

Estudiando el cerebro humano como una red compleja con resonancia magnética funcional y análisis topológico de datos¹

Sarael Alcauter Solórzano,² Juan Carlos Díaz Patiño,^{2,3}
Isaac Arelio-Ríos,³ Nelsiyamid G. López Guerrero,²
Ian M. Espinosa Méndez,² Javier F. Castilla^{2,3}

Resumen. El cerebro se puede modelar como una red compleja, formada por regiones específicas y sus conexiones. Estas características se pueden caracterizar a partir de neuroimágenes. Usando datos de resonancia magnética funcional, la conectividad funcional se define como la correlación entre las señales neurofisiológicas de dos regiones cerebrales. Típicamente se selecciona un punto de corte para identificar las conexiones que forman la red a estudiar. Aunque existen diversas técnicas para analizar redes, incluyendo la teoría de grafos, nuestro grupo ha propuesto métodos derivados del análisis topológico de datos, una rama de las matemáticas que extrae información

hiperdimensional que modela al cerebro como un espacio topológico (relacionado con formas y su organización) en lugar de un grafo (puntos conectados por líneas), brindando nuevas perspectivas en el estudio del cerebro humano. Nuestros métodos consideran la conectividad como un proceso dinámico en lugar de una representación estática asociada a un umbral en particular, como generalmente se aplica en teoría de grafos. Una de sus aplicaciones es caracterizar el proceso en que los nodos aislados gradualmente se combinan según el umbral de conectividad, generando objetos hiper-dimensionales. De este proceso se puede extraer información algebraica, denominada números de

¹ Proyecto PAPIIT IN-201721: “Codificación de magnitudes espaciales y temporales en lóbulo frontal del primate”

² Instituto de Neurobiología. alcauter@inb.unam.mx

³ Instituto de Matemáticas.



Betti. Nuestros métodos permiten explorar los conectomas individuales, es decir, el mapa de las conexiones cerebrales de cada persona, extraer propiedades unidimensionales de las curvas de transición de Betti y realizar análisis estadísticos y cuantitativos entre sujetos. Esta presentación describe brevemente la aplicación

de estos métodos para el estudio del cerebro mediante datos de la neuroimagen funcional y su potencial interpretación. Se muestran los resultados del estudio del desarrollo neurotípico y en casos de nacimiento prematuro, presencia de trastorno por déficit de atención e hiperactividad y trastorno depresivo mayor.

Palabras clave. Cerebro, análisis topológico de datos, conectividad funcional, salud mental, desarrollo

El cerebro como una red: un nuevo enfoque para su estudio

El cerebro humano es un órgano complejo y dinámico, responsable de nuestras capacidades cognitivas, emocionales y conductuales. Entender cómo funciona el cerebro es un desafío científico fundamental. Tradicionalmente, el estudio del cerebro se ha enfocado en analizar regiones específicas y sus funciones individuales. Sin embargo, cada vez es más evidente que el cerebro funciona como una red interconectada, donde diferentes regiones colaboran para llevar a cabo tareas complejas.

En este contexto, surge la necesidad de desarrollar nuevas herramientas y enfoques para estudiar el cerebro como una red. Desde hace algunos años, se han adaptado métodos matemáticos de análisis de redes para el estudio del cerebro. Nuestro proyecto se centra en la implementación de un método novedoso basado en el análisis topológico de datos (ATD) para el estudio de la conectividad funcional del cerebro. A diferencia de otras aplicaciones basadas en el ATD, nuestro método permite obtener características para cada sujeto, es decir, características individuales, y que estas características se puedan estudiar de manera sencilla para identificar su potencial interpretación neurobiológica.

La conectividad funcional:midiendo la comunicación entre regiones cerebrales

Para estudiar estas redes cerebrales, utilizamos una técnica de neuroimagen llamada resonancia magnética funcional (RMF). La RMF es una herramienta no invasiva que nos permite medir la actividad cerebral detectando cambios en la señal que se asocian con el nivel de oxigenación de la sangre. Cuando una región del cerebro está activa, necesita más oxígeno, lo que aumenta el flujo sanguíneo y la llegada de oxígeno a esa zona. Sin embargo, se consume menos oxígeno del que llega, de modo que en las regiones activas aumenta esta señal dependiente del nivel de oxígeno de la sangre. La técnica se basa en realizar análisis estadísticos de estas señales, proporcionando una imagen de las regiones del cerebro que están trabajando juntas durante una tarea o en reposo.

La conectividad funcional se refiere a la correlación estadística entre la actividad de diferentes regiones cerebrales a lo largo del tiempo. En otras palabras, si dos regiones muestran patrones de actividad similares, se considera que están funcionalmente conectadas. Al analizar los datos de la RMF, también podemos construir mapas de conectividad funcional que muestran cuáles regiones del cerebro se activan en conjunto aun cuando estamos en reposo, es decir, al explorar la actividad espontánea del cerebro. Estos mapas nos permiten identificar las redes cerebrales que están involucradas en diferentes funciones cognitivas y emocionales, explorar cómo cambian con la edad o cómo se afectan ante una patología neurológica o de salud mental.

Típicamente, para analizar la conectividad funcional, se selecciona un punto de corte o umbral. Este umbral se utiliza para determinar qué conexiones son lo suficientemente fuertes como para ser consideradas significativas. Sin embargo, este enfoque tiene algunas limitaciones, ya que la elección del umbral puede ser arbitraria y afectar los resultados del análisis.

Análisis topológico de datos: una nueva perspectiva sobre la complejidad cerebral

Aunque los mapas de conectividad funcional nos brindan información valiosa sobre cómo se conecta el cerebro, no capturan toda la complejidad de las redes

cerebrales. Para abordar este desafío, hemos adoptado una herramienta matemática llamada análisis topológico de datos (ATD).

El ATD es una rama de las matemáticas que se ocupa de estudiar la forma y la estructura de los datos. En el contexto del cerebro, el ATD nos permite analizar la conectividad funcional desde una perspectiva diferente, considerando no solo las conexiones individuales entre regiones, sino también las relaciones complejas entre múltiples regiones.

El ATD nos permite identificar patrones y estructuras ocultas en los datos de conectividad funcional, que no serían evidentes con los métodos de análisis tradicionales. Esta nueva perspectiva nos ayuda a comprender mejor cómo se organiza y funciona el cerebro. También nos permite entender cómo los cambios en la forma y la estructura de las redes cerebrales pueden estar relacionados con diferentes condiciones neurológicas y psiquiátricas.

Números de Betti: describiendo la forma del cerebro

Una de las herramientas clave del ATD son los números de Betti. Estos números nos proporcionan una forma de cuantificar la forma y la estructura de las redes cerebrales. En términos sencillos, los números de Betti nos dicen cuántos «componentes», «ciclos» y «cavidades» hay en una red conforme vamos variando el umbral de conectividad hasta que se exploran todas las conexiones de la red.

Betti-0: Representa el número de componentes conectados en la red. En el contexto del cerebro, esto podría interpretarse como el número de regiones cerebrales que están activas e interconectadas.

Betti-1: Representa el número de ciclos o «agujeros» en la red. Estos ciclos pueden indicar la presencia de circuitos de retroalimentación o la integración de información entre diferentes regiones del cerebro.

Betti-2: Representa el número de cavidades o «huecos» en la red. Estas cavidades pueden estar relacionadas con la complejidad y la flexibilidad de la red cerebral.

Al analizar las curvas de Betti, es decir, los números de Betti para todos los valores de conectividad posibles de la red, podemos obtener una descripción más completa de la forma y la estructura de las redes cerebrales. También podemos entender cómo estas cambian en diferentes condiciones y poblaciones.

Esta metodología se enfoca entonces en encontrar características de forma (componentes, ciclos o huecos) que pueden complementar otras propiedades de red obtenidas con otros métodos.

Nuestros descubrimientos: explorando el cerebro en diferentes etapas de la vida y en diferentes condiciones

A lo largo de nuestros estudios, hemos aplicado estas herramientas para investigar el cerebro en diferentes etapas de la vida y en diferentes condiciones. A continuación, presentamos algunos de nuestros hallazgos más destacados.

El desarrollo neurotípico: un cerebro en constante evolución

Estudiamos cómo cambia el conectoma a medida que los niños crecen y se desarrollan. Para ello, analizamos datos de RMF de una muestra de 98 participantes, la mayoría con múltiples escaneos entre los 6 y 18 años de edad. Nuestros resultados revelaron que el cerebro de los adolescentes es muy diferente al de los niños más pequeños. Los adolescentes muestran una organización de red más compleja y eficiente.

Lo más interesante es que descubrimos que estas trayectorias de desarrollo no son lineales, sino que presentan un punto de inflexión que coincide con el inicio de la pubertad. Esto sugiere que los cambios hormonales y físicos que ocurren durante la adolescencia tienen un impacto significativo en la organización y el funcionamiento del cerebro.

Estos hallazgos nos ayudan a comprender mejor cómo se desarrolla el cerebro a lo largo de la infancia y la adolescencia, y cómo los factores biológicos y ambientales pueden influir en este proceso.

El impacto del nacimiento prematuro: un comienzo diferente

También investigamos cómo el nacimiento prematuro afecta el desarrollo del conectoma en los bebés. Comparamos bebés nacidos a término con bebés prematuros y encontramos que sus conectomas son diferentes, incluso cuando tienen la misma edad.

Observamos que los bebés prematuros muestran una menor conectividad en ciertas regiones del cerebro. Esto podría estar relacionado con los desafíos que enfrentan estos bebés en el desarrollo cognitivo y motor. También encontramos que las trayectorias de desarrollo del conectoma son diferentes en los bebés prematuros, lo que sugiere que el nacimiento prematuro puede alterar el curso normal del desarrollo cerebral.

Estos hallazgos resaltan la importancia de brindar apoyo y estimulación temprana a los bebés prematuros para ayudarles a alcanzar su máximo potencial de desarrollo.

Trastorno depresivo mayor: desentrañando las redes de la tristeza

En nuestra investigación sobre el trastorno depresivo mayor (TDM), comparamos los conectomas de pacientes con TDM y sujetos control sanos. Nuestros resultados revelaron que los pacientes con TDM muestran diferencias significativas en la organización de sus redes cerebrales.

Encontramos que los pacientes con TDM recurrente tienen un área bajo la curva Betti-0 mayor en comparación con los pacientes con un solo episodio depresivo y los sujetos control. Esto sugiere que los pacientes con TDM recurrente pueden tener una mayor fragmentación de sus redes cerebrales. Esta fragmentación podría estar relacionada con la persistencia de los síntomas depresivos.

Además, encontramos que el área bajo la curva Betti-1 permite distinguir mejor entre los grupos de pacientes. Esta medida representa la persistencia de ciclos o agujeros bidimensionales en la red cerebral global. Es útil para distinguir a los pacientes de un solo episodio que han sido medicados y aquellos que no se encuentran bajo tratamiento.

Estos resultados son más significativos cuando se estudian tres redes cerebrales específicas que se han asociado con el TDM. Estas son la red de modo basal, la

red de relevancia y la red de control ejecutivo. Estas redes están involucradas en funciones cognitivas y emocionales importantes. Por ejemplo, el procesamiento de la información sobre uno mismo, la detección de estímulos relevantes, la planificación y la toma de decisiones.

Estos hallazgos podrían ayudar a comprender mejor las bases neurobiológicas del TDM y también podrían conducir al desarrollo de métodos de seguimiento de tratamientos para este trastorno.

Heredabilidad del conectoma: ¿genes o ambiente?

Finalmente, exploramos la influencia de los factores genéticos y ambientales en la organización del conectoma. Para ello, analizamos datos de RMF de gemelos del Registro Mexicano de Gemelos.

Nuestros resultados sugieren que tanto los factores genéticos como los ambientales contribuyen a la variabilidad del conectoma. Encontramos que la heredabilidad del área bajo la curva de las curvas de Betti ronda entre el 40 y 60 %. Esto significa que alrededor de este porcentaje de la variabilidad en estas medidas se explica por factores genéticos. El resto de la variabilidad se explica por factores ambientales, como la dieta, el ejercicio, la exposición a toxinas y las experiencias de vida.

Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar tanto los factores genéticos como los ambientales al estudiar el cerebro, especialmente los trastornos neurológicos y psiquiátricos.

El camino por delante: nuevas fronteras en la investigación cerebral

Nuestra investigación ha demostrado el potencial del ATD para estudiar la complejidad y la dinámica de las redes cerebrales. En el futuro, planeamos seguir explorando el uso del ATD para estudiar el cerebro en diferentes condiciones y poblaciones. Estamos particularmente interesados en investigar cómo el ATD puede ayudarnos a comprender mejor el envejecimiento cerebral, las enferme-

dades neurodegenerativas, los trastornos del espectro autista y otras condiciones neurológicas y psiquiátricas.

También estamos trabajando en el desarrollo de nuevas herramientas y métodos de análisis para mejorar nuestra capacidad de extraer información valiosa de los datos de RMf. Nuestro objetivo es utilizar estas herramientas para desarrollar modelos más precisos y completos para entender cómo funciona el cerebro, y cómo se afecta en condiciones donde se altera la salud mental.

En última instancia, nuestra investigación busca transformar nuestra comprensión del cerebro y con ello, allanar el camino para entender mejor una amplia gama de condiciones neurológicas y psiquiátricas. Con cada nuevo descubrimiento, nos acercamos un paso más a desentrañar los misterios de este órgano asombroso y complejo que nos hace ser quienes somos.

Conclusión

Nuestro proyecto ha demostrado el potencial del análisis topológico de datos (ATD) como una herramienta novedosa para el estudio de la conectividad funcional del cerebro. El ATD nos permite analizar la estructura de la red cerebral de una forma más completa y dinámica que los métodos tradicionales. Esperamos que nuestro trabajo contribuya a una mejor comprensión del cerebro humano y sus alteraciones. Los resultados obtenidos abren nuevas vías para investigar el cerebro en diferentes etapas del desarrollo y en diferentes condiciones.

El enfoque del proyecto se ha centrado en desarrollar una metodología que complementa los enfoques existentes para estudiar el cerebro, sin pretender reemplazarlos. Consideramos que el ATD ofrece una perspectiva adicional que puede enriquecer nuestra comprensión de la organización funcional del cerebro. Finalmente, este proyecto ha fomentado la colaboración y el desarrollo de habilidades en el grupo de investigación. Estudiantes de doctorado y licenciatura han participado activamente en el proyecto. Esto ha contribuido a su formación y al fortalecimiento del grupo.