de imágenes, la resonancia magnética (RM) ofrece un buen detalle anatómico y contraste de materia gris y blanca [11]. Se ha demostrado que los pacientes con EA muestran reducción en el volumen de ciertas áreas del cerebro, como el hipocampo y la corteza entorrinal, y una forma de observar esta pérdida de volumen cerebral es a través de esta técnica [12].

La RM es una técnica no invasiva que permite obtener información anatómica de la estructura en estudio sin el uso de radiación ionizante. Su funcionamiento se basa en el aprovechamiento del fenómeno físico de resonancia magnética, que se ejerce en los protones contenidos en el agua de los tejidos. Se produce un campo magnético a través del uso de imanes, el cual obliga a los protones a alinearse con él, después se envían pulsos de radiofrecuencia los cuales desalinean a los protones del campo magnético liberando cierta energía, dicha energía es registrada por el resonador, los datos son procesados y son reconstruidos cortes de la región la cual es estudiada en los tres planos anatómicos más usuales: sagital, coronal y transversal [13].

Las imágenes por resonancia magnética (IRM) juegan un papel importante como herramienta de diagnóstico debido a que ayudan a medir los patrones espaciales de atrofia y su evolución con la enfermedad (figura 1.3), además de que es parte de la evaluación clínica estándar de la Academia Estadounidense de Neurología para personas con síntomas de demencia [12].

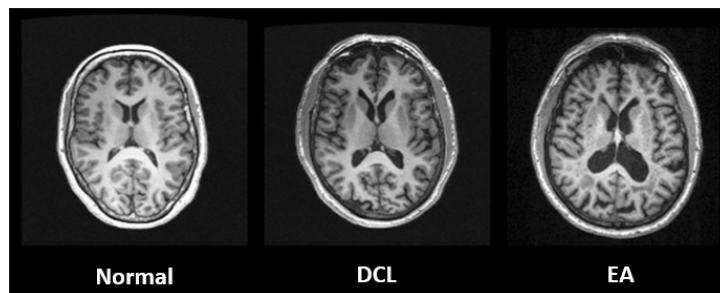


Figura 1.3: Disminución del volumen de materia gris de paciente con EA comparando con un sujeto sano y la disminución intermedia en un paciente con deterioro cognitivo leve (DCL), a través de imágenes de Resonancia magnética ponderada en T1 utilizando secuencia de MPRAGE (Modificado de [14])

Entre sus ventajas se destaca que no utiliza radiación ionizante, lo que reduce el riesgo de mutaciones celulares o cáncer; permite cortes muy finos e imágenes detalladas permitiendo observar estructuras anatómicas que no son posibles contemplar en otro tipo de estudios [15].

Algunas de las contraindicaciones para realizar RM son: dispositivos cardíacos, implantes

cocleares, prótesis valvulares cardíacas no compatibles y cuerpos extraños metálicos situados en lugares de riesgo [15].

La técnica más utilizada para la evaluación de la atrofia cortical y alteraciones de la sustancia blanca es la resonancia magnética estructural (RMs) [10].

1.2.1. Resonancia magnética estructural en la enfermedad de Alzheimer

La RMs es una de las técnicas más aceptadas tanto en investigación como en la rutina clínica, para el diagnóstico clínico de la EA y tratar de la atrofia cerebral mediante medidas morfométricas. Permite observar alteraciones en los tejidos proporcionando información anatómica estática [13]. El uso de neuroimagen estructural para el diagnóstico de demencias está recomendado por la Sociedad Española de Neurología, así como por la Academia Americana de Neurología [16].

Entre los objetivos de la imagen se encuentran excluir una causa potencialmente reversible de la demencia y valorar el subtipo específico de la demencia [16].

Uno de los problemas que presenta esta técnica se debe a que las modificaciones presentes en la EA suelen confundirse con el proceso de envejecimiento natural, ya que existen cambios estructurales en el cerebro que son debido a este proceso natural [13].

Aun no es posible detectar la transición del envejecimiento cerebral normal a la etapa de demencia preclínica por lo que al evaluar estudios de neuroimagen es importante tener presente los cambios que aparecen con el envejecimiento neurológicamente normal [16]:

- A partir de los 40 años se tiene una pérdida neuronal acompañado de un aumento de los espacios subaracnoideos. El volumen de pérdida anual de un sujeto normal es del 0.45 %, mientras que el de un paciente con demencia es del 1 %.
- Lesiones puntiformes subcorticales e hiperintensidades de sustancia blanca periventriculares.
- Infartos lacunares menores o iguales a 3 mm hasta en un 10 % de la población durante la quinta década de vida.

Las secuencias incluidas en el protocolo estándar de imágenes de RM estructural para el estudio de demencia incluyen: 3D T1-ponderado *Gradient Echo*, *Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR)*, T2-ponderado *Turbo o Fast Spin Echo (TSE/ FSE)*, *T2*-Gradient Echo (GE)* [10].

El 3D T1-ponderado *Gradient Echo*, permite la obtención de imágenes volumétricas con alta resolución espacial, mostrando alto contraste entre la sustancia gris y blanca. Una de las

secuencias más utilizadas es el MPRAGE (*magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo*), permite generar secciones en diferentes proyecciones a través de reconstrucciones multiplanares [10].

El mejor plano al utilizar la RMs es el coronal y es importante siempre evaluar en el mismo nivel para comprobar la evolución de la enfermedad [16]. Con frecuencia las imágenes coronales ponderadas en T1 son utilizadas para medir el volumen del hipocampo y evaluar los cambios en el volumen del hipocampo a través del tiempo en la EA [11].

Durante los estadios iniciales de la EA hay una pérdida difusa de volumen cortical, pero no es fácil apreciarlo. A lo largo del progreso de la enfermedad se identifica una pérdida acelerada de volumen en los lóbulos temporales mediales, especialmente en el hipocampo, la circunvolución parahipocampal, la amígdala y el córtex entorrinal. La medida más empleada para evaluar esta atrofia es la anchura del asta del ventrículo lateral (figura 1.4) [16].

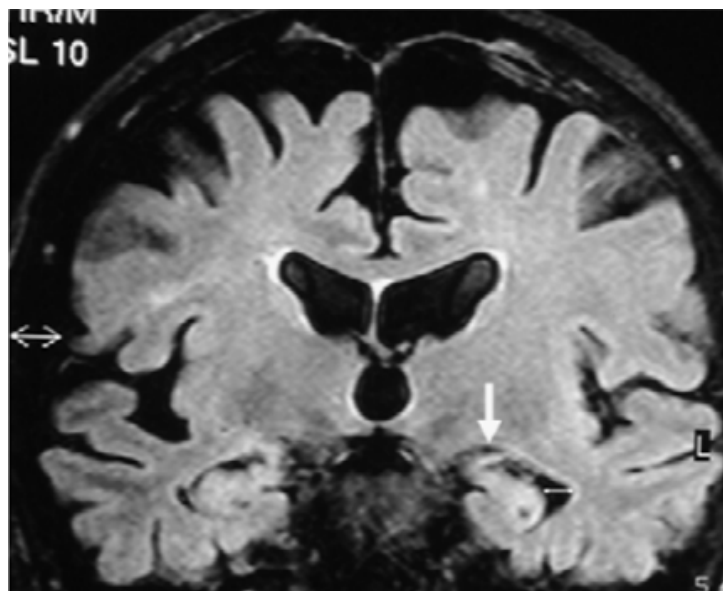


Figura 1.4: Atrofia del lóbulo temporal a través de imagen coronal de Resonancia Magnética. Se muestra el método de medida del ancho de la asta temporal del ventrículo lateral (flecha doble) y la cisura coroidea (flecha gruesa). (Foto tomada de [16])

La atrofia del hipocampo es el principal marcador de la neurodegeneración con RM, suele ser de un 20-25% en sujetos con EA, mientras que en sujetos con DCL es de un 10-15% [17].

La escala de Scheltens es la más utilizada para la estimación cualitativa de la atrofia del hipocampo, esta valora la morfología de la cisura coroidea, el asta temporal y el hipocampo elaborando un sistema de puntuación de ambos lados de 0 a 4 (figura 1.5) [17].

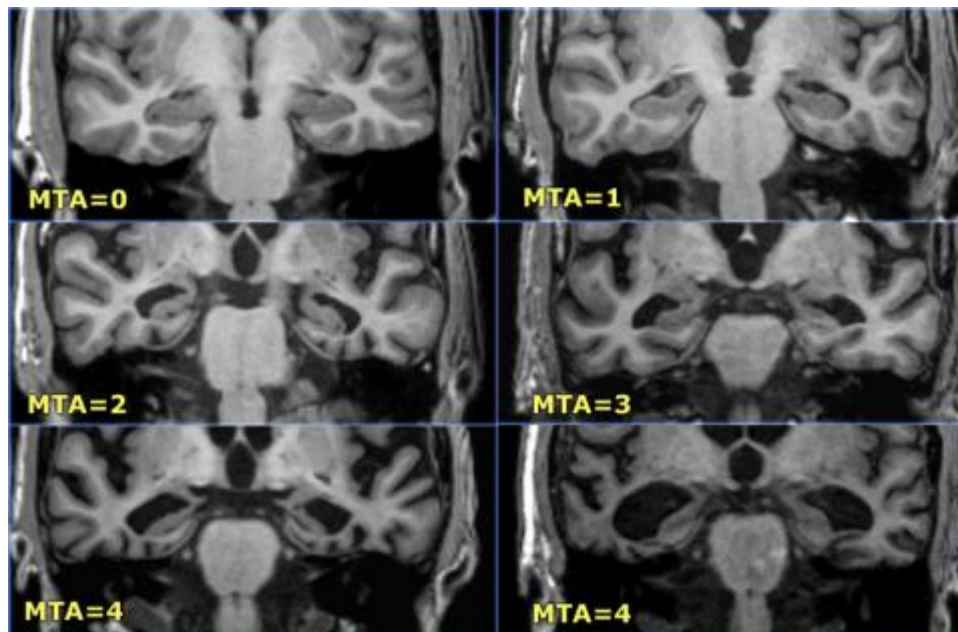


Figura 1.5: Escala de Scheltens. 0: sin atrofia, 1: ensanchamiento de la fisura coroidea, 2: ensanchamiento del cuerno temporal del ventrículo lateral, 3: pérdida moderada del volumen del hipocampo (disminución de la altura), 4: disminución de la altura del hipocampo. (Foto tomada de [17])

1.3. Métricas morfológicas en el estudio de la enfermedad de Alzheimer mediante imágenes de resonancia magnética

Un inconveniente presente en la inspección visual de las imágenes de RM es que puede evaluar escasamente los ligeros cambios transversales y longitudinales de la atrofia de la EA, por lo que durante esta evaluación pueden pasarse por alto algunas alteraciones estructurales debido a las diferencias en la forma y configuración neuroanatómica de los cerebros individuales [18].

Las herramientas de morfometría basada en la superficie permiten calcular la materia gris en el cerebro humano de manera automatizada. Algunos paquetes de software como FreeSurfer permiten medir el volumen y grosor cortical [18]. FreeSurfer es uno de los softwares más utilizados mundialmente, debido a que es posible calcular de manera automática el volumen y grosor de la corteza cerebral, sustancia blanca, y características de múltiples estructuras subcorticales a partir de imágenes de RM [10].

Los métodos más empleados para evaluar el avance de la atrofia cerebral utilizando RM comprenden la integral de desplazamiento de límites (BSI por sus siglas en inglés), la morfometría basada en tensor (TBM por sus siglas en inglés), FreeSurfer longitudinal y morfometría basada en vóxel (VBM por sus siglas en inglés) [18].

La BSI ofrece mediciones claras de la atrofia cerebral, las cuales son biomarcadores precisos del avance de la enfermedad, rastreando el cambio de la ubicación del límite cerebral. La TBM se trata de una técnica de análisis de imágenes la cual mide las diferencias estructurales del cerebro. FreeSurfer longitudinal realiza una segmentación tisular independiente en cada punto temporal y calculo promedio para cada sujeto específico en los puntos temporales. La VBM aunque no se trata de una herramienta diagnostica, es sencilla de utilizar en el procedimiento diagnóstico, debido a que ofrece una evaluación total de las diferencias anatómicas de todo el cerebro [18].

Otros biomarcadores empleados para evaluar el avance de la atrofia cerebral son la compacidad discreta (CD), la tortuosidad discreta (TD), el volumen (V) y volumen normalizado.

1.3.1. Compacidad Discreta

La compacidad discreta (CD) es una propiedad intrínseca de los objetos, invariable bajo la traslación y la rotación. Depende de las áreas de superficie de contacto de los vóxeles vecinos de los solidos [19].

La medida de compacidad discreta de un sólido es adimensional y maximizada por un cubo digital, sus valores varían continuamente de 0 a 1. El valor mínimo de la medida de compacidad discreta para un sólido compuesto por n vóxeles es cero, mientras que el valor máximo es uno, que corresponde a un cubo digital [19].

El cambio de esta métrica se observa a medida que el objeto se esparce de manera espacial (Figura 1.6) [6].

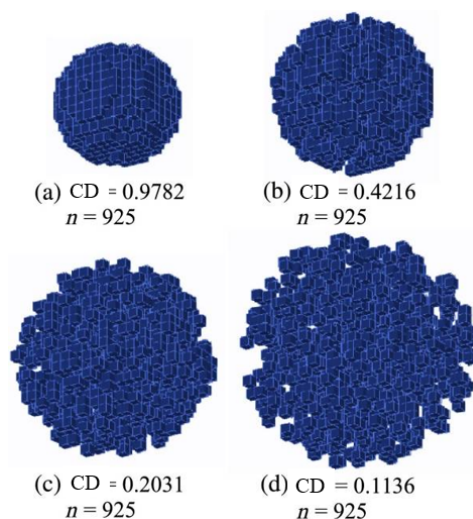


Figura 1.6: Medida de la CD. Se muestra como la variación de la medida se puede observar conforme el objeto se expande espacialmente (Tomada de [19]).

Es una medida robusta porque depende más del interior del objeto que de sus características externas. Se expresa como: $(\text{área})^3 / (\text{volumen})^2$, relaciona el número de vóxeles (n) y el área circundante (A), matemáticamente se define de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$DC = \frac{n - (A/C)}{n - \sqrt[3]{n^2}} \quad (1.1)$$

Pérez et. al. (2014) presentan a la CD apoyado en las características tanto de tamaño y forma extraída de los volúmenes cerebrales para la determinación de las etapas de envejecimiento: controles normales (CN), DCL y EA. Sus resultados sugieren que el índice propuesto puede ser un parámetro complementario confiable para discriminar entre procesos de envejecimiento normales y anormales [19].

1.3.2. Tortuosidad Discreta

Bribiesca (2021), define a la tortuosidad como una propiedad implícita de los objetos, propia de las curvas la cual permite cuantificar el grado de giros o desvíos de una superficie, al calcular las deformaciones en distintos objetos. Esta propiedad en superficies envolventes de objetos basados en vóxeles puede ser vista como llena de huecos y protuberancias [20].

Esta medida para objetos 3D compuestos por vóxeles conectados entre si, nombrada como Tortuosidad Discreta (TD), considera las tres áreas superficiales implícitas con las que cuenta cualquier objeto 3D [20]:

- **Área de la superficie envolvente:** corresponde a la suma de las áreas de las caras visibles del solido.
- **Área de la superficie de contacto:** corresponde a la suma de las áreas de las superficies de contacto que son comunes a dos vóxeles
- **Área de la superficie total:** corresponde a la suma de todas las áreas superficiales de las caras de todos los vóxeles del solido.

La relación entre estas distintas áreas de superficie permite definir la métrica de TD para las superficies envolventes de los objetos basados en vóxeles. Donde se consideran las siguientes áreas [20]:

- **Área mínima de la superficie envolvente:** El área mínima de la superficie envolvente A_{min} para de un sólido compuesto por n vóxeles conectados por sus caras se define por:

$$A_{min} = 6(\sqrt[3]{n})^2 \quad (1.2)$$

- **Área máxima de la superficie envolvente:** El área máxima de la superficie envolvente A_{max} para un sólido compuesto por n vóxeles conectados a la cara se define por:

$$A_{max} = 4n + 2 \quad (1.3)$$

- **Área total de la superficie:** El área superficial total A_t se representa mediante la siguiente ecuación:

$$A_t = 6an \quad (1.4)$$

donde a es el área de una cara de un vóxel y se considera igual a 1

Des esta manera, la medida de TD se define de la siguiente manera:

$$TD = \frac{A - A_{min}}{A_{max} - A_{min}} \quad (1.5)$$

Esta métrica es invariante bajo la traslación, rotación, escalado y simetrías de espejo y rotación. Se normaliza en un rango continuo de 0 a 1, lo que permite mejorar la clasificación de objetos. El valor mínimo de TD para un sólido compuesto por vóxeles conectados a la cara es igual a cero, lo que corresponde a un cubo digital, mientras que el valor máximo es uno [20].

En el área de la neuroimagen, Barbara et. al. (2020) proponen a la tortuosidad tridimensional medida en varias regiones corticales segmentadas a partir de imágenes de RM como un nuevo biomarcador, para ser destinado como un parámetro utilizado de manera complementaria que ayude a cuantificar los cambios estructurales [21].

Señalan que ha sido utilizada para cuantificar los cambios morfológicos en procesos patológicos como la hipertensión y las vasculopatías, por lo que es considerada útil para determinar la deformación en estructuras cerebrales afectadas por EA [21].

Dentro de sus resultados reportaron que la tortuosidad muestra una tendencia creciente, lo cual se atribuye a la erosión de las estructuras cerebrales y al aumento de la curvatura de las circunvoluciones corticales debido al apareamiento de la EA [21]. El principal aporte de este estudio es la introducción de tortuosidad como un parámetro morfológico. En los resultados muestran que la tortuosidad es sensible a los cambios morfológicos que aparecen en varias estructuras cerebrales (Figura 1.7) [21].

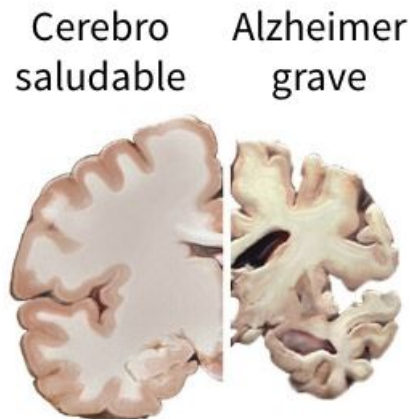


Figura 1.7: Ejemplo de aumento de tortuosidad. Del lado izquierdo se observan las curvaturas de las circunvoluciones corticales de un cerebro saludable y del lado derecho como la tortuosidad aumenta en un cerebro con EA, debido al aumento de las curvaturas de las circunvoluciones corticales tras el apareamiento de la enfermedad (Tomada de [22]).

1.3.3. Volumen y Volumen Normalizado

El volumen se trata de una cantidad física que se utiliza para medir el espacio que ocupa un objeto. El volumen de un objeto sólido compuesto por n vóxeles, corresponde a la suma de todos los vóxeles que componen al objeto, donde cada voxel tiene un volumen igual a 1.

Para realizar la normalización de los volúmenes, que en este caso se tratan de volúmenes de subestructuras cerebrales, corresponden a la división del número total de vóxeles de cada subestructura sobre el volumen intracraneal, el cual se obtiene de la suma de los vóxeles correspondientes a la materia blanca, gris y el líquido cefalorraquídeo.

1.4. Teoría de grafos cerebrales

El cerebro humano es considerado el elemento más complejo del universo. Una de las áreas más desafiantes de la ciencia es el intento por comprender los modelos de cableado y la forma en que generan la función cerebral de manera normal y anormal [23].

Existen pocas teorías que han intentado explicar los procesos cerebrales, por lo que ha surgido el interés de buscar distintos enfoques para el estudio de estos procesos. En física y matemática tres áreas han demostrado ser de importancia para el estudio de sistemas complejos: dinámica no lineal, física estadística y la teoría de redes, específicamente la teoría de grafos. La teoría de grafos es el enfoque más estudiado para los sistemas complejos [23].

De acuerdo con la teoría de grafos, se describe las redes cerebrales estructurales como

grafos compuestos por nodos, que representan elementos neuronales (regiones del cerebro o neuronas), unidos a través de aristas que representan conexiones físicas (proyecciones axonales o sinapsis). Esta teoría ofrece la posibilidad de cuantificar los sistemas estructurales y funcionales del cerebro. [24].

La topología de los grafos puede ser descrita cuantitativamente a través de varias medidas (Figura 1.8) [8]:

- **Grado de nodos y asortividad:** el grado de nodo se trata del número de conexiones que unen al nodo con el resto de la red, mientras que la asortividad se trata de la correlación de los grados de nodos conectados.
- **Coefficiente de agrupación y motivos:** al conectarse directamente los vecinos más cercanos de un nodo se forma un clúster. El coeficiente de agrupamiento mide el número de conexiones posibles existentes entre los vecinos más cercanos.
- **Longitud de la ruta y eficiencia:** la longitud de la ruta se define como el número de aristas que se deben recorrer para llegar de un nodo a otro. Mientras que la eficiencia es inversamente proporcional a la longitud de la ruta, una longitud corta implica una alta eficiencia global en la transferencia de información, y una longitud larga implica una baja eficiencia.
- **Densidad o coste de las conexiones:** Se trata del número de aristas totales posibles del grafo.
- **Hubs, centralidad y robustez:** Los nodos de alto grado o centralidad son llamados hubs. La centralidad de un nodo cuantifica cuantos de los caminos cortos den entre los pares de nodos de la red cruzan por él. La robustez evalúa la integridad de estructural de la red al eliminar nodos o aristas, o al sufrir alguna perturbación.
- **Modularidad:** Varias redes complejas están compuestas por varios módulos, dentro de los cuales se encuentran un gran número de nodos densamente conectados entre sí y pocos conectados con otros módulos. Así, los hubs se pueden describir de acuerdo a estas estructuras comunitarias. Los hubs provinciales se encuentran conectados esencialmente a los nodos de sus propios módulos, y los nodos conectores a los de otros módulos.

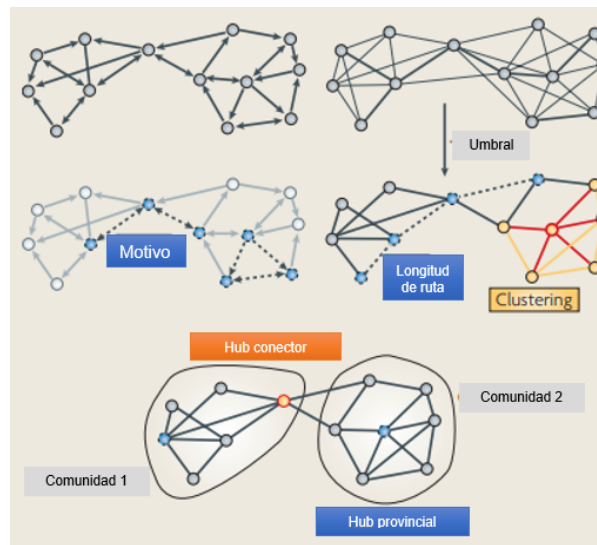


Figura 1.8: Medidas de Red (Modificado de [24])

De acuerdo a la distribución de grados, el coeficiente de agrupamiento y la longitud de ruta, se distinguen cuatro tipos distintos de grafos: ordenados o reticulados, mundo pequeño, aleatorio y sin escala [23].

Una red ordenada se caracteriza por tener cada vértice conectado a sus vecinos más cercanos y contar con un coeficiente de agrupamiento alto y una longitud de ruta grande. Una red es aleatoria al asignarse todos los bordes a pares de nodos aleatoriamente, cuenta con un coeficiente de agrupamiento pequeño y una longitud de ruta corta. Por último, una red sin escala tiene una distribución de grados de ley [24].

La arquitectura típica de una red cerebral cuenta con una longitud de camino corta y alto grado de agrupación, siendo catalogada como de tipo de mundo pequeño [24]. Se denomina redes de mundo pequeño a aquellas con una cantidad pequeña de conexiones recableadas al azar, caracterizándose así por un agrupamiento alto y una reducida longitud de ruta (Figura 1.9) [23].

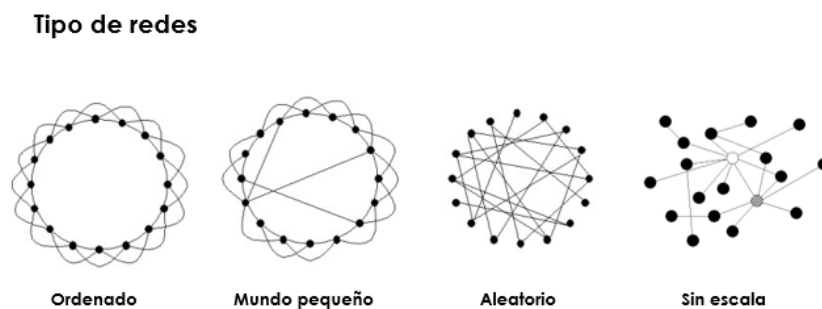


Figura 1.9: Tipos básicos de redes (Modificado de [23])

1.4.1. Teoría de grafos cerebrales en la enfermedad de Alzheimer

En la literatura actual existe una variedad de estudios que han investigado la utilidad del método de la teoría de grafos para la evaluación de las redes neuronales en distintas etapas de la EA. Este interés se debe a que dicha teoría se ha convertido en una herramienta muy útil para evaluar la relación entre regiones y su organización en redes [25].

Distintos autores coinciden en que la organización estructural de las redes corticales presentan una organización de mundo pequeño al contar con un alto agrupamiento y una pequeña longitud de ruta, redes las cuales se encuentran alteradas en pacientes con EA. Por ejemplo, He et al. (2008) utilizaron la medición del grosor cortical de IRM para investigar redes cerebrales estructurales a gran escala en 92 pacientes con EA y 97 controles normales, construidas a partir del umbral de matrices de correlación de grosor cortical de 54 regiones, realizando análisis utilizando el enfoque de la teoría de grafos. Sus resultados arrojaron que los pacientes con EA mostraron una arquitectura anormal de mundo pequeño lo que significa una menos óptima organización topológica, también se observó una centralidad nodal reducida predominantemente en regiones de la corteza de asociación heteromodal temporal y parietal y aumento de la centralidad nodal en las regiones de la corteza occipital [26].

En otro estudio, Yao et al. (2010), construyeron redes corticales para 98 CN, 113 DCL y 91 EA, a partir de los volúmenes de materia gris obtenidos de IRM de todas las regiones del cerebro, sin tomar en cuenta el cerebelo y agruparon las regiones en 90 áreas de acuerdo con la platilla de etiquetado anatómico (AAL). Los autores señalaron que las tres redes mostraron características de mundo pequeño y en la evaluación de sus características anunciaron que el mayor coeficiente de agrupamiento y longitud de ruta absoluta se encontró en la EA, indicando ser posiblemente una organización menos óptima de la red cortical, así como también, reportaron que las medidas de mundo pequeño de la red DCL contenían valores intermedios entre las de los CN y paciente con EA, apoyando así que el DCL se trata de una etapa de transición entre el envejecimiento normal y la EA [27].

Así mismo, Pereira et al. (2016) utilizaron la teoría de grafos para evaluar la organización de las redes RMs, en una muestra de 1008 sujetos, que consistían en 301 controles, 425 DCL y 282 pacientes con EA, con el objetivo de evaluar las anomalías estructurales de la organización de las redes cerebrales en los distintos grupos a través de la teoría de grafos. Como en los estudios mencionados anteriormente, reportaron una organización de red global anormal en todos los grupos de pacientes, reflejándose en una mayor longitud de la ruta y una mayor modularidad en comparación con los controles [25].

Los estudios anteriores no permiten realizar análisis de correlación clínica, es decir, esta-

blecer una asociación entre los síntomas que tiene un paciente con los hallazgos encontrados, ya que no existen redes individuales, lo que resulta en una limitante.

Un estudio que logró resolver dicha limitante es, Tijms et. al. (2013), donde extrajeron redes de imágenes de RMs ponderadas en T1 de 38 pacientes con EA y 38 controles del Centro de Alzheimer del Centro Médico Universitario de la VU (*Vrije Universiteit Amsterdam*) y construyeron gráficos de materia gris de un solo sujeto. Evaluaron las características básicas de las redes, las cuales incluyen tamaño de las redes, densidad de la conectividad, el grado, longitud de la ruta característica y el coeficiente de agrupamiento, reportando una disminución de la longitud de la trayectoria característica en áreas temporales mediales y otras áreas como el precuneus derecho [28].

También realizaron comparaciones grupales de las propiedades de los gráficos estándar y reportaron que las redes EA obtuvieron un coeficiente de mundo pequeño disminuido, un coeficiente de agrupamiento normalizado disminuido y disminución de la longitud de la ruta normalizada, caracterizando así una topología más aleatoria [28].

Sus resultados sugieren que la cuantificación de los gráficos la estructura cortical de una sola persona tienen valor clínico, siendo posiblemente de importancia para el pronóstico de la enfermedad. Contribuyendo estos hallazgos a una mejor comprensión de las alteraciones estructurales y la disfunción cognitiva en la EA. Por último, señalaron que el estudio demostró el valor clínico de los gráficos de materia gris de un solo sujeto, ofrecen una descripción cuantitativa de las alteraciones en los patrones morfológicos de cerebros [28].

A pesar de que existen estudios de teoría de grafos en EA, no se encontró alguno que evalué de manera temporal los cambios en las subestructuras durante el desarrollo de esta enfermedad.

Capítulo 2

Planteamiento del problema

La enfermedad de Alzheimer es uno de los padecimientos neurodegenerativos más comunes a nivel mundial. Es una enfermedad multicausal, pero su principal factor de riesgo es la edad, por lo que, con el aumento del envejecimiento poblacional, se espera que en un futuro el número de pacientes con esta enfermedad también aumente.

Causa múltiples complicaciones debido al deterioro de las funciones cognitivas y conductuales, que a su vez impide llevar un estilo de vida adecuado, al generar discapacidad y dependencia conforme progresa la enfermedad. No tiene cura y su detección temprana es difícil al no existir estudios de imagen ni de laboratorio para ello.

Se sabe que antes de desarrollar la enfermedad existen dos fases prodrómicas, la primera es asintomática y es seguida de una segunda donde se manifiestan las primeras fallas cognitivas, antes de evolucionar a Alzheimer, pero hasta el momento no hay estudios que permitan detectarlas. Por ello, es importante obtener un diagnóstico que permita tratar la enfermedad desde temprano y ofrecer tratamientos oportunos a los pacientes.

En los últimos años, se ha explorado el área de las redes cerebrales para estudiarlas y comprender su funcionamiento durante la EA. La teoría de grafos es uno de los enfoques para tal estudio, en el cual se ha intentado encontrar cambios en la conectividad estructural de las redes. Hasta el momento no se conoce en qué momento del transcurso de la enfermedad ocurre una interrupción de la red cerebral, lo cual es relevante debido a que es importante la conectividad cerebral para el funcionamiento cognitivo normal.

En los estudios realizados se ha demostrado que los pacientes con EA muestran una organización topológica anormal, pero no se conocen los patrones de cambios en las redes cerebrales estructurales. Todos los estudios realizados hasta el momento son hechos de manera grupal, por lo cual es difícil saber si los cambios presentados en las redes están relacionados con los déficit cognitivos.

Hasta nuestro conocimiento, no hay análisis de sujetos individuales basados en grafos para el estudio de la evolución de la patología, por lo que se busca caracterizar los cambios morfológicos en subestructuras cerebrales durante la enfermedad de Alzheimer.

Realizar estudios de manera individual de la red cerebral proporcionaría la descripción de la organización y ayudaría en la identificación de anomalías. Esto puede ayudar a comprender el comportamiento de la enfermedad y rastrear el avance de los cambios patológicos, contribuyendo a un mejor entendimiento en la relación de las alteraciones estructurales y disfunción cognitiva, ofreciendo resultados con valor clínico de gran importancia para el pronóstico de la enfermedad, teniendo utilidad diagnóstica.

Capítulo 3

Justificación

De acuerdo con la OMS, la demencia afecta a alrededor de 50 millones de personas a nivel mundial, 60% de ellas viven en países de ingresos bajos y medios. Al año, se registran cerca de 10 millones de nuevos casos. Entre un 5% y 6% de la población de 60 años sufre demencia en un determinado momento [29].

Para el año 2030 se prevé que el número total de personas con demencia alcance los 82 millones y para el 2050 los 152 millones. Gran parte de este incremento se asume al aumento de personas con demencia en los países de ingresos bajos y medios [29].

Se estima que la demencia contribuye al 12% de los años vividos con discapacidad en personas mayores de 60 años [2]. Esto contribuye a que tenga un gran impacto tanto en la familia como en los pacientes de manera física, emocional y económica [29].

En América entre el 6.5% y 8.5% de personas mayores tienen algún tipo de demencia y de seguir así, se espera que en 2030 la cifra aumente a 14.8 millones. El aumento más acelerado se dará en América latina y el Caribe, donde la cifra ascenderá a 7.6 millones para el año 2030 [30].

En Latinoamérica la prevalencia de demencia alcanza el 8% [2].

En México más de 350,000 personas padecen de Alzheimer y anualmente mueren a causa de esta enfermedad 2,030 pacientes, mientras que en Estados Unidos hay 4 millones de las cuales mueren anualmente más de 100,000, lo que convierte a la enfermedad de Alzheimer en la cuarta causa de muerte entre adultos. Así mismo, se estima que una de cada tres personas enfrentara esta enfermedad con algún familiar [31].

Con lo anterior, se resalta la importancia de este trabajo, el cual podría obtener resultados positivos ayudando con una mejor comprensión de la enfermedad, favoreciendo en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del Alzheimer.

Capítulo 4

Hipótesis

Existen cambios en la conectividad de subestructuras cerebrales durante la evolución de la enfermedad de Alzheimer que son detectables mediante un análisis de grafos en imágenes de resonancia magnética.

Capítulo 5

Objetivos

5.1. Objetivo general

Utilizar grafos morfológicos para identificar la evolución temporal de la enfermedad de Alzheimer en imágenes de Resonancia Magnética.

5.2. Objetivos específicos

- Construir un banco de imágenes de Resonancia Magnética (RM) cerebral ponderadas en T1, que contenga el seguimiento temporal de sujetos controles sanos, sujetos con deterioro cognitivo incipiente y/o sujetos con la enfermedad de Alzheimer.
- Segmentar en subestructuras los estudios cerebrales de RM.
- Construir la matriz de adyacencia y grafo mediante indicadores morfológicos de subestructuras cerebrales.
- Describir los cambios temporales para cada sujeto de estudio mediante grafos.

Capítulo 6

Metodología

El desarrollo del presente trabajo se realizó en 4 distintas etapas. La primera etapa consistió en la organización del banco de imágenes cerebrales, la segunda en la segmentación de las estructuras cerebrales, la tercera en la construcción de la matriz de adyacencia y grafos, y la cuarta y última etapa en el estudio de los campos temporales a través de los grafos.

El flujo de cada una de las etapas se ilustra en el siguiente diagrama:

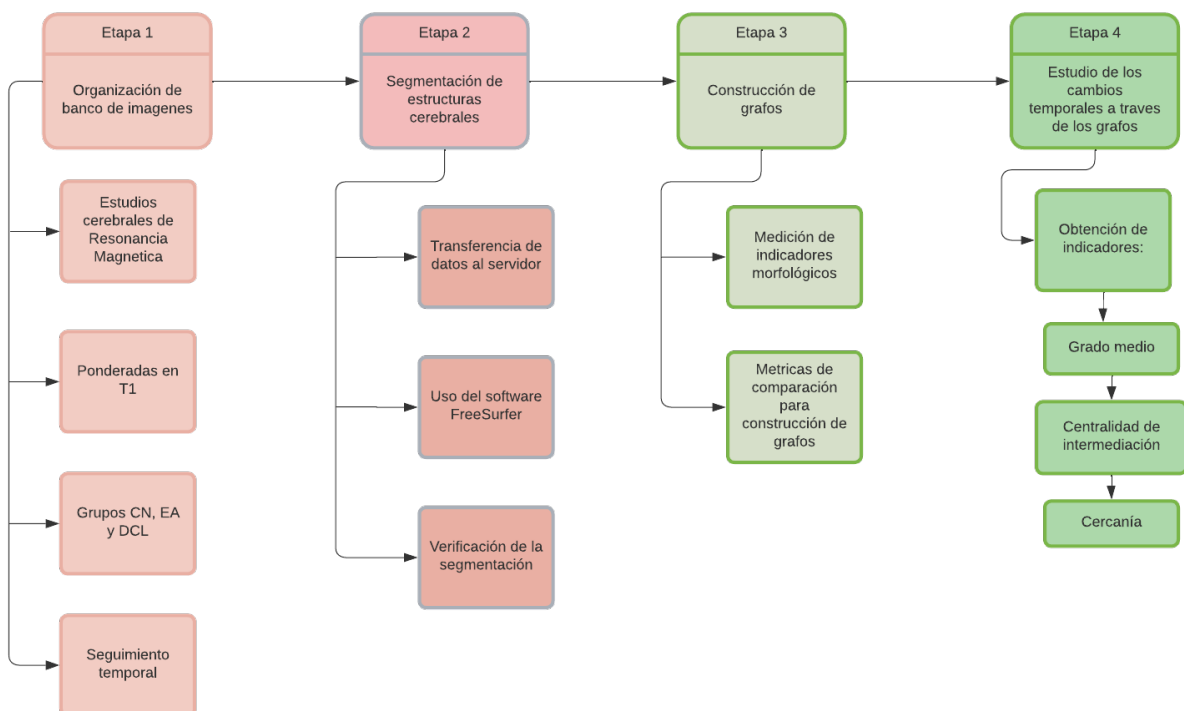


Figura 6.1: Diagrama de metodología

6.1. Organización de banco de imágenes

En esta primera etapa se descargaron imágenes de la base de datos de la iniciativa de neuroimagen de la enfermedad de Alzheimer (ADNI), el cual es un estudio de varios sitios diseñado para el desarrollo de biomarcadores para la detección y seguimiento de la EA. Dicho estudio tiene por objetivos la detección temprana y ayudar en los avances del tratamiento y prevención de la enfermedad [32].

Las imágenes utilizadas son imágenes estructurales longitudinales, adquiridas en escáneres de 1.5 Tesla ponderadas en T1 y eco dual T2 (figura 6.2) [32].

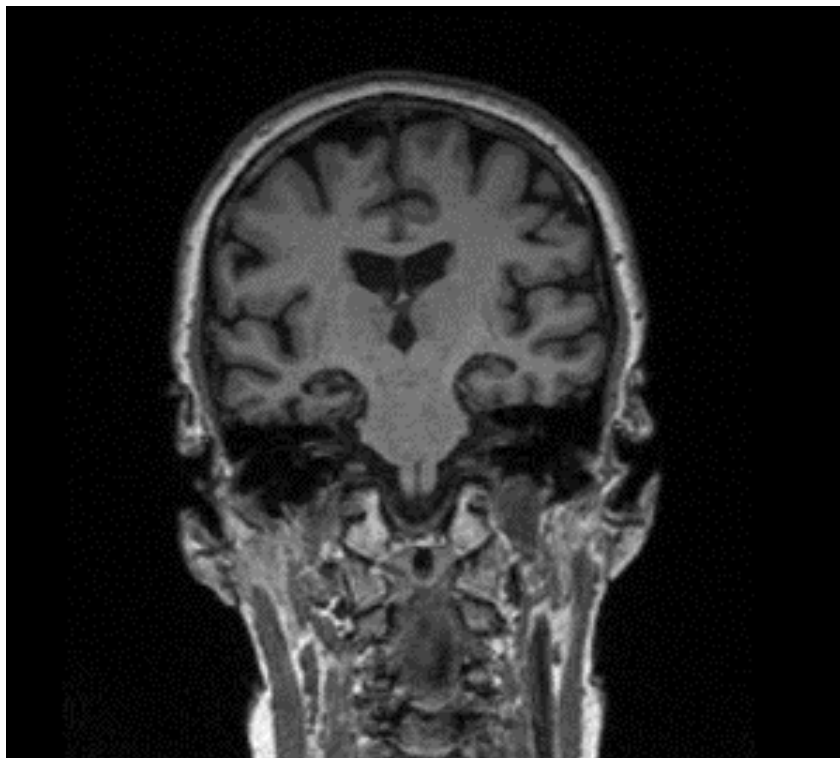


Figura 6.2: Imagen de RMs de la base datos ADNI. (Foto tomada de [32])

El banco de imágenes creado para este trabajo está constituido por un total de 9 estudios: 3 del grupo CN, 3 del grupo de DCL y 3 del grupo EA. Cada estudio está compuesto por 4 imágenes adquiridas en diferentes instantes de tiempo, períodos de 6 meses a un año entre una adquisición y la siguiente. En total, se cuenta con 36 imágenes cerebrales. Las características de cada grupo se describen en el cuadro 6.1.

Cuadro 6.1: Características de los sujetos del estudio.

Características	CN (N=3)	DCL (N=3)	EA (N=3)
Edad (rango en años)	75.1–89	62.3–76.8	70.1–93
Genero (F/M)	1/2	2/1	2/1
MMSE (rango)	30–26	28–5	29–5
CDR (rango)	0–0.5	0.5–1	0.5–2
Tiempo entre adquisiciones (meses)	11.8±2.9	7.5±3.3	6.7±4.1
Número de adquisiciones por sujeto	4	4	4

MMSE: Mini-Mental State Examination; CDR: Clinical Dementia Rating.

6.2. Segmentación de estructuras cerebrales

Para la etapa de segmentación, primeramente se transfirieron las imágenes a un servidor del Laboratorio Universitario de Computo de Alto Rendimiento (LUCAR) del instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y Sistemas (IIMAS) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). LUCAR provee la infraestructura necesaria para el análisis, estudio y uso de computo de alto rendimiento para resolver problemas de alta complejidad numérica, cuenta con 6 servidores con cuatro procesadores y 12 núcleos con 128 GB en RAM cada uno y 8 TB de almacenamiento, un servidor de 24 núcleos con 128 GB en RAM y 4 TB de almacenamiento, y el resto cuentan con procesadores doble quad core, simple six core y simple quad core, con una memoria que va de los 6 GB a los 32 GB en RAM y 500 GB de almacenamiento en disco [33].

Las imágenes fueron procesadas con el programa FreeSurfer, versión 6.0, con el cual cuenta el servidor. FreeSurfer es un paquete de software de imágenes cerebrales desarrollado por el Laboratorio de Neuroimagen Computacional del Centro de Imágenes Biomédicas Athinoula A. Martinos, para el análisis y visualización de neuroimágenes estructurales [34]. Cuenta con una serie de herramientas que permiten la extracción del cráneo y segmentación de la materia gris-blanca, reconstrucción de la superficie cortical, etiquetado de las superficies corticales y análisis estadístico [35].

Con la ayuda de este software se obtuvieron las segmentaciones de cada una de las subestructuras corticales de las imágenes cerebrales.

El etiquetado de las regiones de interés se realizó en base al Atlas Desikan-Killiany. Se segmentaron un total de 28 estructuras subcorticales y 66 regiones corticales. La lista completa de todas las estructuras segmentadas se muestra en el cuadro 6.2.

Cuadro 6.2: Subestructuras cerebrales segmentadas mediante el Atlas Desikan-Killiany

Región	ID	Nombre de la etiqueta	ID	Nombre de la etiqueta	ID	Nombre de la etiqueta
Regiones subcorticales	1	Ventrículo lateral izquierdo	10	4to. Ventrículo	19	Cerebelo derecho-materia blanca
	2	Ventrículo Izquierdo-Inferior-Lateral	11	Tallo cerebral	20	Cerebelo-Corteza derecho
	3	Cerebelo izquierdo-materia blanca	12	Hipocampo izquierdo	21	Derecho-Tálamo-Propio*
	4	Cerebelo-Corteza izquierdo	13	Amígdala izquierda	22	Derecha-Caudal
	5	Tálamo Izquierdo-Propio*	14	CSF	23	Derecho-Putamen
	6	Izquierda-Caudal	15	Área Accumbens izquierda	24	Pallidum derecho
	7	Izquierda-Putamen	16	Izquierda-VentralDC	25	Hipocampo derecho
	8	Izquierda-Pallidum	17	Ventrículo lateral derecho	26	Amígdala derecha
	9	3er-ventrículo	18	Ventrículo derecho-inferior-lateral	27	Área Accumbens derecha
				28	Derecha-VentralDC	
Regiones corticales	29	Corteza-hi-entorrinal	51	Corteza-hi-parietal superior	73	Corteza-hd-caudal medio frontal
	30	Corteza-hi-parahipocampal	52	Corteza-hi-parietal inferior	74	Corteza-hd-pars opercularis
	31	Corteza-hi-polo temporal	53	Corteza-hi-precuneus	75	Corteza-hd-pars triangularis
	32	Corteza-hi-fusiforime	54	Corteza-hi-lingual	76	Corteza-hd-pars orbitalis
	33	Corteza-hi-superior temporal	55	Corteza-hi-pericalcarina	77	Corteza-hd-orbitofrontal lateral
	34	Corteza-hi-medio temporal	56	Corteza-hi-cuneus	78	Corteza-hd-orbitofrontal medial
	35	Corteza-hi-inferior temporal	57	Corteza-hi-lateral occipital	79	Corteza-hd-polo frontal
	36	Corteza-hi-transversal temporal	58	Corteza-hi-cingulado anterior rostral	80	Corteza-hd-precentral
	37	Corteza-hi-bankssts	59	Corteza-hi-cingulado anterior caudal	81	Corteza-hd-paracentral
	38	Corteza-hi-superior frontal	60	Corteza-hi-cingulado posterior	82	Corteza-hd-post central
	39	Corteza-hi-frontal medio rostral	61	Corteza-hi-istmo cingulado	83	Corteza-hd-supramarginal
	40	Corteza-hi-caudal medio frontal	62	Corteza-hd-entorrinal	84	Corteza-hd-parietal superior
	41	Corteza-hi-pars opercularis	63	Corteza-hd-parahipocampal	85	Corteza-hd-parietal inferior
	42	Corteza-hi-pars triangularis	64	Corteza-hd-polo temporal	86	Corteza-hd-precuneus
	43	Corteza-hi-pars orbitalis	65	Corteza-hd-fusiforime	87	Corteza-hd-lingual
	44	Corteza-hi-orbitofrontal lateral	66	Corteza-hd-temporal superior	88	Corteza-hd-pericalcarina
	45	Corteza-hi-orbitofrontal medial	67	Corteza-hd-temporal medio	89	Corteza-hd-cuneus
	46	Corteza-hi-polo frontal	68	Corteza-hd-inferior temporal	90	Corteza-hd-occipital lateral
	47	Corteza-hi-precentral	69	Corteza-hd-temporal transversal	91	Corteza-hd-cingulado anterior rostral
	48	Corteza-hi-paracentral	70	Corteza-hd-bankssts	92	Corteza-hd-cingulado anterior caudal
	49	Corteza-hi-postcentral	71	Corteza-hd-frontal superior	93	Corteza-hd-cingulado posterior
	50	Corteza-hi-supramarginal	72	Corteza-hd-frontal medio rostral	94	Corteza-hd-istmo cingulado

CSF: Líquido cefalorraquídeo;hi: hemisferio izquierdo; hr: hemisferio derecho.

6.3. Construcción de matriz de adyacencia y grafos

Una vez segmentadas las subestructuras cerebrales, se calcularon la CD y TD. Estas métricas ya han sido utilizadas en trabajos anteriores para el estudio y clasificación automática de sujetos con EA con buenos resultados, por lo que han sido propuestas para la construcción de los gráficos morfológicos del cerebro.

Se realizó primeramente la construcción de la matriz de adyacencia correspondiente a cada imagen cerebral y por último, los grafos.

6.3.1. Matriz de adyacencia

Los gráficos se construyeron basándose en la relación morfológica de cada subestructura cerebral. Para cada estudio de resonancia magnética, se obtuvieron dos gráficos (uno basado en CD y otro en TD). Para cada sujeto, se midieron un total de 94 subestructuras; por lo tanto, se construyó un vector de métricas morfológicas de la siguiente manera $\mathbf{M}_K = \{M_1, M_2, M_3, \dots, M_k\}$ con $k = 94$. El objetivo fue construir una matriz de adyacencia que contenga las relaciones morfológicas de todas las subestructuras analizadas (don-

de cada región del cerebro representa un nodo). Para ello, se propuso un vector auxiliar $\mathbf{M}_K = \mathbf{M}_J = \{M_1, M_2, M_3, \dots, M_j\}$ con $j = 94$. Por último, se propuso la siguiente ecuación para calcular la matriz de adyacencia (\mathbf{AM}):

$$\mathbf{AM} = 1 - |\mathbf{M}_K - \mathbf{M}_J| = \begin{pmatrix} 1 & a_{12} & a_{13} & \cdots & a_{1k} \\ a_{21} & 1 & a_{23} & \cdots & a_{2k} \\ a_{31} & a_{32} & 1 & \cdots & a_{3k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \\ a_{j1} & a_{j2} & a_{j3} & \cdots & 1 \end{pmatrix}, \quad (6.1)$$

donde a representa las aristas (elementos) de la matriz de adyacencia de tamaño 94×94 . Cada elemento de la matriz tiene un rango de 0 a 1, donde 1 representa subestructuras morfológicamente iguales y 0 totalmente diferentes. Como se mencionó anteriormente, para cada estudio de T1-RM se obtuvieron dos matrices de adyacencia (una para TD y otra para CD).

6.3.2. Construcción de grafos

A partir de la matriz de adyacencia obtenida se realizó una representación de los datos como un grafo no dirigido. Para cada grafo se obtuvieron el grado medio, la centralidad de intermediación y la cercanía.

Cada subestructura cerebral segmentada se considera un nodo. Para cuantificar las conexiones más representativas de cada red, se seleccionó empíricamente un umbral de 98%.

6.4. Análisis Estadístico

Como se describe en la sección anteriormente, cada sujeto tiene 4 adquisiciones de IRM en diferentes intervalos de tiempo. Para observar los cambios temporales de cada sujeto, se ha calculado el grado medio, la centralidad de intermediación y la cercanía para cada uno de sus 4 estudios cerebrales. Este análisis se realizó para las métricas CD y TD. Finalmente, para evaluar los cambios temporales de cada sujeto y de cada métrica gráfica obtenida, se realizó un análisis de tendencia mediante el test de Mann-Kendall ($p \leq 0,05$).

Capítulo 7

Implicaciones Éticas

Para el desarrollo de esta investigación solo se utilizarán imágenes provenientes de la base de datos de la Iniciativa de neuroimagen de la enfermedad de Alzheimer (ADNI), la cual es la unión de universidades y centros médicos en los Estados Unidos y Canadá. El estudio fue aprobado por las Juntas de Revisión Institucional de todas las instituciones participantes y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes en cada sitio, los cuales se pueden consultar en la página oficial de ADNI.

La información sobre los participantes de la base de datos ADNI se mantiene confidencial y se gestiona de acuerdo con los requisitos de la Ley de Portabilidad y Responsabilidad del Seguro Médico de 1996 (HIPAA).

Esta base de datos se utilizará únicamente con fines académicos y de investigación, por lo que no se pierde la confidencialidad del paciente porque no se cuenta con datos personales ni de identificación.

Capítulo 8

Resultados y Discusión

La figura 8.1 muestra un ejemplo representativo de la segmentación de un sujeto con DCL. Las 94 subestructuras cerebrales segmentadas se presentan en diferentes colores.

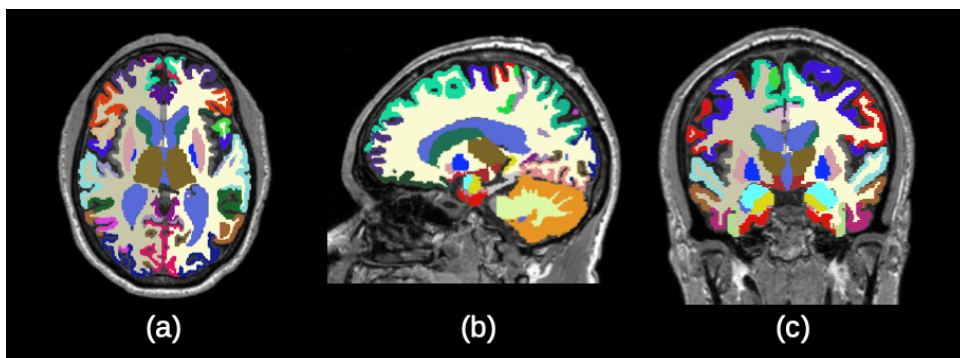


Figura 8.1: Ejemplo representativo de la segmentación cerebral en una vista (a) axial, (b) sagital y (c) coronal. Cada color representa una subestructura segmentada. Como resultado de esta investigación esto fue publicado en [36].

En la figura 8.2 se muestra un ejemplo de la diferencia entre una red de un sujeto de 70,1 años con EA y el mismo sujeto con 71,7 años de edad. En color rojo se muestra la red de CD y en azul la red de TD. Como se menciono anteriormente, para mostrar las principales conexiones, se estableció un umbral del 98% para ambos ejemplos.

De acuerdo con los cambios mostrados en las figuras 8.2 a-b, algunas de las estructuras que presentaron mayores alteraciones morfológicas fueron el ventrículo lateral inferior izquierdo y derecho (ID 2 y 18), el caudado derecho (ID 22), el cuneus izquierdo (ID 56), la corteza parietal superior derecha (ID 84) y la circunvolución fusiforme derecha (ID 65), lo cual es consistente con la literatura anteriormente publicada [11] [12] [2].

Por ultimo, en la figura 8.3 se muestran los cambios temporales para el grado, el grado de intermediación y la cercanía de las métricas obtenidos a partir de las gráficas de un sujeto Control representativo (rojo), un paciente con DCL (azul) y otro con EA (verde) durante 4 instantes de tiempo. En general, se puede observar que las métricas de grado y cercanía muestran una disminución; mientras que, la métrica de intermediación muestra un aumento. Esta misma tendencia se observó para el resto de sujetos analizados, sin embargo la prueba de Mann-Kendall no mostró diferencias significativas para las métricas propuestas en ninguno de los nueve sujetos estudiados. Sin embargo, la métrica de grado mostró una significancia de hasta $p \leq 0.08$ para el análisis CD como para el TD.

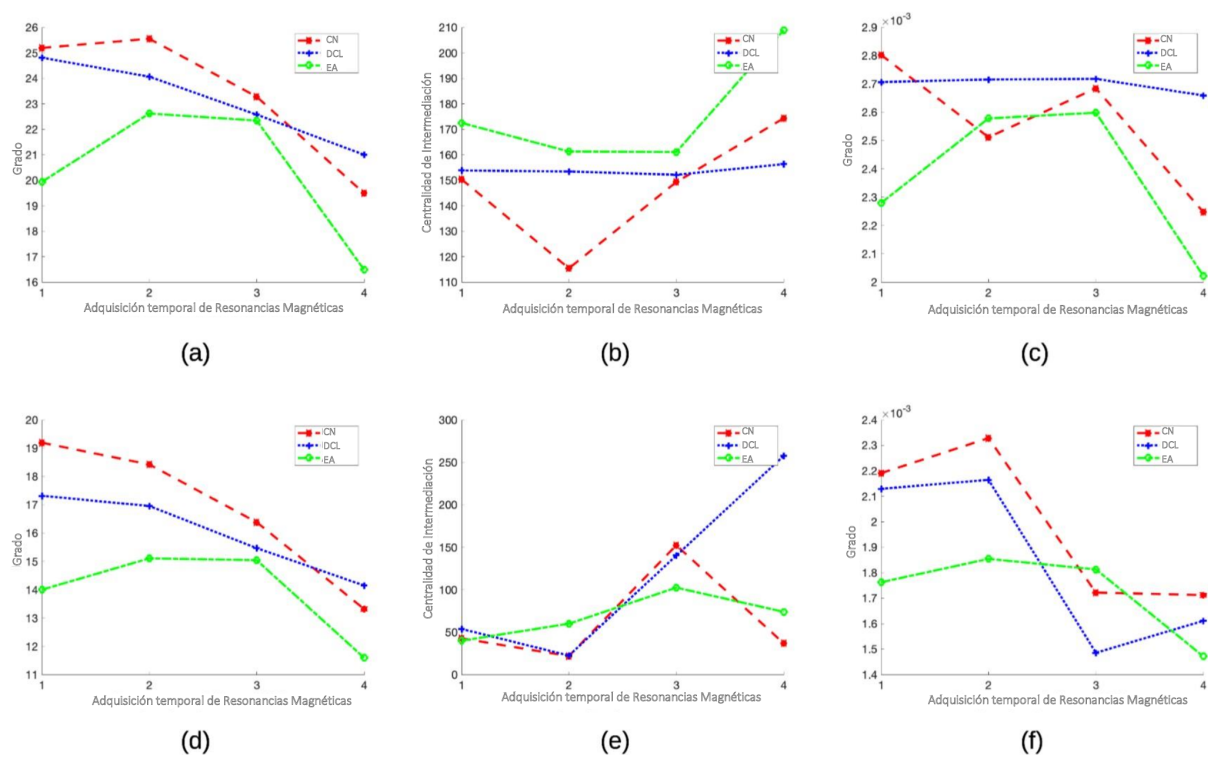


Figura 8.3: Resultados representativos para un sujeto de cada población según las gráficas obtenidas de la DC (Compacidad Discreta, primera fila) y DT (Tortuosidad Discreta, segunda fila). (a) y (d) son las gráficas de la característica de grado; (b) y (e) son para el descriptor de intermediación, y (c) y (f) corresponden al índice de cercanía. El eje de abscisas representa los cuatro instantes de tiempo en los que se adquirieron las RMI (Imagen por Resonancia Magnética).

Los resultados obtenidos son consistentes con las alteraciones reportadas en las redes cerebrales propuestas por otros autores [25][28]. Aunque no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el análisis temporal, los resultados muestran cambios temporales que pueden ayudar a cuantificar el grado de deterioro durante la enfermedad o ayudar a predecir la evolución del paciente.

Capítulo 9

Conclusiones

Se ha presentado un nuevo enfoque para el análisis de los cambios morfológicos de las subestructuras cerebrales en función de las características de la red. La construcción de los grafos se basa en la segmentación de subregiones cerebrales utilizando T1-IRM y la medición de dos métricas invariantes: compacidad discreta y tortuosidad discreta. Al analizar los cambios temporales en una red (en un periodo de 1 a 2 años) de sujetos control, pacientes con DCL y sujetos con EA, se encontró una disminución en grado y cercanía. Los son resultados prometedores, sin embargo, es necesario aumentar el número de sujetos analizados, evaluar más características de las redes y evaluar diferentes umbrales para seleccionar las conexiones más representativas.

En conclusión, los resultados sugieren que el enfoque propuesto puede ser útil para extraer indicadores morfológicos cerebrales basados en análisis de gráficos, que pueden ser útiles en el estudio y evolución de la EA.

Capítulo 10

Recomendaciones

Antes de finalizar, se desea brindar algunas recomendaciones con base a los resultados y conclusiones que se llegaron en el presente estudio:

- Aumentar el numero de sujetos a analizar para hacer un estudio poblacional, actualmente el estudio propuesto es individual.
- Evaluar mas características de las redes que ayuden a una mejor interpretación de los resultados.
- Evaluar diferentes umbrales para seleccionar las conexiones más representativas, debido a que el umbral seleccionado para este trabajo se realizo de manera empírica.
- Entrenar un algoritmo de aprendizaje computacional como graph neuronal networks para hacer la clasificación automática entre poblaciones.

Capítulo 11

Productos derivados de este trabajo

- Gonzalez–Meza, L., Siqueiros–Garcia, J., Hevia–Montiel, N., Reyes–Lagos, J.J., Perez–Gonzalez, J. (2023). Morphological Temporal Analysis in Subjects with Alzheimer’s Disease by Brain Graph Descriptors. In: , et al. XLV Mexican Conference on Biomedical Engineering. CNIB 2022. IFMBE Proceedings, vol 86. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-18256-3_40
- Gonzalez–Meza, L., Siqueiros–Garcia, J., Hevia–Montiel, N., Reyes–Lagos, J.J., Perez–Gonzalez, J. Study of Temporal Morphological Changes in Subjects with Alzheimer’s Disease using Brain MRI. En: Encuentro Internacional: Alcances de la Ingeniería Biomédica. 23 de noviembre de 2022.

Bibliografía

- [1] Kumar, Anil and Sidhu, Jaskirat and Goyal, Amandeep and Tsao, Jack W. Alzheimer Disease. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020. Disponible en: <http://europepmc.org/books/NBK499922>.
- [2] Gutiérrez R LMand Arrieta-Cruz, Isabel. Demencias en México: la necesidad de un Plan de Acción. Gaceta médica de México. 2015;151(5):667-73.
- [3] Oviedo D. Deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer: Revisión de conceptos. Investigación y Pensamiento Crítico. 2016;4(2):61-91.
- [4] Raposo Rodríguez L, Tovar Salazar DJ, Fernández García N, Pastor Hernández L, Fernández Guinea. Resonancia magnética en las demencias. Radiología. 2018;60(6):476-84. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033833818300973>.
- [5] Merino EN, Sendin MAC, Osorio JAV. Enfermedad de Alzheimer. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2015;11(72):4306-15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541215000037>.
- [6] López-Álvarez J, Agüera -Ortiz LF. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. Psicogeriatría. 2015;5(1):3-14.
- [7] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & dementia. 2011;7(3):280-92.
- [8] Rojas D, Segura A, Cardona D, Segura C, Garzón M. Análisis Rasch del Mini Mental State Examination (MMSE) en adultos mayores de Antioquia, Colombia. Ces Psicología. 2017;10(2):17-27

- [9] Custodio N, Becerra-Becerra Y, Alva-Díaz C, Montesinos R, Lira D, Herrera- Pérez E, et al. Validación y precisión de la escala de deterioro global (GDS) para establecer severidad de demencia en una población de Lima Ces Medicina. 2017;31(1):14-26.
- [10] Rojas C G, de Guevara DL, Jaimovich F R, Brunetti E, Faure L E, Gálvez M M. Neuroimágenes en Demencias. Revista Médica Clínica Las Condes. 2016;27(3):338- 56. Tema central: Enfermedades neurológicas degenerativas. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300359>.
- [11] Márquez F, Yassa MA. Neuroimaging biomarkers for Alzheimer's disease. Molecular neurodegeneration. 2019;14(1):1-14
- [12] Fan Y, Batmanghelich N, Clark CM, Davatzikos C. Spatial patterns of brain atrophy in MCI patients, identified via high-dimensional pattern classification, predict subsequent cognitive decline. NeuroImage. 2008 feb;39(4):1731-43.
- [13] del Pilar Rueda A, Enríquez LF. Una revisión de técnicas básicas de neuroimagen para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas. Biosalud. 2018;17(2):59-90.
- [14] Chandra A PM Dervenoulas G. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Journal of neurology. Journal of neurology. 2019;266:1293-302.
- [15] Díaz IR. Imágenes diagnósticas: Conceptos y generalidades. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas. 2014:35-42.
- [16] Arana Fernández de Moya E. Demencias e imagen: lo básico. Radiología. 2010;52(1):4- 17. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003383380900215X>.
- [17] Álvarez-Linera Prado J, Jiménez-Huete A. Neuroimagen en demencia. Correlación clínico-radiológica. Radiología. 2019;61(1):66-81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033833818301565>.
- [18] Matsuda H. MRI morphometry in Alzheimer's disease. Ageing research reviews. 2016;30:17-24.
- [19] Perez-Gonzalez JL, Yanez-Suarez O, Bribiesca E, Cosío FA, Jiménez JR, Medina-Bañuelos V. Description and classification of normal and pathological aging processes based on

- brain magnetic resonance imaging morphology measures. *Journal of Medical Imaging*. 2014;1(3):034002.
- [20] Bribiesca E. A Measure of Tortuosity for Enclosing Surfaces of Voxel-Based Objects. *SN Computer Science*. 2021;2(3):1-11.
- [21] arbará-Morales E, Pérez-González J, Rojas-Saavedra KC, Medina-Bañuelos V. Evaluation of brain tortuosity measurement for the automatic multimodal classification of subjects with alzheimer's disease. *Computational intelligence and neuroscience*. 2020;2020.
- [22] G30 Enfermedad de Alzheimer [Internet]. *Patología clínica Wiki*. Disponible en: <https://patologia-clinica.fandom.com/es/wiki/G30EnfermedaddeAlzheimer>
- [23] Stam CJ, Reijneveld JC. Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear biomedical physics*. 2007;1(1):1-19.
- [24] Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature reviews neuroscience*. 2009;10(3):186-98.
- [25] Pereira JB, Mijalkov M, Kakaei E, Mecocci P, Vellas B, Tsolaki M, et al. Disrupted network topology in patients with stable and progressive mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*. 2016;26(8):3476-93.
- [26] He Y, Chen Z, Evans A. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(18):4756-66.
- [27] Yao Z, Zhang Y, Lin L, Zhou Y, Xu C, Jiang T, et al. Abnormal cortical networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS computational biology*. 2010;6(11):e1001006.
- [28] Tijms BM, Möller C, Vrenken H, Wink AM, de Haan W, van der Flier WM, et al. Single subject grey matter graphs in Alzheimer's disease. *PloS one*. 2013;8(3):e58921.
- [29] int W. Demencia. 2020.
- [30] C M. Crece la cantidad de personas con Alzheimer y otras demencias en las Américas. 2015.
- [31] INN. Alzheimer. 2020.
- [32] ADNI. Adni.loni. 2018
- [33] LabUNAM. Laboratorio Universitario de Computo de Alto Rendimiento. 2018.

- [34] A H. FreeSurferWiki. 2021.
- [35] Anaya MS. Cálculo de dimensiones de regiones de interés del cerebro en resonancias magnéticas; 2018.
- [36] Gonzalez–Meza, L., Siqueiros–Garcia, J., Hevia–Montiel, N., Reyes–Lagos, J. J., amp; Perez–Gonzalez, J. (2022, Octubre 24). Morphological temporal analysis innbsp;subjects withnbsp;alzheimer’s disease bynbsp;brain graph descriptors. IFMBE Proceedings, 86, 363-370. doi:10.1007/978-3-031-18256-340