

Comparación Morfológica de Subestructuras Cerebrales en Pacientes con Enfermedad de Parkinson y Sujetos Control Usando Imágenes de Resonancia Magnética

B. Moreno-Abad¹, A. Valdivia-Vargas¹,
C. Cardeña-Arredondo², C. Aguilar-Palomeque², N. Kerik-Rotenberg²,
H. Martínez-Hernández³, V. Medina-Bañuelos¹,
R. Valdés-Cristerna¹ y J. Perez-Gonzalez⁴

¹ Laboratorio de Investigación en Neuroimagenología,
Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, Ciudad de México, México

² Unidad de Imagen Molecular, PET/CT
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México

³ Clínica de Trastornos del Movimiento,
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México

⁴ Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas Unidad Mérida,
Universidad Nacional Autónoma de México, Yucatán, México

briant.abad@gmail.com, ravc@xanum.uam.mx, jorge.perez@iimas.unam.mx

Resumen

La Enfermedad de Parkinson es uno de los trastornos neurodegenerativos más impactantes en la atención a la salud a nivel mundial. En México, el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” reportó, en el año 2018 una prevalencia de 50 casos nuevos por cada 100 mil habitantes al año. Evidencia clínica y hallazgos en estudios de neuroimagen han permitido asociar la evolución del padecimiento con la atrofia de subestructuras cerebrales evidente por los cambios morfológicos observados en imágenes por resonancia magnética. En este estudio se propusieron descriptores morfológicos para diferenciar la atrofia entre pacientes con enfermedad de Parkinson y sujetos sanos en el putamen, núcleo caudado, globo pálido, tálamo y corteza cerebral para ambos hemisferios. Se encontraron diferencias estadísticas ($p \leq 0,05$) en el volumen y área envolvente de la corteza cerebral entre sujetos control y enfermos de Parkinson. Así mismo se encontró que el área envolvente del putamen izquierdo se encuentra disminuida en el grupo de pacientes respecto al grupo de sujetos sanos. En un análisis multivariado basado en árboles aleatorios, se agrega la compacidad discreta del tálamo al conjunto de rasgos más significativos para la discriminación entre los grupos de estudio. En general la comparación morfológica de las subestructuras cerebrales segmentadas, reveló una disminución en el tejido cerebral debido a la enfermedad de Parkinson. Además, los resultados obtenidos mediante el análisis multivariado, sugieren que la combinación de múltiples descriptores pueden contribuir en un proceso de clasificación automática entre sujetos sanos y pacientes con enfermedad de Parkinson.

Palabras clave: Análisis de forma, Enfermedades neurodegenerativas, Imagenología por resonancia magnética.

1 Introducción

La Enfermedad del Parkinson (EP) es uno de los trastornos neurodegenerativos que más impacto tienen en la salud a nivel mundial. Los signos definitorios del trastorno, son la degeneración de las

neuronas dopaminérgicas y la presencia de cuerpos de Lewy en la sustancia negra. La pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra compacta reduce la facilidad con la que se producen los movimientos voluntarios, provocando tremor, bradicinesia y rigidez [1].

En México, el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) reportó, en el año 2018 una incidencia de 50 casos nuevos por cada 100 mil habitantes al año [2]. Actualmente, se desconocen los mecanismos patógenos que ocasionan la EP y en la práctica clínica, diferenciarla de otras enfermedades neurodegenerativas resulta complicado, debido a que, en una etapa temprana no se presentan los síntomas motores clásicos del cuadro clínico de la enfermedad; por esta razón son necesarias herramientas adicionales como la Resonancia Magnética (RM), que permitan mejorar la precisión en el diagnóstico clínico identificando patrones de degradación estructural causados por patologías neurodegenerativas [1, 3, 4].

Para ello, la escala de *Braak* en la EP, sugiere una secuencia gradual de los cambios morfológicos en la patología [5]. Durante las etapas 1-2 (fase premotora) se involucran la médula oblongada y el bulbo olfatorio; personas con parkinsonismos atípicos pueden presentar atrofia en la zona de los ganglios basales. Heim et al. mencionan que dentro de los primeros tres años de la EP existe atrofia del tejido cerebral solamente en la región izquierda del lóbulo límbico, región izquierda del lóbulo parietal y lóbulo bilateral occipital [5].

En etapas 3-4, la sustancia negra y parte de la de sustancia gris en el cerebro medio se convierten en el principal foco de la enfermedad. En este punto la mayoría de los individuos ya presentan síntomas motores. En las etapas 5-6 el proceso se extiende hasta la neocorteza. En concordancia con esta escala Ibarretxe-Bilbao et al. proponen que los cambios morfológicos en determinadas estructuras cerebrales tienen sus correspondientes déficits neurofisiológicos. Los déficits ejecutivos están comúnmente asociados a la disminución de dopamina en el estriado, afectando la zona fronto-estriada involucrando a los circuitos de la corteza cerebral, las estructuras límbicas (amígdala, hipocampo, tálamo, hipotálamo y ganglios basales) y el núcleo del tallo cerebral. El déficit verbal (discapacidad fonética y semántica) está asociado a la zona lateral superior posterior del lóbulo temporal. La discapacidad en la fluidez de la semántica es un predictor de demencia en la EP [6].

Zarei et al, encontraron que en pacientes con EP en etapas tardías, la corteza cerebral es un discriminador para el diagnóstico de la EP, ya que la demencia está asociada a la reducción del volumen de la corteza cerebral [7]. Otros autores, han propuesto métricas como la compacidad discreta (CD), la cual ha sido usada exitosamente para el estudio de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, debido a su sensibilidad a cambios de forma en diversas estructuras cerebrales [8, 9]. Este descriptor muestra tener buena capacidad de caracterización de los cambios morfológicos, además las propiedades de invarianza a la rotación, escalamiento y translación ayudan en el análisis de imágenes de RM.

En este estudio se propone emplear descriptores morfológicos como la CD, el volumen y el Área envolvente (AE) para diferenciar la atrofia entre pacientes con EP y sujetos sanos. Las cinco subestructuras cerebrales que se seleccionaron son: putamen, núcleo caudado, globo pálido, tálamo y corteza cerebral para ambos hemisferios. El objetivo es identificar a través de un análisis estadístico qué estructuras son más sensibles a la atrofia causado por la EP.

2 Metodología

En esta sección se presenta el desarrollo metodológico propuesto comenzando por la descripción del conjunto de imágenes de RM de las poblaciones de estudio, seguido del proceso de segmentación automática de subestructuras cerebrales; posteriormente se presentan los descriptores morfológicos empleados y finalmente el análisis estadístico empleado.

2.1 Conjunto de Imágenes de RM

Un total de 12 estudios T1 de RM se obtuvo de la base de datos *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) (adni.loni.usc.edu). Este conjunto de imágenes corresponde al grupo de sujetos control, con un rango de 55 a 81 años.

Adicionalmente, el INNN proporcionó la información clínica, así como las imágenes de RM ponderadas en T1 de 12 pacientes con diagnóstico clínico de Parkinson. El intervalo de edades del grupo de pacientes de EP es de 51 a 81 años. Todas las imágenes de RM de ambos grupos contienen voxels isométricos de 1 mm^3 .

En el Cuadro 1 se muestra el resumen de información demográfica de los sujetos de estudio, al final se muestran las medianas y el intervalo intercuartil de las edades de cada grupo. Los grupos fueron pareados por edad y sexo.

2.2 Segmentación de Subestructuras Cerebrales

La segmentación de los volúmenes cerebrales de RM se realizó utilizando el software *Freesurfer* versión 6. El procesamiento comienza con la eliminación del cráneo y otras estructuras que no corresponden a tejido cerebral; posteriormente se segmenta la materia blanca subcortical y la materia gris. Se sigue con la corrección topológica, teselado de los límites de la materia blanca y la materia gris, normalización de la intensidad, un registro que calcula una transformación no lineal para alinear con un atlas y etiquetado de las subestructuras cerebrales, los detalles se encuentran en [10, 11, 12]. Cada uno de los pasos se realizaron con los valores que el software tiene preestablecidos [13].

Con este procedimiento se obtuvieron las subestructuras cerebrales en 3D que son de interés para este trabajo, a saber: núcleo caudado, globo pálido, putamen, tálamo y corteza cerebral para ambos hemisferios.

2.3 Descriptores Morfológicos en 3D

Los descriptores empleados para caracterizar las subestructuras cerebrales son: la Compacidad Discreta (CD), el Área Envoltante (AE) y el volumen. El AE se define como la suma de todas las áreas externas a la subestructura de interés y el volumen se definió como el número total de voxels que componen a la subestructura cerebral de interés. Es pertinente mencionar que para calcular CD son necesarios el AE y el volumen.

La CD es una propiedad de los objetos que sirve para medir el nivel de deformación de una estructura, usada comúnmente para el reconocimiento de patrones debido a que es invariante a la rotación, escalamiento o traslación. Para objetos en 3D se expresa como la razón entre el área envoltante y el

Tabla 1: Descripción demográfica de los grupos de estudio.

Par de sujetos	Sujetos Control		Enfermedad de Parkinson	
	Edad (años)	Sexo	Edad (años)	Sexo
S1	56	F	51	F
S2	60	F	59	F
S3	62	F	61	F
S4	64	F	62	F
S5	68	F	68	F
S6	70	F	70	F
S7	60	M	53	M
S8	63	M	64	M
S9	69	M	69	M
S10	73	M	73	M
S11	80	M	80	M
S12	80	M	80	M
Mediana	66		66	
(Intervalo Intercuartil)	(60.5–70.75)		(61.5–70.75)	

volumen [14]. La CD se expresa como:

$$CD = \frac{n - (AE/6)}{n - (\sqrt[3]{n})^2}, \quad (1)$$

donde: n es el número de voxels (volumen), y AE es el área envolvente. Todas las métricas fueron programadas en Python a través de un paradigma modular.

2.4 Análisis Estadístico

Para la CD, el volumen y el AE de cada subestructura cerebral, se realizaron comparaciones no paramétricas de grupos pareados mediante la prueba de suma de rangos con signo de Wilcoxon con un $\alpha = 0.05$ tomando como referencia la mediana para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de sujetos control y el grupo de pacientes con Enfermedad de Parkinson. El análisis estadístico fue realizado con el software NCSS 12 v.12.0.8.

Complementariamente, se efectuó un análisis multivariado de la importancia de las características en un proceso de discriminación entre SC y EP. Para esto, se utilizó un algoritmo de 250 árboles aleatorios mediante Python 3.7. Este es un método automático de exploración y selección de características [15].

3 Resultados y Discusión

En la Figura 1 se muestra una imagen representativa de la segmentación obtenida con *Freesurfer* de un SC. Las subestructuras que se muestran para el hemisferio derecho son: la Corteza Cerebral (CC) en morado, Núcleo Caudado (CAU) en anaranjado, Tálamo (TAL) en rojo, el Putamen (PUT) en color verde y en amarillo el Globo Pálido (PAL). Dos expertos en neuroimagen inspeccionaron la calidad de las segmentaciones obtenidas, encontrando que los resultados para los SC fueron óptimos; sin embargo para corteza cerebral de pacientes EP se encontraron variaciones, no así para las subestructuras subcorticales.

En los Cuadros 2 a 4 se pueden observar los resultados obtenidos para la CD, volumen y AE calculados en tres dimensiones para cada subestructura para ambos grupos de estudio.

En cuanto a las comparaciones con la CD no se encontraron diferencias estadísticas significativas (Cuadro 2), sin embargo se pueden observar diferencias entre los intervalos intercuartil principalmente de la corteza cerebral. En la comparación estadística del volumen (Cuadro 3) tanto de la corteza cerebral izquierda como derecha de los SC resultó ser diferente (mayor) que el correspondiente volumen en el grupo de pacientes con EP ($p=0.02686$ y $p=0.01611$, respectivamente); en el Cuadro 3 este resultado se señala resaltando los valores en negritas. En cuanto al área envolvente, en el Cuadro 4 se observa que nuevamente en las cortezas cerebrales izquierda y derecha existen diferencias entre los grupos, siendo consistentes con el valor del volumen de las subestructuras ($p=0.00244$ en ambos casos). Es importante señalar que para esta característica, también se encuentra una diferencia entre grupos en la subestructura del putamen izquierdo siendo ligeramente mayor el área envolvente en el grupo de SC que en el grupo EP ($p=0.04131$).

En la Figura 2 se presentan los resultados del análisis multivariado mediante árboles aleatorios. En cada barra se muestra la importancia relativa de cada uno de los descriptores de las subestructuras cerebrales analizadas usando 250 árboles. Se puede observar que el área envolvente de la corteza cerebral izquierda y derecha son las variables que mayor aportación tienen en la discriminación entre SC y EP; otro descriptor que presenta relevancia es la compacidad discreta del tálamo derecho, seguido del volumen de la corteza cerebral en ambos hemisferios. Estas variables concuerdan en su mayoría con las diferencias estadísticas mostradas en los cuadros anteriores a excepción de la compacidad discreta. Esto reafirma que la corteza cerebral es una de las subestructuras que presentan mayores cambios en sujetos con EP. Por otro lado, la compacidad discreta del tálamo derecho no mostró diferencias estadísticas significativas (Cuadro 2), sin embargo en la combinación con otras variables parece ser un descriptor relevante en la discriminación entre los grupos de análisis.

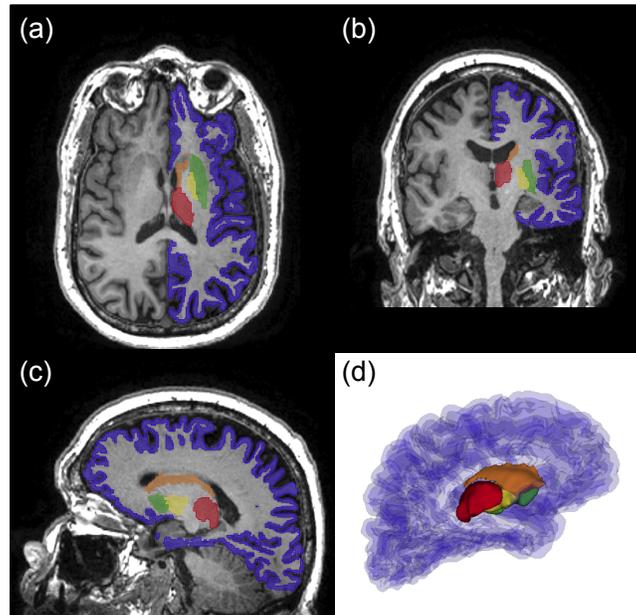


Fig. 1. Ejemplo representativo de la segmentación de subestructuras cerebrales en: (a) Orientación axial, (b) Coronal, (c) Sagital y (d) Reconstrucción volumétrica. La corteza cerebral se muestra en morado, en color anaranjado el núcleo caudado, en rojo el tálamo, en verde el putamen y el globo pálido en amarillo; todas las subestructuras mostradas corresponden al hemisferio derecho.

Tabla 2: Descripción y comparación estadística de la compacidad discreta (mediana e intervalo intercuartil), entre SC y pacientes con EP, para cada subestructura cerebral analizada. Solo se muestran los valores de $p < 0,05$.

Subestructura	Compacidad Discreta		p
	SC	EP	
TAL DER	0.9728 (0.9703–0.9745)	0.9718 (0.9656–0.9760)	–
TAL IZQ	0.9720 (0.9701–0.9743)	0.9718 (0.9645–0.9746)	–
PAL DER	0.9527 (0.9503–0.9558)	0.9546 (0.9535–0.9595)	–
PAL IZQ	0.9546 (0.9495–0.9558)	0.9560 (0.9512–0.9596)	–
CAU DER	0.9182 (0.9001–0.9235)	0.9099 (0.8954–0.9167)	–
CAU IZQ	0.9185 (0.9003–0.9219)	0.9072 (0.8947–0.9203)	–
PUT DER	0.9482 (0.9432–0.9510)	0.9474 (0.9379–0.9497)	–
PUT IZQ	0.9453 (0.9428–0.9477)	0.9458 (0.9440–0.9480)	–
CC DER	0.8150 (0.8036–0.8265)	0.8204 (0.8077–0.8377)	–
CC IZQ	0.8162 (0.8067–0.8255)	0.8196 (0.8039–0.8386)	–

Tabla 3: Descripción y comparación estadística del volumen (mediana e intervalo intercuartil), entre SC y pacientes con EP, para cada subestructura cerebral analizada. Solo se muestran los valores de $p < 0,05$.

Volumen (mm^3)			
Subestructura	SC	EP	p
TAL DER	6583 (6015–7378)	6659 (5889–7748)	–
TAL IZQ	6891 (6318–7440)	7357 (6269–7871)	–
PAL DER	1890 (1668–1995)	1791 (1620–2020)	–
PAL IZQ	1740 (1615–2000)	1754 (1665–1892)	–
CAU DER	3178 (2784–3735)	3003 (2553–3227)	–
CAU IZQ	3079 (2586–3669)	2937 (2653–3317)	–
PUT DER	4282 (3969–4710)	3912 (3258–4301)	–
PUT IZQ	4287 (3975–4709)	3808 (3663–4201)	–
CC DER	206231 (189178–233724)	185554 (159448–202030)	0.02686
CC IZQ	205323 (192838–233169)	180107 (158370–196034)	0.01611

Tabla 4: Descripción y comparación estadística del área envolvente (mediana e intervalo intercuartil), entre SC y pacientes con EP, para cada subestructura cerebral analizada. Solo se muestran los valores de $p < 0,05$.

Área Envolvente (mm^2)			
Subestructura	SC	EP	p
TAL DER	3138 (2856–3457)	3235 (3052–3431)	–
TAL IZQ	3234 (3063–3459)	3408 (3173–3620)	–
PAL DER	1389 (1284–1436)	1306 (1244–1463)	–
PAL IZQ	1328 (1270–1452)	1299 (1247–1339)	–
CAU DER	2805 (2539–3158)	2809 (2391–3074)	–
CAU IZQ	2701 (2506–3101)	2863 (2283–3091)	–
PUT DER	2870 (2616–3110)	2626 (2413–2816)	–
PUT IZQ	2902 (2731–3097)	2626 (2506–2812)	0.04131
CC DER	245544 (233709–275542)	222198 (179403–233687)	0.00244
CC IZQ	244974 (234077–273779)	219436 (172788–234770)	0.00244

La disminución del volumen y AE de la corteza cerebral en pacientes con EP respecto a SC es consistente con lo reportado por Zarei et al. [7]. Esto refleja la atrofia de diversas subestructuras que componen la corteza cerebral durante las etapas de la enfermedad; este resultado podría estar asociado también a la presencia simultánea de deterioro cognitivo leve en algunos de los pacientes. Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en el resto de las subestructuras, excepto para el AE del putamen izquierdo; esto podría relacionarse con lo reportado por Heim et al. en la atrofia del lóbulo límbico izquierdo en los primeros años del padecimiento [5].

En cuanto a la CD a pesar de que no se encontraron diferencias significativas, se puede apreciar que existe una menor variación en el intervalo intercuartil de los SC comparado con los pacientes con EP para el putamen derecho, tálamo y corteza cerebral en ambos hemisferios (Cuadro 2). Esto puede deberse a los cambios morfológicos no uniformes en la EP.

En general, en la combinación de los múltiples descriptores obtenidos se puede observar consistencia con los resultados encontrados del análisis estadístico para el volumen y AE de la corteza cerebral, además del AE del putamen izquierdo. Adicionalmente, la CD del tálamo derecho muestra ser un descriptor relevante en la discriminación entre ambos grupos, en combinación con el resto de los descriptores mencionados.

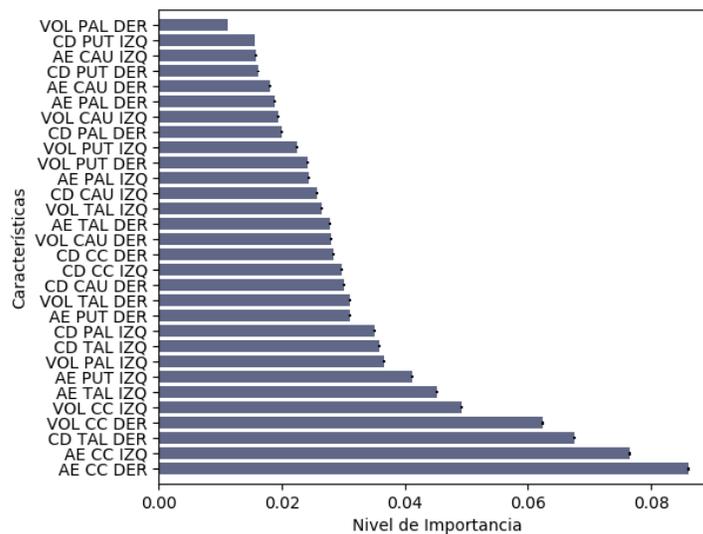


Fig. 2. Importancia de las características en la discriminación de SC y pacientes con EP. De forma vertical se muestran las características analizadas, ordenadas de forma ascendente.

4 Conclusiones

En este trabajo se propuso comparar diversos descriptores morfológicos en diversas subestructuras cerebrales entre pacientes con EP y un grupo de SC. Los descriptores empleados fueron la CD, el AE y el volumen, y las subestructuras analizadas fueron el putamen, globo pálido, núcleo caudado, tálamo y la corteza cerebral en ambos hemisferios. Se analizaron un total de 24 estudios de IRM correspondientes a 12 sujetos sanos sin padecimientos neurológicos y el resto a pacientes con EP. Los resultados obtenidos muestran disminución del volumen y AE en la corteza cerebral, así como en el AE del putamen izquierdo, lo cual es consistente con lo reportado en la literatura, en cuando al deterioro de la corteza cerebral durante las primeras etapas de la enfermedad. Sin embargo se debe tomar en cuenta que existen variaciones en cuanto a la segmentación de la CC de acuerdo a la inspección visual por expertos en neuroimagen lo cual podría afectar los resultados.

Una limitación fue el número reducido de sujetos analizados a consecuencia de los criterios de inclusión en cuando a edad, sexo e información de neuroimagen.

En general la comparación morfológica de las subestructuras cerebrales segmentadas, reveló una disminución esperada en el tejido cerebral debido a la EP. Además, los resultados obtenidos mediante el análisis multivariado por árboles aleatorios, sugieren que la combinación de múltiples descriptores pueden contribuir en un proceso de clasificación automática entre SC y pacientes con EP.

En una segunda etapa del proyecto se pretende integrar más descriptores morfológicos como la tortuosidad discreta o asimetría entre hemisferios; además, se propondrá una estrategia de clasificación automática entre ambos grupos. En un estudio más detallado se pretende integrar información sobre los diversos estadios de la EP, así como estudios neuropsicológicos para descartar otras patologías concomitantes como el deterioro cognitivo leve.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para este trabajo.

Agradecimientos

Investigación realizada gracias al Programa UNAM–PAPIIT IA102920.

Referencias

- [1] Harrison, “Principios de medicina interna,” *McGraw-Hill interamericana*, vol. 2, 2016.
- [2] Instituto Nacional de Neurociencias y Neurocirugía, “Enfermedad de parkinson.” <http://www.innn.salud.gob.mx/interna/medica/padecimientos/parkinson.html>, 2018.
- [3] O.-B. Tysnes and A. Storstein, “Epidemiology of parkinson’s disease,” *J. Neural Transm.*, vol. 124, pp. 901–905, feb 2017.
- [4] F. J. Meijer, “Brain MRI in parkinson s disease,” *Front. Biosci.*, vol. 6, no. 2, pp. 360–369, 2014.
- [5] B. Heim, F. Krismer, R. D. Marzi, and K. Seppi, “Magnetic resonance imaging for the diagnosis of parkinson’s disease,” *J. Neural Transm.*, vol. 124, pp. 915–964, apr 2017.
- [6] N. Ibarretxe-Bilbao, C. Junque, M. J. Martí, and E. Tolosa, “Brain structural MRI correlates of cognitive dysfunctions in parkinsons disease,” *J. Neurol. Sci.*, vol. 310, pp. 70–74, nov 2011.
- [7] M. Zarei, N. Ibarretxe-Bilbao, Y. Compta, M. Hough, C. Junque, N. Bargallo, E. Tolosa, and M. J. Martí, “Cortical thinning is associated with disease stages and dementia in parkinson’s disease,” *J. Neurol. Neurosur. PS*, vol. 84, no. 8, pp. 875–882, 2013.
- [8] J. Perez-Gonzalez, O. Yanez-Suarez, E. Bribiesca, F. Cosío, J. Jiménez, and V. Medina, “Description and classification of normal and pathological aging processes based on brain magnetic resonance imaging morphology measures,” *J. Med. Imaging*, vol. 1, p. 034002, 10 2014.
- [9] E. Barbará-Morales, J. Pérez-González, K. C. Rojas-Saavedra, and V. Medina-Bañuelos, “Evaluation of brain tortuosity measurement for the automatic multimodal classification of subjects with alzheimer’s disease,” *Comput. Intell. Neurosc.*, vol. 2020, pp. 1–11, jan 2020.
- [10] B. Fischl, D. Salat, E. Busa, M. Albert, M. Dieterich, C. Haselgrove, A. van der Kouwe, R. Killiany, D. Kennedy, S. Klaveness, A. Montillo, N. Makris, B. Rosen, and A. Dale, “Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain,” *Neuron*, vol. 33, pp. 341–55, 2002.
- [11] A. L. Bruce Fischl and A. M. Dale, “Automated manifold surgery: Constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 20, pp. 70–80, 2001.
- [12] B. Fischl and A. Dale, “Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 97, pp. 11044–11049, 2000.
- [13] Harvard, “Freesurfer.” <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/recon-all>, 2013.
- [14] E. Bribiesca, “An easy measure of compactness for 2d and 3d shapes,” *Pattern Recognition*, vol. 41, pp. 543–554, feb 2008.
- [15] E. Tuv, A. Borisov, G. Runger, and K. Torkkola, “Feature selection with ensembles, artificial variables, and redundancy elimination,” *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 10, no. 45, pp. 1341–1366, 2009.