



UNIVERSITAT OBERTA DE CATALUNYA (UOC)

MÀSTER UNIVERSITARI EN CIÈNCIA DE DADES (*DATA SCIENCE*)

TREBALL DE FINAL DE MÀSTER

ÀREA: MACHINE LEARNING I ANÀLISIS DE GRAFS

Identificació d'anomalies en xarxes multimodals per a la detecció d'Esclerosis Múltiple.

Autor: Guillem Cortiada Rovira

Tutor: Eloy Martínez de las Heras

Professora: Laia Subirats

Barcelona, 11 de gener de 2024

Índex General

Índex	3
Llistat de Figuras	5
Llistat de Taules	7
Resum	13
Abstract	15
Context i Justificació del Treball	17
Motivació Personal	19
Objectius	21
1 Introducció	23
2 Estat de L'art	25
3 Metodologia	29
3.1 Implementació	29
3.1.1 Planificació del Treball	34
4 Resultats	35
4.1 Estudi Demogràfic	35

4.2	Models de Classificació a partir d'Aprenentatge Automàtic	38
4.2.1	Preprocessament de les dades	38
4.2.2	Aprenentatge Automàtic - Mètriques Locals	38
4.2.3	Aprenentatge Automàtic - Mètriques Globals	39
4.2.4	Aprenentatge Automàtic - 2850 Connexions	41
4.3	Regions Atròfiades	42
4.3.1	Atròfia pel Volum dels nodes	42
4.3.2	Connectogrames	44
4.3.3	Connectogrames de Correlacions	45
4.4	Col·lapse de Xarxa	48
5	Discussió i Conclusions	49
5.1	Estudi Demogràfic	49
5.2	Models de Classificació	49
5.3	Atròfia de Regions	50
5.3.1	Connectogrames	51
5.4	Col·lapse de Xarxa	52
5.5	Conclusions	52
6	Futures Investigacions	53
7	Glossari	55
8	Annexos	57
	Bibliografia	61

Llistat de Figuras

2.1	Representació de regions cerebrals estadísticament significatives entre voluntaris sans i pacients d'EM.	26
2.2	Mètodes Machine Learning i Deep Learning més utilitzats en estudis anteriors. . . .	27
2.3	Col·lapse de Xarxa en EM	28
3.1	Planificació del Treball	34
4.1	Matriu de Correlació	36
4.2	Estudi Demogràfic a partir de diferents gràfics	36
4.3	Importància Mètriques Globals - Random Forest Classifier - Graf Multicapa	40
4.4	Figura amb les diferències de volum entre els nodes EM i VS	43
4.5	Imatge 3D de les diferències significatives cerebrals en pacients amb Esclerosis Múltiple	43
4.6	Imatge 3D de l'espai comú cerebral en voluntaris sans	44
4.7	Connectograma amb connexions significatives i Nodes significatius per Volum (209 connexions vermelles i 154 connexions blaves)	45
4.8	Connectograma amb connexions significatives en funció de la correlació amb zAttention i Nodes significatius per 'Volum' (11 connexions vermelles i 1 connexió blava) .	46
8.1	Connectograma amb connexions significatives en funció de la correlació amb el test de SDMT i Nodes significatius per 'Volum' (54 connexions vermelles i 2 connexions blaves)	58

8.2	Connectograma amb connexions significatives en funció de la correlació amb el test de PASAT i Nodes significatius per 'Volum' (20 connexions vermelles i 0 connexions blaves)	59
-----	---	----

Llistat de Taules

4.1	Taula Mitjana de Connexions	37
4.2	Característiques bàsiques de les dades clíniques	37
4.3	Taula d'algoritmes ML - Mètriques Locals: Es representa l'accuracy (Acc.), la precisió d'Esclerosis Múltiple (Prec. EM) i la precisió de voluntaris sans (Prec. VS), per les dades funcionals, estructurals i morfològiques utilitzant mètriques locals. En la columna d'accuracy, s'inclou l'accuracy obtinguda per validació creuada entre parèntesis.	39
4.4	Taula d'algoritmes ML - Mètriques Globals: Es representa l'accuracy (Acc.), la precisió d'Esclerosis Múltiple (P. EM) i la precisió de voluntaris sans (P. VS), per les dades funcionals, estructurals i morfològiques utilitzant mètriques globals, i també s'inclou utilitzant el graf multicapa. En la columna d'accuracy, s'inclou l'accuracy obtinguda per validació creuada entre parèntesis. '?': Representa que no s'ha pogut obtenir correctament l'accuracy per un error en l'execució.	40
4.5	Taula d'algoritmes ML - Connexions Significatives: Es representa l'accuracy (Acc.), la precisió d'Esclerosis Múltiple (Prec. EM) i la precisió de voluntaris sans (Prec. VS), per les dades funcionals, estructurals i morfològiques a partir de les connexions amb diferències significatives entre els dos grups. En la columna d'accuracy, s'inclou l'accuracy obtinguda per validació creuada entre parèntesis.	41
4.6	Taula amb les Connexions Significatives que indiquen dany o no	41
4.7	Taula amb la diferència de volum entre nodes	42

Crèdits/Copyright



Copyright 2023, Guillem Cortiada Rovira

Aquesta obra està subjecta a una llicència de Reconeixement - NoComercial - SinObraDerivada
3.0 España de Creative Commons.

FITXA DEL TREBALL FINAL

Títol del treball:	Identificació d'anomalies en xarxes multimodals per a la detecció d'Esclerosis Múltiple.
Nom de l'autor/a:	Guillem Cortiada Rovira
Nom del Tutor/a de TF:	Eloy Martínez de las Heras
Nom del/de la PRA:	Laia Subirats
Data de lliurament:	01/2024
Titulació o programa:	Màster Universitari en Ciència de Dades
Àrea del Treball Final:	Machine Learning i Anàlisi de Grafs
Idioma del treball:	Català
Paraules Clau	Esclerosis Múltiple, Xarxa Cerebral, Anàlisi de Grafs

Resum

L'Esclerosi Múltiple (EM) és una malaltia crònica, inflamatòria i neurodegenerativa del Sistema Nerviós Central (SNC) que provoca discapacitats físiques i cognitives rellevants en adults i joves [1]. Tot i que l'etiologia exacta de la malaltia roman desconeguda, les evidències emergents suggereixen que una complexa interacció de factors genètics i ambientals contribueix a la seva epidemiologia i patogènesi [2]. Un dels trets característics de l'Esclerosi Múltiple és la presència de lesions al SNC, i el dany provocat per aquestes lesions és un factor clau associat a l'atròfia cerebral, que provoca la discapacitat física i cognitiva dels pacients.

Aquest estudi permet investigar l'organització i l'estructura de la xarxa cerebral mitjançant l'anàlisi de grafs entre pacients amb Esclerosi Múltiple i voluntaris sans. Les mètriques basades en grafs permetran caracteritzar l'estructura cerebral i facilitaran la detecció d'alteracions potencials en els pacients amb Esclerosi Múltiple respecte els voluntaris sans. Mitjançant l'ús de tècniques avançades en la teoria de grafs, aquest estudi pretén crear un algoritme capaç d'identificar com l'Esclerosi Múltiple afecta la connectivitat cerebral, proporcionant així una visió valuosa dels mecanismes implicats en la malaltia i les possibles implicacions per a un diagnòstic i tractament més precisos.

En resum, aquest estudi presentarà una nova aproximació per entendre l'impacte de l'Esclerosi Múltiple en la connectivitat cerebral, oferint una anàlisi exhaustiva de les alteracions neuronals en pacients amb Esclerosi Múltiple i aportant llum sobre les possibles vies per avançar en el diagnòstic i tractament d'aquesta malaltia neurodegenerativa.

Paraules Clau: Esclerosi Múltiple, Connectivitat Cerebral, Anàlisi de Grafs

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory and neurodegenerative disease of the Central Nervous System (CNS) that causes significant physical and cognitive disabilities in adults and young people [1]. Although the exact etiology of the disease remains unknown, emerging evidence suggests that a complex interaction of genetic and environmental factors contributes to its epidemiology and pathogenesis [2]. One of the characteristic features of Multiple Sclerosis is the presence of injury on the CNS, and the caused damage by these injuries is a key factor associated with brain atrophy, resulting in the physical and cognitive disability of patients.

This study allows investigating the organization and structure of the brain network by analyzing graphs between patients with Multiple Sclerosis and healthy volunteers. Graph-based metrics will characterize brain structure and facilitate the detection of potential alterations in patients with Multiple Sclerosis with respect to healthy volunteers. This study aims to create an algorithm capable of identifying how Multiple Sclerosis affects brain connectivity, by using advanced techniques in graph theory. Therefore, it would provide a valuable insight into the mechanisms involved in the disease and the possible implications for more accurate diagnosis and treatment.

In summary, this study will present a new approach to understanding the impact of Multiple Sclerosis on brain connectivity, providing an exhaustive analysis of neuronal alterations in patients with Multiple Sclerosis and providing light on possible ways to advance the diagnosis and treatment of this neurodegenerative disease.

Keywords: Multiple Sclerosis, Brain Connectivity, Graph Analysis

Context i Justificació del Treball

La proposta d'estudi té com a principal objectiu analitzar l'organització i l'estructura de la xarxa cerebral en pacients amb Esclerosis Múltiple mitjançant algorismes de grafs, i comparar-la amb els voluntaris sans. Aquesta proposta és d'interès personal i pot tenir rellevància en la investigació sobre l'Esclerosis Múltiple, com per exemple en:

- **Impacte de l'Esclerosis Múltiple:** L'Esclerosis Múltiple és una malaltia greu i crònica que afecta el Sistema Nerviós Central, i en l'actualitat té una prevalença de 80-180 casos per 100.000 habitants [3] per tant, aquesta malaltia té una gran importància clínica i social, ja que pot ajudar a millorar el diagnòstic i el tractament d'aquests pacients.
- **Avanços en la neurociència:** Pot donar a conèixer mecanismes de l'estructura cerebral de les persones que pateixen Esclerosis Múltiple, i ampliar el coneixement científic en aquest camp o d'altres malalties degeneratives.
- **Diagnòstic:** Es plantejarà una metodologia que permeti diagnosticar la malaltia a partir d'imatges de Resonància Magnètica i, per tant, aplicar el tractament com més aviat millor, i intentar retardar la progressió.

En conclusió, aquesta proposta pretén plantejar una metodologia que permeti classificar entre pacients amb Esclerosis Múltiple i voluntaris sans basada en la teoria de grafs, fet que tindrà una gran rellevància clínica i científica, on també podrà ajudar a comprendre millor les implicacions de l'Esclerosis Múltiple, el seu diagnòstic i tractament.

Motivació Personal

Per una banda, sempre m'ha interessat el camp de la salut i en concret poder contribuir en la millora de la comunitat científica, ja sigui en el tractament de malalties, identificació de possibles inhibidors, etc.

D'altra banda, vaig cursar l'assignatura d'anàlisi de grafs durant el màster, i també em va motivar aquest camp, que no aplico en el meu dia a dia. Llavors, vaig trobar aquest tema que em permetia combinar els dos àmbits i continuar aprenent com a investigador i com a persona.

En definitiva, la motivació personal cap a aquesta proposta radica en la passió per la informàtica i la ciència, i les ganes de contribuir de forma significativa en la comunitat científica, en aquest cas en la comprensió i el tractament de l'Esclerosis Múltiple.

Objectius

L'objectiu principal consisteix a desenvolupar una metodologia que combini informació estructural i funcional per optimitzar el diagnòstic de la malaltia, és a dir, permetrà a partir d'informació estructural i funcional, classificar entre pacients amb Esclerosis Múltiple o uns individus sans. A més, ens pot ajudar en la investigació d'associacions o patrons de connectivitat entre regions amb disfuncions clíniques, tant motores com cognitives. També ens permetrà proporcionar una nova perspectiva sobre la connectivitat estructural i funcional del cervell en pacients amb Esclerosis Múltiple, on podrem detectar regions més propenses en l'afectació de la desmielinització i els mecanismes implicats en la desconexió cerebral. Finalment, intentarem aproximar-nos a entendre el punt de col·lapse de xarxa, on a partir de l'eliminació de connexions d'una xarxa estructural i funcionalment sana, i a través d'anàlisis estadístics i caracterització de xarxes cerebrals, es determinarà el punt de desequilibri entre voluntaris sans i pacients amb Esclerosis Múltiple.

Els objectius secundaris d'aquest treball serien plantejar noves hipòtesis per tal de deixar la porta oberta a futures investigacions sobre aquesta malaltia i ampliar la informació sobre aquesta malaltia dins del possible (entendre mecanismes durant la caracterització o connectivitat de la xarxa cerebral dels pacients amb Esclerosis Múltiple, etc).

Capítol 1

Introducció

L'Esclerosis Múltiple (EM) és una malaltia crònica, inflamatòria i neurodegenerativa del Sistema Nerviós Central (SNC) que provoca discapacitats significatives en adults i joves [1]. Malgrat que l'etiologia precisa de la malaltia roman desconeguda, les evidències emergents suggereixen que una complexa interacció de factors genètics i ambientals contribueix a la seva epidemiologia i patogènesi [2]. Un dels trets característics de l'EM és la presència de lesions al SNC, i el dany provocat per aquestes lesions és un factor clau associat a l'atròfia cerebral, que a la seva vegada provoca disfuncions físiques i cognitives en els pacients. L'impacte de l'EM és significatiu en la salut de les persones, amb una prevalença de 80-180 casos per 100.000 habitants [3], la qual cosa li atorga una gran importància clínica i social. Per tant, la millora en el diagnòstic i tractament de la malaltia representa un objectiu crucial per a la comunitat mèdica i científica.

Aquest estudi es centra en l'anàlisi de la connectivitat cerebral mitjançant l'ús de mètriques basades en la teoria de grafs en pacients amb EM i voluntaris sans (VS). Aquest enfocament permetrà caracteritzar l'estructura cerebral i facilitar la detecció d'alteracions potencials en els pacients amb EM en comparació amb els VS. En aquest estudi es pretén desenvolupar un algoritme capaç d'identificar com l'EM afecta la connectivitat cerebral, amb l'objectiu de proporcionar una visió tan precisa com sigui possible, sobre els mecanismes implicats en la malaltia. S'introduirà l'estudi d'una xarxa multicapa, on a partir de les dades funcionals, estructurals i morfològiques, es generarà un graf multicapa per tal d'identificar patrons de disfunció.

En resum, aquest estudi presenta una nova aproximació per comprendre l'impacte de l'EM en la connectivitat cerebral, oferint una anàlisi exhaustiva de les alteracions neuronals en pacients amb EM i aportant llum sobre les possibles vies per avançar en el diagnòstic i tractament d'aquesta malaltia neurodegenerativa. Aquest treball també pretén obrir noves portes a futures investigacions en aquest àmbit.

A més, s'afegirà un estudi bàsic de la duració de la malaltia (DD) i l'escala de gravetat de la malaltia (EDSS: Expanded Disability Status Scale), que té un rang del 0 al 10. En les dades també

s'informa el fenotip de la malaltia, és a dir, si la malaltia pertany a RRMS (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis), PPMS (Primary Progressive Multiple Sclerosis) o SPMS (Secondary Progressive Multiple Sclerosis). Segons alguns estudis, els fenotips de PPMS i SPMS tenen més dificultats amb l'aprenentatge verbal que pacients amb RRMS, i els pacients amb SPMS i RRMS tenen més dificultats d'aprenentatge visual que PPMS [4]. Per tant, el fenotip RRMS es caracteritza per tenir períodes de recuperació parcial o completa seguida d'atacs (recaigudes) de símptomes neurològics nous o creixents. En canvi, el fenotip de PPMS es caracteritza per l'empitjorament de la funció neurològica al llarg del temps, on pot ser activa (recaigudes ocasionals) o no. El fenotip SPMS segueix, el curs inicial de RRMS, on finalment, passen a tenir una progressió secundària en què la funció neurològica empitjora progressivament [5].

Capítol 2

Estat de L'art

En primer lloc, molts estudis científics demostren una reducció significativa de connexions en l'estructura cerebral [6] entre voluntaris sans i pacients amb EM. Aquests estudis utilitzen imatges per ressonància magnètica funcional (fIRM) i imatges per difusió (DTI) per construir xarxes cerebrals funcionals i estructurals, i a partir de la teoria de grafs i caracterització de les xarxes cerebrals, es pot predir si la xarxa pertany a un VS o a un pacient amb EM. Per exemple, en l'estudi 'Magnetic resonance markers of tissue damage related to connectivity disruption in multiple sclerosis' [6], s'utilitzen proves com la T-test de student o Chi-square test per tal de comparar les mètriques entre pacients amb EM o VS. Corbes ROC, AUC i eficiència global i local de la xarxa, són algunes de les mètriques utilitzades per tal de comprar xarxes cerebrals. A més a més, en l'anterior estudi també es va poder observar que la xarxa frontoparietal (FPN) té un rol molt important en la integració de la informació global. Per tant, els pacients amb EM que tenen afectades les connexions de la xarxa frontoparietal, presenten un menor rendiment en l'atenció i les funcions executives.

Altres estudis han demostrat que el fenotip de l'Esclerosis Múltiple Secundària Progressiva (SPMS) és la que més canvis ha experimentat a nivell global i local en la xarxa cerebral, en comparació amb Esclerosis Múltiple Primària Progressiva (PPMS), Esclerosis Múltiple Recurrent-Remitent (RRMS) i Síndrome Clínicament Aïllat [7].

A més a més, s'han realitzat estudis mitjançant xarxes multicapa per tal de combinar xarxes cerebrals morfològiques, estructurals i funcionals i analitzar una nova perspectiva. En aquest cas, s'ha creat la xarxa cerebral multicapa a partir de la capa morfològica de la matèria gris, l'estructural i la funcional, on la capa d'entrellaçament es va considerar l'estructural. I es van aplicar mètriques sobre la teoria de grafs com per exemple la força d'un node en la xarxa (Node Strength: la importància relativa d'aquest node dins de la xarxa), el grau del node (Node Degree: nombre de connexions que té amb altres nodes), la centralitat d'intermediació (Betweenness Centrality: la importància d'un node com a intermediari en les comunicacions dins d'una xarxa) i de proximitat (Closeness Centrality: avalua la distància mitjana d'un node a tots els altres nodes de la xarxa), i l'eficiència local (Local

Efficiency: mesura la capacitat d'aquest node per comunicar-se eficientment amb els seus veïns immediats), per tal de caracteritzar la xarxa multicapa. Els resultats obtinguts mostren clarament diferències significatives entre grups sobretot en l'eficiència local, centralitat de proximitat, grau i força del node [8]. Incorporem la Figura 2.1 de l'article per tal de mostrar i explicar els resultats.

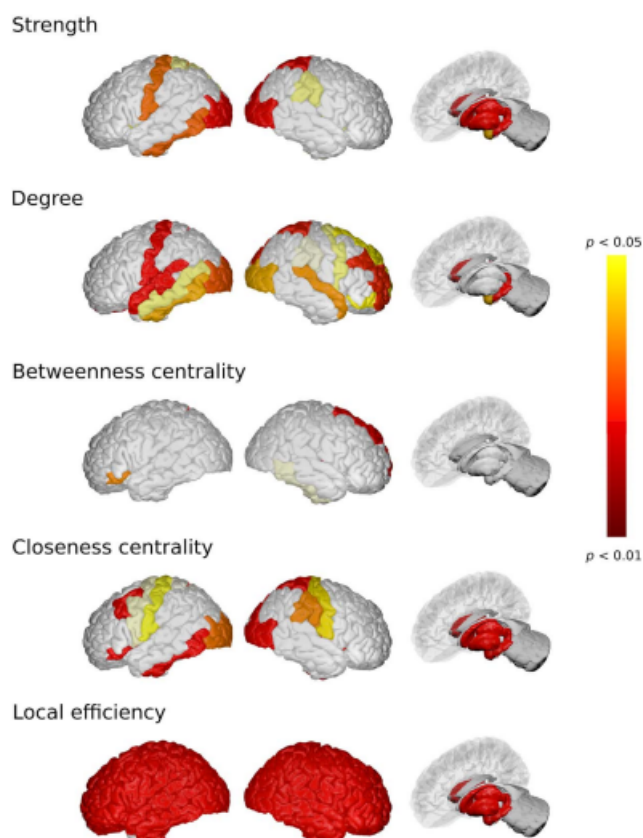


Figura 2.1: Representació de regions cerebrals estadísticament significatives entre voluntaris sans i pacients d'EM.

En concret, la figura 2.1 ens permet observar una representació de regions cerebrals estadísticament significatives entre persones amb EM i VS, utilitzant descriptors de la teoria de grafs obtinguts a partir de la xarxa cerebral multicapa. Bàsciamment, podem observar les regions més significatives en vermell, és a dir, amb més variació entre els VS i EM. Clarament, s'observen diferències en gairebé totes les mètriques, i una clara mètrica diferenciadora entre els dos grups, l'eficiència local. Per tant, s'ha demostrat un deteriorament sincronitzat de la connectivitat tant a nivell funcional, estructural com morfològic.

Cal afegir que s'han realitzat alguns estudis més enfocats a comprendre quines regions tenen associades funcions cognitives, executives o d'atenció, on s'ha obtingut que són la xarxa frontoparietal, nuclis i insula gris profunda. On també s'ha demostrat que per tal de mantenir les habilitats cognitives, s'ha de donar rellevància al manteniment de la integritat de la xarxa [9].

D'altra banda, també s'han dut a terme estudis científics per tal de comparar tècniques de diagnòstic utilitzant machine learning. Per exemple, s'ha desenvolupat l'eina de "stationary wavelet entropy" (SWE) que permet extreure característiques de les imatges cerebrals, on posteriorment es poden aplicar diferents algoritmes de machine learning (arbres de decisió, k-Nearest Neighbor i màquines de suport de vectors) per classificar pacients amb EM o VS. I on s'ha pogut observar que l'algoritme supervisat de kNN ha sigut el que millor ha classificat els pacients amb EM o la combinació de kNN i SVM [10]. A més a més, també s'han realitzat estudis on s'han utilitzat xarxes neuronals artificials utilitzant dades obtingudes per ressonància magnètica [11]. Per exemple, s'han utilitzat Convolutional Neural Networks (CNN), models híbrids amb CNN o models d'aprenentatge per transferència profunda, on s'ha arribat a aconseguir una precisió del 98% o fins i tot del 98.28% modificant paràmetres d'unitat lineal rectificada (PReLU) i tècniques Dropout [12, 13]. Podem observar l'article anomenat 'Multiple sclerosis diagnosis using machine learning and deep learning: Challenges and opportunities' [14] ha acumulat els resultats d'estudis sobre Machine Learning i Deep Learning obtinguts en els últims anys i, per tant, podem observar en la Figura 2.2, que l'algoritme que s'ha aplicat més per classificar entre pacients amb EM i VS és el SVM, seguit de CNN o RF (Random Forest). També, s'explica que s'han introduït noves dades, a més de les dades clíniques i per imatge de ressonància magnètica, com les OCT (Optical Coherence Tomography), que han obtingut resultats molt prometedors en els pocs estudis que les han utilitzat. Per exemple, en un estudi on s'han utilitzat dades del tipus OCT i diferents tècniques d'aprenentatge supervisat com són kNN, SVM, DT, MLR, etc, s'ha obtingut una bona capacitat per diagnosticar l'EM (precisió del 95.8% amb kNN) i per predir la progressió de la discapacitat [15].

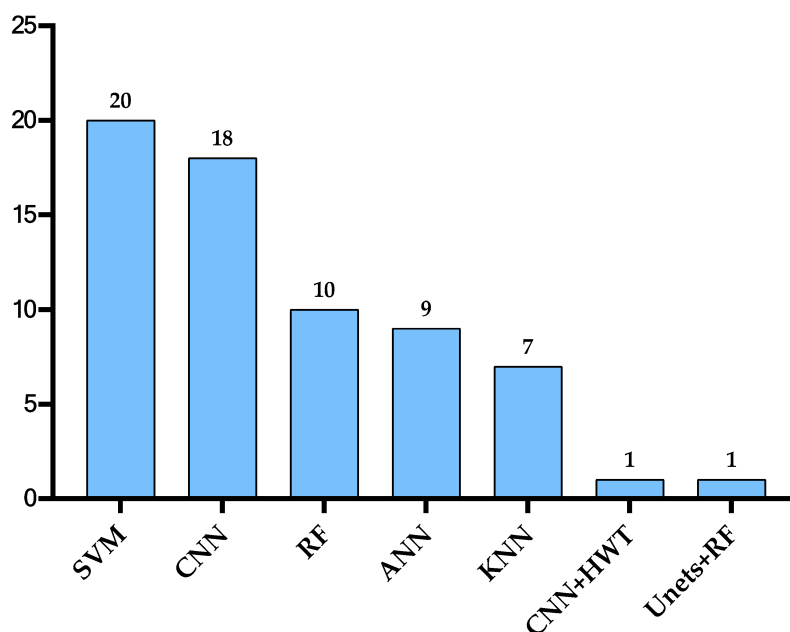


Figura 2.2: Mètodes Machine Learning i Deep Learning més utilitzats en estudis anteriors.

En els últims anys, s'ha estudiat el terme del col·lapse de la xarxa. En primer lloc, es refereix al punt on l'EM comença a ser irreversible, ja que s'ha produït el deteriorament cognitiu. Per tant, des d'un punt de vista científic és molt important conèixer com es produeix, quan i per què aquest col·lapse de xarxa [16]. En concret, s'ha demostrat que la xarxa estructural en l'EM és va desintegrant i causa una xarxa més segregada, tot i que en la xarxa funcional no es veu afectació, ja que la integració global permet preservar la majoria de les funcionalitats d'una forma més sobrecarregada, és a dir, més rígida i menys adaptable. Per això, es essencial poder detectar aquest punt de col·lapse de xarxa per tal de diagnosticar els pacients com més aviat millor per poder revertir el deteriorament cognitiu dels pacients amb EM.

Podem visualitzar un exemple que hem observat en la Figura 2.3 de l'article anomenat 'Network collapse and cognitive impairment in multiple sclerosis.' [17] on es pot comprendre com a mesura que passa el temps, les connexions estructurals es veuen afectades i provoquen una reducció de l'eficiència de la xarxa cerebral, fins al punt on es comença a veure afectada les funcions cognitives, que implica el col·lapse de la xarxa (punt clau on el deteriorament cognitiu és significatiu).

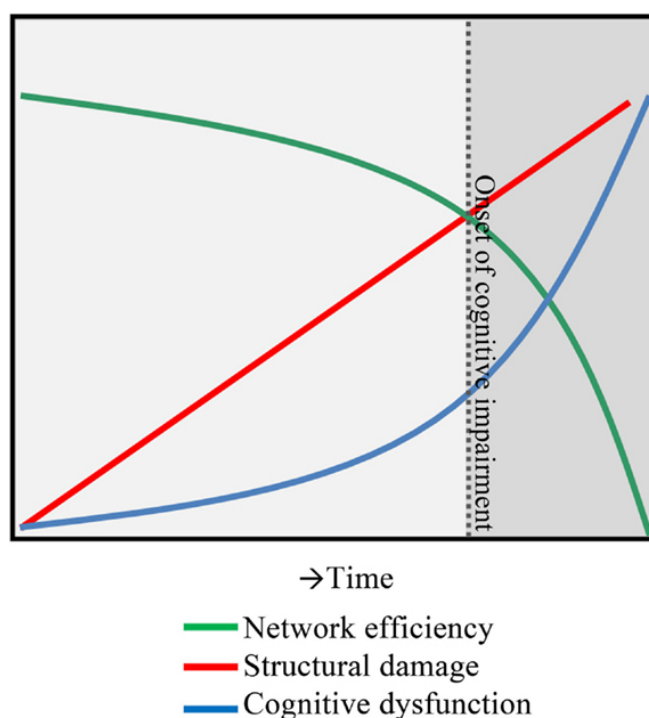


Figura 2.3: Col·lapse de Xarxa en EM

Capítol 3

Metodologia

3.1 Implementació

Per dur a terme el desenvolupament del treball correctament i seguint una planificació clara i concisa, s'ha dividit en els següents punts:

1. **Definició de l'estudi:** Es defineix la hipòtesi que volem resoldre, les mostres que tenim, analitzem les tècniques que podem dur a terme i les definim correctament.
2. **Recopilació de les dades neuroimàtiques:** Les dades ens seran concedides per un grup de recerca, on tindrem pacients amb EM diagnosticats i VS com a grup control (generades a partir d'imatge per ressonància magnètica IRM). Les dades inclouen imatges estructurals i funcionals del cervell.
3. **Preprocessament de les Dades:**
 - (a) **Correcció per Edat i Sexe:** El primer pas ha consistit a realitzar una correcció per edat i sexe utilitzant una regressió lineal per comptabilitzar la variabilitat deguda a aquests factors en cada matriu de connectivitat [18].
 - (b) **Tractament de zeros:** Un cop dut a terme la correcció per edat i sexe en les matrius originals, s'ha aplicat la imputació de valors nuls, per tal d'assegurar que les dades estan completes. En primer lloc, s'ha obtingut la mitjana de cada connexió, pels pacients i VS. Després, en cas que la connexió tingui un valor diferent de 0 en el 90% dels subjectes de pacients d'EM, s'aplica la mitjana de la connexió per pacients d'EM, en les matrius de pacients que tenen un 0 informat. Es duu a terme la mateixa imputació en els casos de VS.
 - (c) **Normalització:** Després, s'han normalitzat les dades per assegurar que totes les mesures siguin comparables entre si per a l'anàlisi multicapa utilitzant StandardScaler de la llibreria sklearn.

- (d) **Harmonització dels pesos amb ComBat:** Un cop tenim normalitzats tots els pesos per cada matriu, es procedeix a harmonitzar els pesos amb Combat [19], ja que hi ha dos tipus d'adquisicions diferents: amb MSVIS o FIS.
- (e) **Aplicació de llindars i Filtratge de connexions:** Finalment, s'ha aplicat un llindar per descartar les connexions que no superin més del 60% en la població de subjectes sans i les connexions que tenen un pes inferior a 0.10 [8] i s'ha guardat cadascuna de les matrius de connectivitat cerebral.
- (f) **OverSampling:** Un cop filtrades les connexions, s'ha detectat un clar desequilibri entre les mostres de pacients amb EM (90%) i VS (10%). Per tant, s'ha aplicat la tècnica d'oversampling, on s'han generat 100 matrius de connectivitat cerebral a partir de les matrius originals de VS. S'han generat mitjançant la iteració de totes les connexions, i per cada connexió s'han obtingut tots els valors possibles de VS, i s'ha assignat un valor aleatori de cada connexió entre tots els possibles.

Un cop totes les matrius de connectivitat han sigut correctament preprocessades, s'ha procedit a executar l'anàlisi a través de MATLAB, on a partir de les matrius preprocessades, s'han obtingut les mètriques basades en la teoria de grafs a partir de la llibreria Brain Connectivity Toolbox (bct). Mitjançant un script s'han pogut aconseguir mètriques a nivell global i local per a les matrius de connectivitat funcionals, estructurals o morfològiques.

4. Anàlisi de les dades:

- (a) **Creació de Grafs:** Creem grafs utilitzant el programa "Brain Connectivity Toolbox"(bct) i/o Python. Els grafs es creen a partir de les connexions que representin diferents àrees del cervell (Node: Àrea Cerebral o Regions del Cervell, Aresta: Connexions entre àrees cerebrals, siguin estructurals o funcionals o la combinació). Específicament, ens centrarem en la generació de xarxes a partir de matrius de connectivitat estructural, funcional i morfològica. Aquestes matrius de connectivitat ens permeten representar connexions o interaccions entre àrees cerebrals, per tal de poder analitzar com les regions es comuniquen entre elles [8]. Tindrem tres tipus de matrius de connectivitat:
 - i. **Matriu de Connectivitat Estructural:** Matriu que representa les diferents regions del cervell o substància gris (està composta pel cos de les pròpies neurones sense contenir mielina. Aquesta substància permet el control muscular i la percepció muscular) i les connexions de fibres de la substància blanca (conté fibres nervioses que inclouen axons i la capa protectora anomenada mielina. Aquesta substància, permet millorar la transmissió de senyal) que connecten les diferents àrees cerebrals. Matriu obtinguda a partir de Ressonància Magnètica de Difusió (DTI), on es mesura la direcció i

l'anisotropia de les molècules d'aigua en les fibres nervioses. Per tal de disposar d'informació sobre la força i la direcció de les connexions entre regions cerebrals.

- ii. **Matriu de Connectivitat Funcional:** Matriu que representa les connexions funcionals entre diferents regions del cervell. En concret, la matriu s'obté a partir d'Imatge per Ressonància Magnètica funcional (rs-fMRI). La matriu de connectivitat funcional, reflecteix com les regions del cervell s'activen o es desactiven (junttes o separades) en resposta a determinats estímuls motors o cognitius. Per tant, aquesta matriu ens permet identificar patrons de connectivitat en el cervell.
 - iii. **Matriu de Connectivitat Morfològica:** Matriu que representa la connectivitat morfològica de la matèria gris. Es basa en la similitud de patrons morfològics de la matèria gris segons l'esquema de parcel·lació anatòmica definit [20].
- (b) **Xarxa Multicapa:** Per tal de trobar patrons entre pacients amb EM i VS, es crea una xarxa multicapa, on es tindrà la informació de matrius de connectivitat funcional, estructural i morfològica. Bàsicament, es construeix una xarxa composta per diferents capes, on cada capa conté la informació de les matrius funcionals, estructurals i morfològiques. Els nodes representen el mateix objecte en cada una de les diferents capes.
- i. **Creació de la Xarxa Multicapa:** S'ha creat un graf multicapa per cada individu, ja sigui de pacients amb EM o VS. S'ha utilitzat la llibreria de networkx mitjançant python, i s'han anat afegint les dades de la matriu de connectivitat cerebral funcional en la capa de funcionalitat, la matriu de connectivitat estructural en la capa estructural i finalment, la matriu de connectivitat morfològica en la capa morfològica.
 - ii. **Mètriques Globals:** Un cop creada la xarxa multicapa per cada individu, s'han calculat les mètriques globals. En concret, s'ha calculat: Nombre d'enllaços, grau mitjà, grau màxim, densitat, coeficient d'agrupament, centralitat d'intermediació, assortitivitat, eficiència global, eficiència local, modularitat, transitivitat i força.
 - iii. **Algoritmes Machine Learning:** Un cop s'han tingut les mesures globals de cada individu, s'han trobat les mesures globals que difereixen significativament (aplicant la correcció de bonferroni) entre grups d'EM o VS.
- (c) **Caracterització de la Xarxa:** Implementar un algoritme capaç d'analitzar la topologia de la xarxa, per exemple aplicant càlculs de centralitat, modularitat i eficiència tant globals com regionals. L'anàlisi regional, ens permetrà investigar sobre quines regions són més propenses en l'afectació de l'EM. Mètriques utilitzades:
- i. **Nombre d'arestes:** El nombre total de connexions en el graf.
 - ii. **Grau mitjà:** La mitjana de connexions que té cada node amb altres nodes.
 - iii. **Grau màxim:** Grau màxim de connexions que té un node en el graf.

- iv. **Densitat:** La proporció dels possibles enllaços que estan presents en la xarxa.
 - v. **Clustering Coefficient:** Mesura de tendència dels nodes a formar agrupacions o comunitats.
 - vi. **Assortativitat:** Mesura de la tendència dels nodes a connectar-se amb altres nodes de característiques similars.
 - vii. **Betweenness Centrality:** Mesura de la importància d'un node en una xarxa, que es basa en la capacitat d'un node per actuar com a intermediari entre altres nodes.
 - viii. **Eficiència de Difusió:** Mesura que avalua com d'eficient es propaga la informació en una xarxa.
 - ix. **Eficiència Global:** Mesura que s'utilitza per avaluar la topologia d'una xarxa (Capacitat de comunicació global entre nodes d'una xarxa).
 - x. **Eficiència Local:** Mesura la capacitat en les comunicacions més properes d'un node amb els seus veïns.
 - xi. **Modularitat:** Mesura utilitzada per avaluar l'agrupació de nodes en comunitats o mòduls dins de la xarxa.
 - xii. **Transitivitat:** Tendència dels nodes a formar triangles o subgrups connectats (indica la probabilitat que dos veïns d'un node també siguin veïns entre ells).
 - xiii. **Força (Strength):** La força del node es la suma de pesos dels enllaços connectats al node.
 - xiv. **Centralitat de Vectors Propis (Eigenvector Centrality):** Mesura de centralitat dels nodes usada en l'anàlisi de xarxes, que avalua la importància d'un node pel nombre de connexions i per la importància dels seus veïns. Es calcula mitjançant egienvectors.
 - xv. **Centralitat de Pagerank (Pagerank Centrality):** Mesura de centralitat, variant de la centralitat de Eigenvectors.
- (d) **Comparació entre Xarxes Cerebrals:** Comparació entre les característiques de la xarxa cerebral entre pacients amb EM i VS i investigar sobre alteracions específiques. En concret, es fa servir la correcció de bonferroni per considerar les mètriques (siguin globals o locals) o connexions que difereixen significativament entre pacients d'EM i VS. Per tal d'utilitzar aquestes mètriques o connexions que difereixen significativament en l'aplicació d'algoritmes Machine Learning.
- (e) **Algoritmes Machine Learning:** Un cop tenim les mètriques globals o locals que difereixen significativament entre pacients i VS, es procedeix a l'aplicació de models de classificació d'aprenentatge automàtic, per tal de diferenciar entre pacients d'EM i VS. En concret, s'han utilitzat els algoritmes de: Random Forest Classifier (RFC), Support Vector

Machine (SVM), k-Nearest Neighbor (KNN), Logistic Regression (LR) i Gaussian Naive Bayes (GNB).

- (f) **Anàlisi Estadística:** Avaluar les característiques de la xarxa cerebral de pacients amb EM en comparació amb els individus sans, a partir d'eines estadístiques.
- (g) **Visualització dels Resultats:** A partir de tota la informació recuperada podrem dur a terme visualitzacions que ens permetin observar les regions més afectades en pacients amb EM. Per exemple, inclourem histogrames segons les connexions de cada regió i connectogrames que ens permetran visualitzar i comprendre com es relacionen les diferents àrees del cervell per dur a terme funcions cognitives, motores i sensorials. En concret, en els connectogrames cada regió del cervell representa un node i les connexions es representen mitjançant línies entre aquests nodes. La densitat de les línies és un indicador de la quantitat de connexions entre les regions cerebrals. També, afegirem alguna visualització 3D per observar les regions més afectades quant a volum d'atròfia.
- (h) **Col·lapse de xarxa:** A partir d'una matriu escollida a l'atzar entre tots els VS, s'iteraran el nombre de connexions a eliminar per tal que la matriu sigui considerada d'un pacient d'EM. Concretament, en cada iteració s'eliminarà una connexió a l'atzar o a partir d'un algoritme genètic de la matriu escollida. I després, es realitzarà la predicció d'aquesta matriu amb la connexió eliminada a partir dels 5 models de classificació (RFC, SVM, KNN, LR i GNB) de connexions. A partir del resultat obtingut en els 5 models es calcularà un ensemble per tal d'obtenir un resultat global, és a dir, si 3 o més models prediuen 0, la classificació final se'n considerarà 0. Finalment, s'aconseguirà una matriu on la seva predicció sigui d'un pacient amb EM i, per tant, s'haurà detectat el punt que causarà el col·lapse de xarxa, on es produeix el desequilibri estructural i esgotament funcional.

5. **Interpretació i Reflexió sobre Resultats:** Interpretem els resultats obtinguts per tal de comprendre les implicacions científiques i quines regions cerebrals es veuen més afectades en pacients amb EM. En aquest punt, també es reflexionarà sobre noves hipòtesis a partir de les conclusions extretes, i durem a terme alguns anàlisis (en cas de fer falta) per explorar noves vies de recerca.
6. **Documentar:** Documentar correctament l'informe científic que inclogui tot el procediment seguit i els resultats en forma de taules, gràfics i/o figures, amb la seva explicació i interpretació.
7. **Discussió i Conclusions:** A partir de tot el treball realitzat, es durà a terme una discussió dels resultats en el context científic, per a la comprensió i tractament de l'EM i es formularan les conclusions a partir dels resultats assolits.

3.1.1 Planificació del Treball

En aquest apartat es mostra la Planificació a continuar durant el desenvolupament del TFM, perquè encaixi amb el calendari corresponent a les PACs de la Universitat Oberta de Catalunya.

En el gràfic es pot observar el calendari de les activitats planejades des del dia que comença i finalitza cada apartat. El color de les tasques varia en funció de la PAC que fan referència.

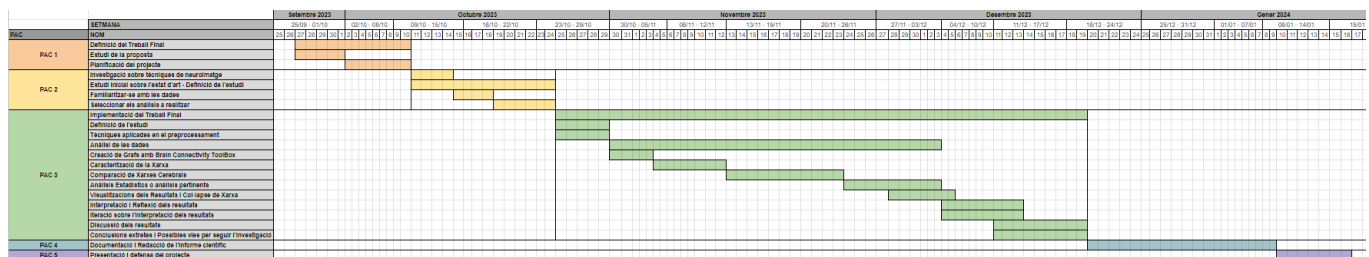


Figura 3.1: Planificació del Treball

Capítol 4

Resultats

4.1 Estudi Demogràfic

En primer lloc, s'ha realitzat un estudi bàsic de les dades clíniques dels pacients d'EM i VS. Concretament, s'ha observat la correlació entre les variables 4.1, per tal d'observar si hi ha variables fortament correlacionades. Tot i que només s'ha observat una forta correlació entre la durada de la malaltia i el tipus d'EM (indicant que com més temps passa, la malaltia més s'agreuja). I també una correlació del 0.32 entre l'edat i si el pacient té EM o no.

En l'anàlisi demogràfic, també s'ha pogut comparar els boxplots de l'edat pels pacients amb EM i VS 4.2, observant que clarament hi ha diferències significatives entre els grups (utilitzant t-student test), en el gràfic de VS i pacients d'EM en funció de l'edat.

Finalment, no s'han obtingut diferències significatives entre la durada de la malaltia (DD) i el sexe 4.2, ni entre la gravetat de la malaltia (EDSS) i el sexe 4.2, a partir del t-student test.

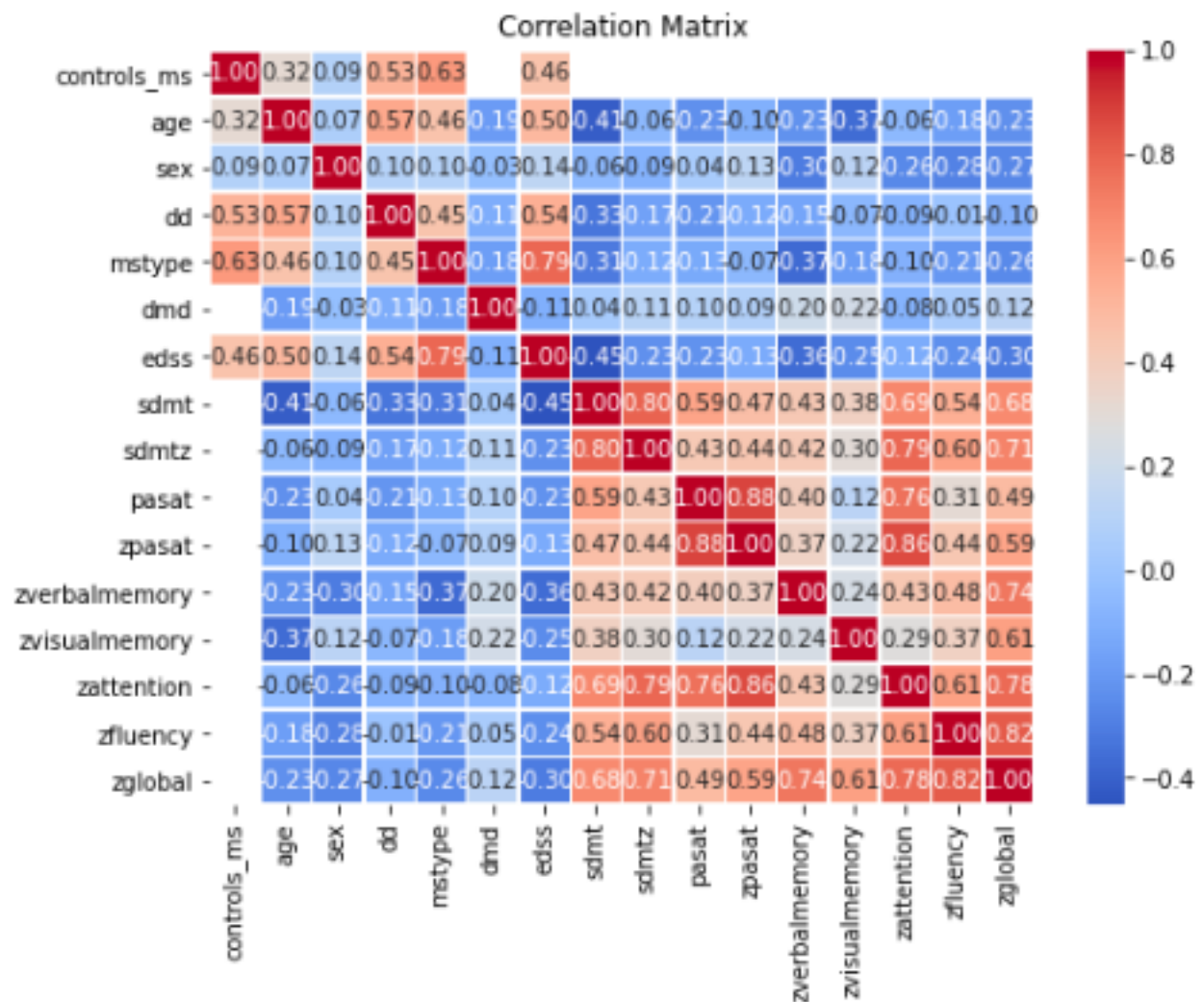


Figura 4.1: Matriu de Correlació

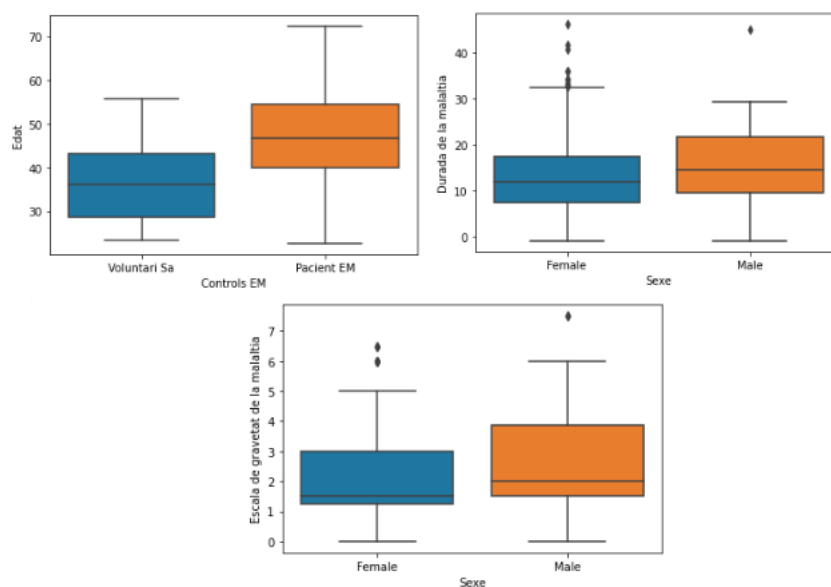


Figura 4.2: Estudi Demogràfic a partir de diferents gràfics

Abans de passar a la part d'aplicació d'aprenentatge automàtic, combinat amb la teoria de grafs, s'ha realitzat una taula amb la mitjana d'enllaços, on es pot observar que els pacients d'EM tenen menys connexions que els VS 4.1 en les dades funcionals i estructurals, tot i que en les dades morfològiques s'han obtingut menys connexions en els VS que en els pacients d'EM. També, s'ha inclòs una taula amb les característiques bàsiques de les dades clíniques que tenim 4.2, per tal d'observar que en l'estudi participen més dones que homes, l'edat té una diferència significativa entre els dos grups i tinguem en compte que hi ha diferents tipus de fenotips: RRMS, SPMS, PPMS amb percentatges diferents, i algunes mesures bàsiques més, de les dades clíniques.

Connexions	Esclerosis Múltiple	Voluntari Sa
Funcional	937	945
Estructural	1788	1853
Morfològica	1963	1877

Taula 4.1: Taula Mitjana de Connexions

	Pacients d'Esclerosis Múltiple	Voluntari Sans	Pvalue
Female (N, %)	104 (0.71)	15 (0.84)	0.26
Age (years)	47.33 (10.11)	36.62 (9.33)	3.56e-05 (<0.05)
RRMS	125 (0.85)	na	na
SPMS	16 (0.10)	na	na
PPMS	6 (0.05)	na	na
Avg. Node Volum	8635.45	9328.70	0.46
DD (disease duration)	15.96 (9.02)	na	na
EDSS (gravetat)	2.66 (1.69)	na	na
zSDMT	0.079 (1.06)	na	na
zPASAT	-0.29 (1.32)	na	na
zAttention	-0.29	1.03	na

Taula 4.2: Característiques bàsiques de les dades clíniques

4.2 Models de Classificació a partir d'Aprenentatge Automàtic

4.2.1 Preprocessament de les dades

Un cop dut a terme l'anàlisi bàsic, s'ha seguit la metodologia del projecte, on a priori, ens hem centrat en el preprocessament de les matrius de connectivitat cerebral tant funcional, com estructural i morfològica. El primer pas ha consistit a dur a terme una correcció per edat i sexe utilitzant una regressió lineal per comptabilitzar la variabilitat deguda a aquests factors en cada matriu de connectivitat [18]. Després, s'ha aplicat el tractament de zeros, per tal d'imputar els zeros que indiquen connexió entre dos nodes. Un cop tractats, s'han normalitzat les dades per assegurar que totes les mesures siguin comparables entre si, per a l'anàlisi multicapa fent servir `StandardScaler` de la llibreria `sklearn`. Un cop tenim normalitzats tots els pesos per cada matriu, es procedeix a harmonitzar els pesos amb `Combat` [19], ja que hi ha dos tipus d'adquisicions diferents: amb MSVIS o FIS. Un cop normalitzades i harmonitzades les dades, s'ha aplicat un llindar per descartar les connexions que no superin més del 60% en la població de subjectes sans i les connexions que tenen un pes inferior a 0.10 [8] i s'han guardat cadascuna de les matrius de connectivitat cerebral. Finalment, s'ha ajustat el desequilibri en el nombre de subjectes entre els dos grups, mitjançant l'oversampling de VS.

4.2.2 Aprenentatge Automàtic - Mètriques Locals

Un cop totes les matrius de connectivitat han sigut correctament preprocessades, s'ha procedit a executar l'anàlisi a través de MATLAB, on a partir de les matrius preprocessades de cada individu, s'han obtingut les mètriques basades en la teoria de grafs a partir de la llibreria `Brain Connectivity Toolbox (bct)`. Mitjançant un script s'han pogut aconseguir mètriques a nivell global i local per a les matrius de connectivitat funcionals, estructurals o morfològiques.

Un cop s'han obtingut mètriques a nivell local, s'han obtingut les mètriques que difereixen significativament a través de la correcció de bonferroni entre els dos grups, i s'han aplicat aquestes mètriques significatives per tal d'executar els algoritmes de machine learning i classificar entre pacients amb EM o VS. En concret, s'han aplicat els següents algoritmes de ML 4.3: Random Forest Classifier (RFC), Support Vector Machine (SVM), k-Nearest Neighbor (KNN), Logistic Regression (LR) i Gaussian Naive Bayes (GNB). Aquests algoritmes s'han aplicat a tots el tipus de dades, és a dir, tant per les matrius de connectivitat funcionals, com estructurals i morfològiques. **NOTA:** Pel fet que s'han utilitzat només els nodes que presenten diferències significatives a nivell local per cada mètrica, s'han utilitzat diferents nodes i mètriques per cada tipus de matriu, per l'execució dels models de Machine Learning. En concret, a nivell funcional s'han obtingut diferències significatives entre pacients d'EM i VS en 166 mètriques de grau mitjà per node, força de nodes, centralitat d'intermediació, centralitat de pagerank, coeficient d'agrupació i eficiència local. En canvi, a nivell estructural s'han assolit

diferències en 102 mètriques, i a nivell morfològic en 81 mètriques. Finalment, s'observa una taula 4.3 amb l'avaluació dels models aconseguits fent servir mètriques locals per les dades funcionals, estructurals i morfològiques.

Algoritme ML	Funcional			Estructural			Morfològica		
	Acc.	Prec. EM	Prec. VS	Acc.	Prec. EM	Prec. VS	Acc.	Prec. EM	Prec. VS
RFC	0.96 (0.91)	0.97	0.94	0.94 (0.92)	1.00	0.86	0.94 (0.93)	0.94	0.94
SVM	0.94 (0.92)	0.97	0.89	0.85 (0.86)	0.94	0.73	0.81 (0.79)	0.93	0.67
KNN	0.72 (0.76)	1.00	0.55	0.70 (0.75)	1.00	0.53	0.68 (0.73)	0.91	0.52
LR	0.91 (0.90)	0.94	0.84	0.87 (0.88)	0.97	0.74	0.85 (0.82)	0.97	0.71
GNB	0.96 (0.93)	0.95	1.00	0.79 (0.77)	0.96	0.63	0.98 (0.83)	0.97	1.00

Taula 4.3: **Taula d'algoritmes ML - Mètriques Locals:** Es representa l'accuracy (Acc.), la precisió d'Esclerosis Múltiple (Prec. EM) i la precisió de voluntaris sans (Prec. VS), per les dades funcionals, estructurals i morfològiques utilitzant mètriques locals. En la columna d'accuracy, s'inclou l'accuracy obtinguda per validació creuada entre parèntesis.

4.2.3 Aprenentatge Automàtic - Mètriques Globals

Un cop s'han executat els algoritmes de ML amb les mètriques locals de cada node, s'ha procedit a dur a terme l'anàlisi a partir de mètriques globals, com poden ser: el nombre d'enllaços, el grau mitjà, el grau màxim, la densitat, el coeficient d'agrupació, l'assortivitat, la centralitat d'intermediació (betweenness centrality), l'eficiència global, la modularitat, transitivitat i força. En concret, s'ha dut a terme l'anàlisi de diferències significatives entre les mètriques a nivell global, i només s'han obtingut 6 mètriques significatives en les matrius de connectivitat estructural. Utilitzant les dades de les matrius de funcionalitat i morfològiques, s'han obtingut 8 i 1 mètriques significatives respectivament. En canvi, per la xarxa multicapa, s'han obtingut 9 mètriques significatives. Finalment, podem observar en la taula 4.4 les sortides que ens han donat els models ML, i un exemple de la importància de cada mètrica 4.3 pel model RFC del graf multicapa.

Clarament, s'observa que utilitzant el graf multicapa i l'algoritme RFC s'han obtingut millors resultats que utilitzant les dades funcionals, estructurals o morfològiques independentment. Ja que ha permès obtenir una accuracy del 0.93 en la validació creuada, i una precisió del 100% en pacients d'EM.

Per altra banda, s'observen millors resultats en les dades funcionals i estructurals davant de les dades morfològiques, perquè s'observa que gairebé no arriben a obtenir una accuracy del 60%. Comparant les dades funcionals i estructurals, s'obtenen resultats similars. Tot i que ens centrarem en les dades estructurals, ja que s'ha obtingut una millor accuracy en els algoritmes SVM, KNN, LR i GNB, i per

tal d'intentar entendre la reestructuració cerebral.

ML	Funcional			Estructural			Morfològica			Multicapa		
	Acc.	P. EM	P. VS	Acc.	P. EM	P. VS	Acc.	P. EM	P. VS	Acc.	P. EM	P. VS
RFC	0.91 (0.88)	0.94	0.84	0.91 (0.83)	0.94	0.84	0.49 (0.55)	0.65	0.33	0.98 (0.93)	1.00	0.95
SVM	0.79 (0.75)	0.96	0.63	0.83 (0.79)	0.93	0.70	0.57 (0.58)	0.70	0.39	0.85 (?)	0.94	0.73
KNN	0.57 (0.65)	0.93	0.44	0.79 (0.70)	0.93	0.64	0.53 (0.57)	0.78	0.40	0.72 (0.76)	0.92	0.55
LR	0.81 (0.74)	0.96	0.65	0.83 (0.61)	0.93	0.70	0.53 (0.57)	0.66	0.33	0.45 (0.55)	0.58	0.13
GNB	0.77 (0.78)	0.93	0.62	0.83 (0.80)	0.96	0.68	0.57 (0.61)	0.73	0.41	0.96 (0.91)	1.00	0.90

Taula 4.4: Taula d'algoritmes ML - Mètriques Globals: Es representa l'accuracy (Acc.), la precisió d'Esclerosis Múltiple (P. EM) i la precisió de voluntaris sans (P. VS), per les dades funcionals, estructurals i morfològiques utilitzant mètriques globals, i també s'inclou utilitzant el graf multicapa. En la columna d'accuracy, s'inclou l'accuracy obtinguda per validació creuada entre parèntesis. '??': Representa que no s'ha pogut obtenir correctament l'accuracy per un error en l'execució.

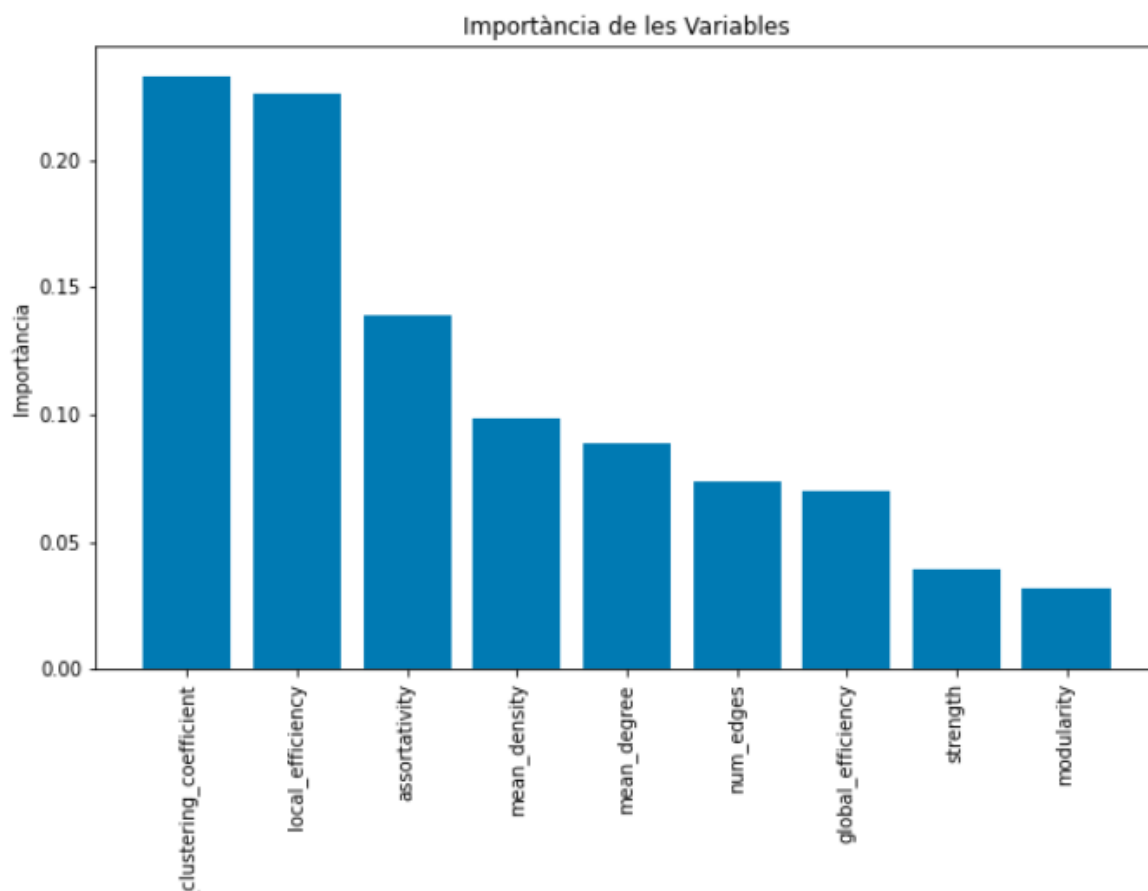


Figura 4.3: Importància Mètriques Globals - Random Forest Classifier - Graf Multicapa

4.2.4 Aprenentatge Automàtic - 2850 Connexions

També, s'afegeix l'anàlisi de les 2850 connexions utilitzant tècniques de Machine Learning. En concret, s'han obtingut les connexions significatives entre pacients amb EM i VS per cada matriu de connectivitat cerebral, tant funcional, com estructural i morfològica, on per cada algoritme de ML s'ha obtingut el resultat indicat a la Taula 4.5. S'han obtingut un total de 126 connexions significatives pel cas de matrius funcionals, 363 per dades estructurals i 226 per dades morfològiques.

Algoritme ML	Funcional			Estructural			Morfològica		
	Acc.	Prec. EM	Prec. VS	Acc.	Prec. EM	Prec. VS	Acc.	Prec. EM	Prec. VS
RFC	1.00 (0.95)	1.00	1.00	0.96 (0.98)	1.00	0.91	0.94 (0.92)	0.88	1.00
SVM	0.94 (0.95)	0.91	1.00	0.96 (0.98)	1.00	0.91	0.83 (0.87)	0.72	1.00
KNN	0.87 (0.88)	0.88	0.86	0.85 (0.87)	1.00	0.71	0.62 (0.62)	0.55	0.75
LR	0.96 (0.95)	0.94	1.00	0.96 (0.99)	1.00	0.91	0.77 (0.89)	0.66	1.00
GNB	1.00 (0.94)	1.00	1.00	0.94 (0.95)	1.00	0.87	0.91 (0.92)	0.85	0.96

Taula 4.5: Taula d'algoritmes ML - Connexions Significatives: Es representa l'accuracy (Acc.), la precisió d'Esclerosi Múltiple (Prec. EM) i la precisió de voluntaris sans (Prec. VS), per les dades funcionals, estructurals i morfològiques a partir de les connexions amb diferències significatives entre els dos grups. En la columna d'accuracy, s'inclou l'accuracy obtinguda per validació creuada entre parèntesis.

A més a més, incloem una taula que permet observar si les connexions significatives indiquen dany 4.6 i, per tant, menor força i menor eficiència, o al contrari. Es pot observar que on s'ha causat més dany és en les dades estructurals i també, és la que ens mostra millors resultats en l'anàlisi de connexions, ja que mostra una accuracy en la majoria de casos superior al 0.95 i una precisió d'EM del 100% en tots els casos. Per tant, és segueix l'estudi utilitzant aquest tipus de dades.

Tipus	Funcional	Estructural	Morfològica
Dany	45	209	179
No Dany	81	154	47

Taula 4.6: Taula amb les Connexions Significatives que indiquen dany o no

4.3 Regions Atrofiades

4.3.1 Atròfia pel Volum dels nodes

Un cop s'han executat els algoritmes de ML amb les mètriques locals, globals i connexions significatives, s'ha observat que s'obtenen més bons resultats quan s'utilitzen les connexions significatives, ja que l'accuracy en la majoria de casos supera el 95%, cosa que utilitzant mètriques locals i globals molts casos només arriben al 90%. També, s'ha observat que les dades estructurals mostren més connexions danyades, per tant, s'ha decidit seguir l'estudi mitjançant aquestes matrius de connectivitat estructural.

Llavors, s'ha dut a terme l'anàlisi de l'atròfia dels nodes entre pacients amb EM i VS, a partir del volum dels nodes. Principalment, s'ha realitzat una comparació del volum de cada node entre grups, on s'ha observat que 13 nodes tenen una diferència significativa entre EM i VS, i totes aquestes diferències són negatives, és a dir, es confirma l'atròfia dels nodes i, per tant, la pèrdua de volum durant el desenvolupament de l'EM, com s'observa en la Taula 4.3.1.

Número Node	Nom del Node	Mitjana MS	Mitjana VS	Diferència	p-value
5	ctx-lh-inferiorparietal	16257.15	17844.44	-1587.29	0.031047
8	ctx-lh-lateraloccipital	14123.15	15632.44	-1509.29	0.021805
14	ctx-lh-paracentral	5096.45	5943.56	-847.11	0.003180
22	ctx-lh-precuneus	12890.8	14427.56	-1536.76	0.000222
31	Left-Thalamus-Proper	8258.95	9311.11	-1052.16	0.006090
38	Right-Thalamus-Proper	8005.5	8997.78	-992.28	0.011601
40	Right-Putamen	4741.85	5412.89	-671.04	0.003497
64	ctx-rh-postcentral	11603.7	13100.89	-1497.19	0.009947
67	ctx-rh-precuneus	12697.7	14197.78	-1500.08	0.000298
69	ctx-rh-rostralmiddlefrontal	13877.9	15120.0	-1242.1	0.018725
70	ctx-rh-superiorfrontal	33428.35	36838.22	-3409.87	0.007384
71	ctx-rh-superiorparietal	13214.8	14695.11	-1480.31	0.020613
72	ctx-rh-superiortemporal	19790.6	21563.56	-1772.96	0.036599

Taula 4.7: Taula amb la diferència de volum entre nodes

Seguint l'estudi de l'atròfia dels nodes, s'ha realitzat un mapa de les diferències significatives d'atròfia, on s'ha obtingut una visualització 3D cerebral amb la representació dels nodes 4.4 i de l'atròfia dels nodes 4.5, junt amb la imatge dels nodes originals en VS 4.6, per poder comparar les regions estudiades i afectades. En la Figura 4.4, s'observen els nodes significatius per la diferència de volum entre EM i VS, on es mostra la pèrdua de volum en funció de la mida del node, com més

volum ha perdut, més atrofiat, i més gran és el node. Pel que fa a la Figura 4.6, s'observen tots els nodes estudiats (76) en l'espai comú cerebral, per tal de tenir una referència quan s'observa la següent Figura 4.5, en la qual s'observen els nodes que mostren una diferència significativa de volum entre EM i VS en l'espai comú cerebral. On també es mostra que els nodes més clars tenen una diferència més baixa de volum, i a mesura que augmenta el color, també augmenta la diferència de volum entre EM i VS, per tant, augmenta l'atròfia de la regió.

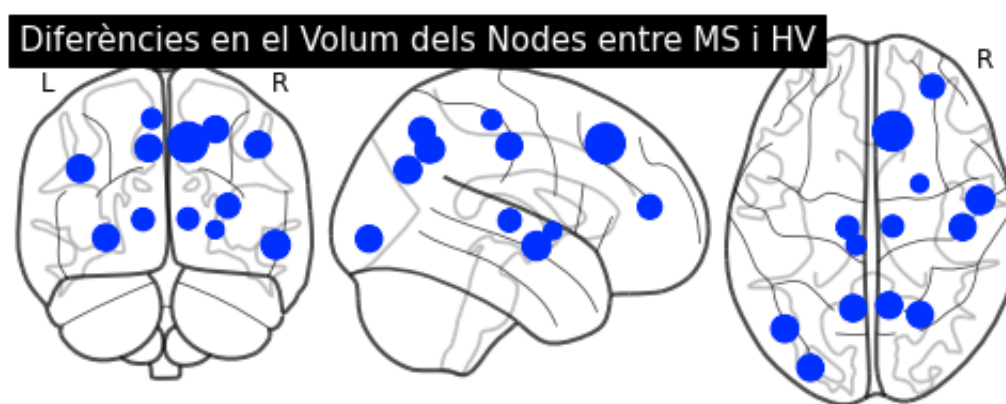


Figura 4.4: Figura amb les diferències de volum entre els nodes EM i VS

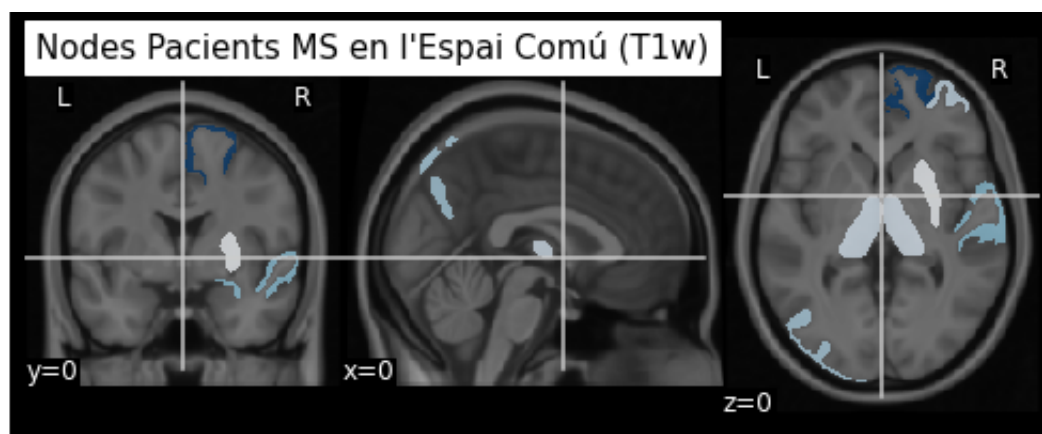


Figura 4.5: Imatge 3D de les diferències significatives cerebrals en pacients amb Esclerosi Múltiple

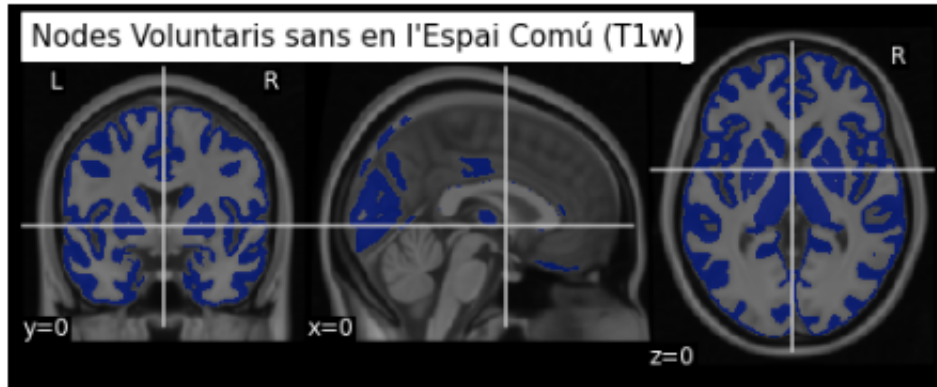
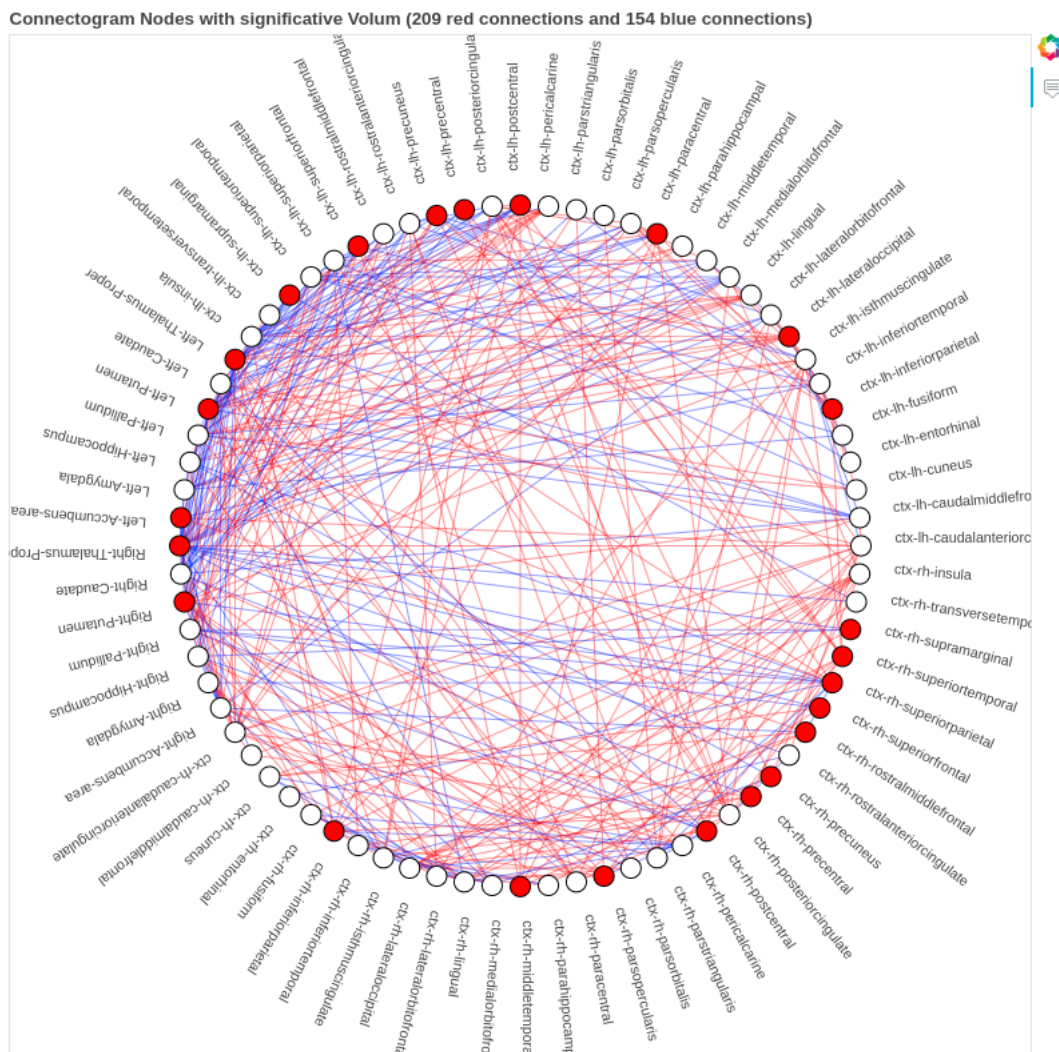


Figura 4.6: Imatge 3D de l'espai comú cerebral en voluntaris sans

4.3.2 Connectogrames

Per altra banda, s'ha realitzat un anàlisi de connexions significatives en forma de connectograma mitjançant matrius de connectivitat estructurals. En la Figura 4.7 s'observen les connexions significatives entre pacients amb EM i VS, on les connexions fan referència a la diferència de valors de connexió entre pacients amb EM i VS (on blau indica un increment, i vermell, una reducció d'enllaços o dany). També s'aprecien els nodes acolorits en funció de si el volum del node es redueix significativament (vermell) o s'incrementa (blau). En aquesta figura, es pot observar clarament que molts nodes tenen un volum significativament diferent entre pacients amb EM i VS, i que aquest volum s'ha vist reduït o danyat (vermell). Per tant, es conclou que existeix un atrofiament entre pacients amb EM i VS en relació amb el volum dels nodes.



sament de la informació i l'atenció, ja que el test de SDMT serveix per detectar aquestes possibles deficiències.

I pel cas del test PASAT, s'han aconseguit 20 connexions significatives, on l'única connexió significativa entre els dos nodes atrofiats es troba entre 'ctx-lh-precuneus' i 'ctx-lh-superiorfrontal'. Aquesta connexió també pot indicar possibles deficiències en la velocitat de càlcul i la memòria de treball.

4.4 Col·lapse de Xarxa

Per acabar, s'ha realitzat un estudi a nivell de col·lapse de xarxa, on a partir d'una matriu obtinguda de forma aleatòria d'un VS, s'ha iterat contant els passos requerits mentre s'eliminaven les connexions de la matriu de forma aleatòria fins que s'ha obtingut que la matriu pertany a un pacient amb EM. A cada iteració, s'obtenia una predicció dels models a partir de les connexions: RFC, SVM, KNN, LR, GNB, i s'utilitzaven per obtenir un ensemble, és a dir, si 3 o més d'aquests models predien el valor de 0, l'ensemble del model, se'l considerava 0. Per tant, s'han hagut d'eliminar una mitjana de 346 connexions, per tal d'obtenir que la matriu pertany a un pacient amb EM.

Per tal d'aconseguir resultats més rigorosos, s'haurien d'utilitzar algoritmes genètics, on l'eliminació de connexions no fos de forma aleatòria, sinó utilitzant informació sobre com s'eliminen les connexions en pacients d'EM, a partir de proporcions de mutacions, etc. Per tant, es deixa la porta oberta a noves investigacions, per tal d'assolir tot el coneixement per arribar al punt de col·lapse de xarxa de l'EM.

Capítol 5

Discussió i Conclusions

5.1 Estudi Demogràfic

Segons els resultats clínics, s'observa en la figura 4.1, una forta correlació entre les variables clíniques de la durada de la malaltia i el tipus d'EM, indicant que la malaltia tendeix a agreujar-se amb el temps. També s'ha detectat una correlació moderada entre l'edat i la presència d'EM 4.2. I també, pel que fa sobre les diferències significatives entre els grups d'EM o VS, s'ha observat una diferència significativa en l'edat entre els dos grups, on els pacients amb EM tenen més edat que els VS.

D'altra banda, observant els resultats de l'anàlisi de connectivitat cerebral en la taula 4.1, s'ha observat a priori, que els pacients amb EM tenen menys connexions cerebrals en comparació amb els VS, utilitzant dades funcionals i estructurals. Tot i que no seria el cas per dades morfològiques.

5.2 Models de Classificació

Quan s'apliquen models de classificació, en primer lloc, s'utilitzen les matrius de connectivitat cerebral per calcular mètriques globals o regionals, o a partir de connexions. Un cop aplicats els algoritmes d'aprenentatge automàtic, s'han observat millors resultats utilitzant les dades de connexions significatives, en comparació amb les mètriques globals o locals. Ja que amb les dades de connexions significatives, s'han aconseguit models que permeten generalitzar més, i, per tant, l'accuracy per validació creuada en la majoria de casos supera el 0.95%. En concret, s'ha aconseguit un model que genera una exactitud del 96% (98% amb validació creuada de mitjana), amb una precisió del 100% en pacients d'EM, i del 91% en VS utilitzant l'anàlisi de les 2850 connexions i dades estructurals. Llavors, en aquest estudi es proposa dur a terme un ensemble dels 5 models emprats (RFC, SVM, KNN, LR, GNB), per tal de dur a terme una predicció més fiable i amb més precisió de si es tracta d'un pacient amb EM o d'un VS.

Pel que fa a les mesures globals dels grafs, s'han obtingut diferències significatives tant en dades

estructurals, com morfològiques i funcionals entre EM i VS. En concret, per les dades estructurals s'han obtingut diferències significatives entre el nombre de connexions, grau mitjà, densitat, centralitat d'intermediació, eficiència global i força del node mitjana. Per tant, aquesta disminució de densitat, nombre d'enllaços i grau mitjà, pot indicar una alteració en la connectivitat neuronal normal, cosa que pot estar relacionada amb l'atròfia, i generar canvis en la connectivitat estructural i funcionalitat del cervell. Les mesures globals de la xarxa multicapa, també han mostrat diferències significatives en el nombre de connexions, grau mitjà, densitat, eficiència global i local, coeficient d'agrupament, assortativitat, modularitat i força del node. Cosa que l'eficiència global ens permet destacar alteracions en la manera com la informació es transmet globalment a través de la xarxa cerebral, i, per tant, podria estar relacionat amb dificultats en la integració de la informació i la coordinació amb altres regions cerebrals. Aquesta observació, ens obriria les portes a noves investigacions, sobre com afecta la comunicació global a través de la xarxa neuronal.

Pel que fa a les mesures locals, s'han obtingut diferències significatives per tots els tipus de dades, però en concret, per les dades funcionals, s'han obtingut diferències significatives entre EM i VS en el grau, força, centralitat de pagerank, coeficient d'agrupament i eficiència local de diversos nodes, igual que a nivell estructural. Aquestes diferències poden reflectir determinades disfuncions en regions cerebrals, on podríem dir que l'eficiència local a nivell funcional s'ha vist reduïda en molts nodes, alguns dels quals són el node 30 'ctx-lh-insula' [21] i el node 38 'Right-Caudate' [22], on es produeix un deteriorament cognitiu, ja que el Caudate està implicat en la planificació de moviments i funcions cognitives, i la Insula, també té un paper molt important en la presa de decisions, regulació de les emocions i percepció d'estats d'ànim interns. També s'observa que el node 35 'Left-Hippocampus' [23], no ha perdut eficiència local a nivell estructural, però s'ha vist reduït el grau i el coeficient d'agrupament, per tant, aquesta pèrdua de grau i de coeficient d'agrupament, poden estar afectant i produint un deteriorament cognitiu, ja que l'Hipocampus és una regió clau per a la memòria i el processament de la informació.

Finalment, es podria relacionar que les alteracions d'eficiència local i la reducció del grau mitjà, han tingut una repercussió a nivell de connectivitat global, i, per tant, pot afectar en com interactuen aquestes regions amb altres parts del cervell i entre regions. La reducció d'eficiència global s'ha observat utilitzant tant en les dades funcionals, com estructurals, i inclús amb la xarxa multicapa.

5.3 Atròfia de Regions

Un cop analitzades les diferències significatives entre les connexions cerebrals de pacients amb EM i VS, s'ha estudiat l'Atròfia Cerebral deguda a l'EM. S'ha observat un total de 13 nodes que han patit una diferència significativa quan es compara el volum dels nodes de VS i de pacients amb EM. Aquesta diferència reflecteix una atròfia cerebral en els pacients amb EM, com es destaca

en la visualització 3D de la Figura 4.5. En aquesta Figura, es pot observar clarament, que els nodes 70 'ctx-rh-superiorfrontal' i 72 'ctx-rh-superiortemporal' han patit una atròfia significativa, igual que els nodes 8 'ctx-lh-lateraloccipital', 69 'ctx-rh-rostralmiddlefrontal', 31 'Left-Thalamus-Propre', 38 'Right-Thalamus-Propre' i 40 'Right-Putamen'. Aquests nodes estan implicats en una gran varietat de funcions, on principalment, es basen en funcions cognitives, presa de decisions, memòria del treball i atenció. En concret, el node 'ctx-rh-superiorfrontal' està implicat en funcions de planificació d'accions motores, presa de decisions, memòria del treball i l'atenció [24], el node 'ctx-rh-superiortemporal', està implicat en el processament auditiu i percepció del llenguatge [25], i el node 'ctx-lh-lateraloccipital' en el processament visual i reconeixement d'objectes [26]. D'altra banda, el node 'ctx-rh-rostralmiddlefrontal' està relacionat amb la presa de decisions, coordinació de funcions cognitives i memòria del treball [27], el 'Left-Thalamus-Propre', està implicat en la transmissió de senyals, regulació de l'estat d'alerta i consciència [28], i finalment, el Putamen, està implicat en el control dels moviments i la planificació del treball [29]. Per tant, moltes d'aquestes funcions s'hauran vist afectades en la majoria dels pacients d'EM, a causa de l'atròfia que han patit en aquestes regions significatives.

5.3.1 Connectogrames

Finalment, quan s'observa el connectograma 4.7, es poden visualitzar les connexions significatives, on majoritàriament aquestes connexions tenen valors de reducció, és a dir, que en l'EM s'han vist danyades. També, s'observen nodes acolorits en vermell, que indiquen atrofiament i deteriorament. Per tant, en els pacients amb EM s'observa un atrofiament dels nodes i moltes connexions danyades en les dades estructurals.

S'ha afegit un connectograma per tal d'observar les connexions cerebrals significatives que mostren una correlació amb l'atenció (zAttention). En concret, s'han observat 12 connexions significatives, i si ens fixem en les connexions significatives entre dos nodes atrofiats, s'observa que les connexions entre 'Right-Thalamus-Propre' i 'Left-Thalamus-Propre', i entre 'ctx-lh-inferiorparietal' i 'ctx-lh-superiorfrontal', mostren una reducció de l'atenció. Concretament, el 'Thalamus-Propre' està involucrat en l'atenció, memòria, regulació d'estats d'alerta i control del moviment i activitats motores [30], i el cortex parietal està involucrat en la integració sensorial, l'atenció, el processament de la informació i determinades funcions motores com poden ser la coordinació de moviments complexos i planificació de moviments [31].

Si s'observen les connexions correlacionades amb els tests de SDMT i PASAT, s'han obtingut 56 connexions significatives correlacionades amb el test de SDMT 8.1 i un total de 20 correlacionades amb el test de PASAT 8.2. En concret, pel cas de SDMT, hi ha connexions que tenen involucrades els nodes 'Left-Thalamus-Propre', 'Right-Thalamus-Propre' i 'Left-Putamen', cosa que permet conèixer que el 'Thalamus-Propre' [28] està implicat en la transmissió de senyals, regulació de l'estat d'alerta i

consciència, i el Putamen [29], està implicat en el control dels moviments i la planificació del treball. Per tant, es confirma la possible pèrdua de velocitat de preprocessament de la informació i l'atenció. I pel cas del connectograma amb el test PASAT, s'han obtingut 20 connexions significatives, on l'única connexió significativa entre els dos nodes atrofiats es troba entre 'ctx-lh-precuneus' i 'ctx-lh-superiorfrontal'. On aquest node 'ctx-lh-superiorfrontal' [24], està involucrat en la resolució de problemes, raonament, memòria de treball i regulació del comportament i emocions. Per tant, també es confirma la possible pèrdua de velocitat de càlcul i memòria de treball.

5.4 Col·lapse de Xarxa

S'ha intentat estudiar el col·lapse de xarxa eliminant de forma aleatòria connexions fins que la matriu d'un VS (obtinguda de forma aleatòria) es classifica mitjançant els models d'aprenentatge automàtic com a pacient d'EM. I en concret, s'ha observat que és necessari eliminar de mitjana unes 346 connexions de forma aleatòria per dades estructurals. Tot i que s'haurien d'haver utilitzat algoritmes genètics per tal d'eliminar les connexions, i tenir en compte com l'EM està eliminant, desactivant o danyant les connexions. Això deixa la porta oberta a futures investigacions sobre com els diferents fenotips de l'EM (RRMS, SPMS, PPMS) tendeixen a eliminar connexions per tal d'assolir el col·lapse de xarxa.

5.5 Conclusions

S'ha observat la importància d'avaluar les connexions significatives entre els dos grups, ja que ofereixen un millor rendiment en la classificació de pacients amb EM o VS utilitzant algoritmes de ML. On s'ha aconseguit una exactitud del 96% (98% per validació creuada), precisió d'EM del 100% i de VS del 91% pel model de RFC i usant dades estructurals. També, s'ha de destacar que les mètriques globals i locals han proporcionat perspectives significatives sobre la connectivitat cerebral en pacients amb EM. I aquestes mètriques, poden tenir una rellevància clínica si s'usen com a biomarcadors potencials per avaluar la progressió de la malaltia.

A més a més, s'han detectat determinades regions atrofiades pel desenvolupament de l'EM. Per exemple s'ha observat que les regions 'ctx-rh-superiorfrontal', 'Thalamus-Proper' i 'Putamen' han patit una atrofia significativa i, per tant, es destaca la pèrdua de funcions cognitives, planificació de tasques, memòria del treball, presa de decisions i l'atenció en els pacients.

Capítol 6

Futures Investigacions

En primer lloc, es destaquen les limitacions de l'estudi com són: la necessitat de tècniques més avançades per analitzar el col·lapse de xarxa. On es suggereix que en futures investigacions s'explori més a fons aquesta àrea i aplicar tècniques més avançades en algoritmes genètics. I, una altra limitació seria el nombre de subjectes sans, ja que s'ha hagut d'aplicar oversampling a partir de les dades originals de VS.

Els resultats proposen possibles aplicacions clíniques, incloent-hi la identificació de biomarcadors, la millora de la comprensió de l'atròfia cerebral i la possibilitat de desenvolupar eines de diagnòstic més precises per a l'EM.

D'altra banda, es deixa la porta oberta per a futures investigacions sobre com els diferents fenotips de l'EM (RRMS, SPMS, PPMS) tendeixen a eliminar connexions per tal d'assolir una millor comprensió del col·lapse de xarxa.

Finalment, també s'afegeix la possibilitat de desenvolupar un model que sigui capaç de predir disfuncions cognitives i/o motores en individus amb EM.

En general, aquest treball proporciona una base sòlida per a futures investigacions en l'àmbit de l'EM, amb implicacions potencials per al diagnòstic, seguiment i comprensió de la malaltia.

Capítol 7

Glossari

Abbreviation	Description
EM o MS	Esclerosis Múltiple (Multiple Sclerosis)
HV o VS	Voluntaris Sans (Healthy Volunteer)
SNC	Sistema Nerviós Central
DD	Durada de la malaltia
EDSS	Expanded Disability Status Scale
RRMS	relapsing Remitting Multiple Sclerosis
PPMS	Primary Progressive Multiple Sclerosis
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis
RFC	Random forest Classifier
SVM	Support Vector Machine
KNN	K Nearest Neighbor
LR	Logistic Regression
GNB	Gaussian Naive Bayes
DT	Decision Tree
MLR	Multiple Linear Regression
ML	Machine Learning
CNN	Convolutional Neural Network
OCT	Optical Coherence Tomography

Capítol 8

Annexos

Tots els scripts utilitzats per obtenir els models, connectograms, visualitzacions 3D i taules s'han produït a partir del codi de GitHub: [GitHub Repository](#).



Figura 8.1: Connectograma amb connexions significatives en funció de la correlació amb el test de SDMT i Nodes significatius per 'Volum' (54 connexions vermelles i 2 connexions blaves)

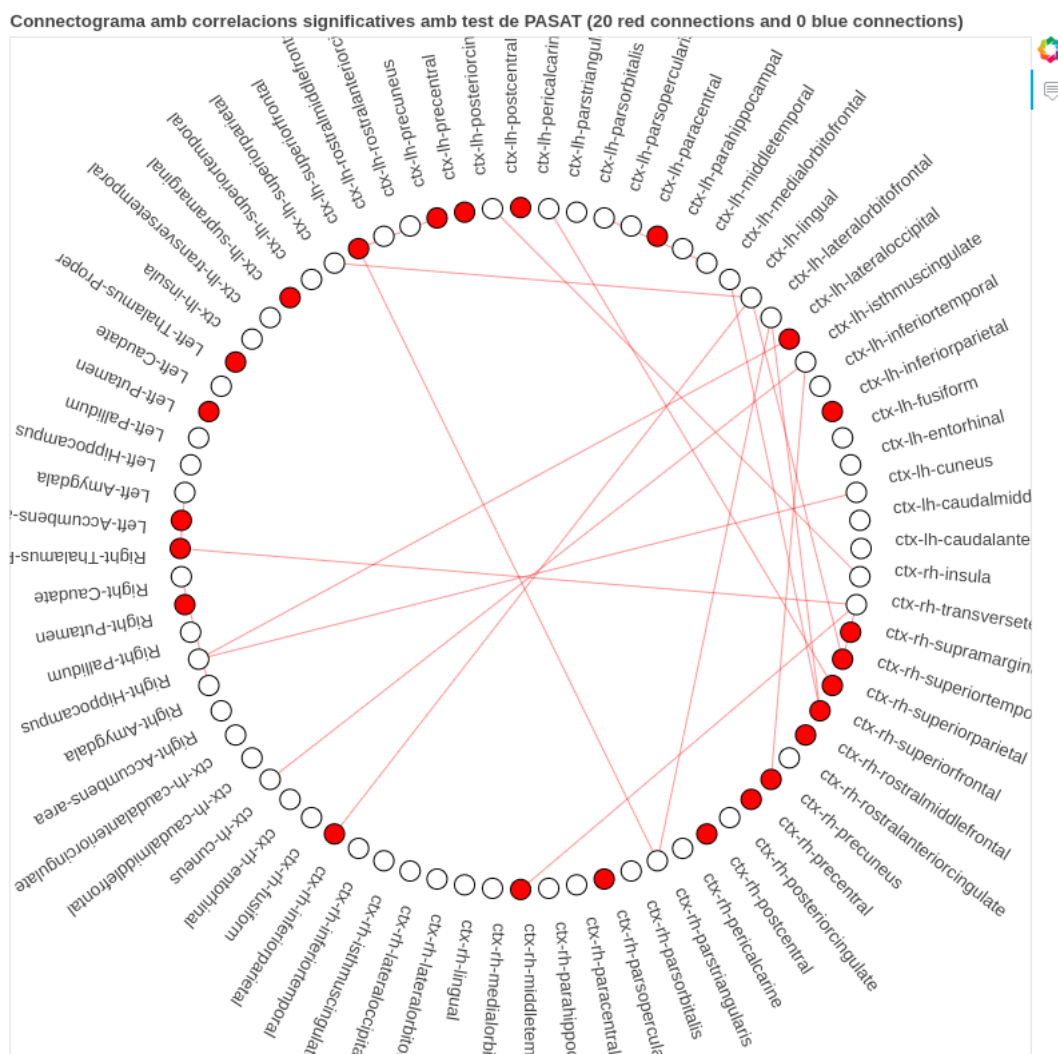


Figura 8.2: Connectograma amb connexions significatives en funció de la correlació amb el test de PASAT i Nodes significatius per 'Volum' (20 connexions vermelles i 0 connexions blaves)

Bibliografia

- [1] Elisabeth Solana, Eloy Martinez-Heras, Jordi Casas-Roma, Laura Calvet, Elisabet Lopez-Soley, Maria Sepulveda, Nuria Sola-Valls, Carmen Montejo, Yolanda Blanco, Irene Pulido-Valdeolivas, et al. Modified connectivity of vulnerable brain nodes in multiple sclerosis, their impact on cognition and their discriminative value. *Scientific reports*, 9(1):20172, 2019.
- [2] AD Sadovnick, DA Dymment, GC Ebers, NJ Risch, Canadian Collaborative Study Group, et al. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. *The Lancet*, 347(9017):1728–1730, 1996.
- [3] Natalia Pérez-Carmona, Eduardo Fernández-Jover, and Angel P Sempere. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Rev Neurol*, 69(1):32–38, 2019.
- [4] SCJ Huijbregts, NF Kalkers, LMJ De Sonnevile, VRIE De Groot, IEW Reuling, and CH Polman. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive ms. *Neurology*, 63(2):335–339, 2004.
- [5] Fred D Lublin, Stephen C Reingold, Jeffrey A Cohen, Gary R Cutter, Per Soelberg Sørensen, Alan J Thompson, Jerry S Wolinsky, Laura J Balcer, Brenda Banwell, Frederik Barkhof, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3):278–286, 2014.
- [6] Elisabeth Solana, Eloy Martinez-Heras, Elena H Martinez-Lapiscina, Maria Sepulveda, Nuria Sola-Valls, Nuria Bargallo, Joan Berenguer, Yolanda Blanco, Magi Andorra, Irene Pulido-Valdeolivas, et al. Magnetic resonance markers of tissue damage related to connectivity disruption in multiple sclerosis. *NeuroImage: Clinical*, 20:161–168, 2018.
- [7] Eloy Martinez-Heras, Elisabeth Solana, Francesc Vivó, Elisabet Lopez-Soley, Alberto Calvi, Salut Alba-Arbalat, Menno M Schoonheim, Eva M Strijbis, Hugo Vrenken, Frederik Barkhof, et al. Diffusion-based structural connectivity patterns of multiple sclerosis phenotypes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2023.
- [8] Jordi Casas-Roma, Eloy Martinez-Heras, Albert Solé-Ribalta, Elisabeth Solana, Elisabet Lopez-Soley, Francesc Vivó, Marcos Diaz-Hurtado, Salut Alba-Arbalat, Maria Sepulveda, Yolanda

- Blanco, et al. Applying multilayer analysis to morphological, structural, and functional brain networks to identify relevant dysfunction patterns. *Network Neuroscience*, 6(3):916–933, 2022.
- [9] Sara Llufríu, Eloy Martínez-Heras, Elisabeth Solana, Nuria Sola-Valls, Maria Sepulveda, Yolanda Blanco, Elena H Martínez-Lapiscina, Magi Andorra, Pablo Villoslada, Alberto Prats-Galino, et al. Structural networks involved in attention and executive functions in multiple sclerosis. *NeuroImage: Clinical*, 13:288–296, 2017.
- [10] Yudong Zhang, Siyuan Lu, Xingxing Zhou, Ming Yang, Lenan Wu, Bin Liu, Preetha Phillips, and Shuihua Wang. Comparison of machine learning methods for stationary wavelet entropy-based multiple sclerosis detection: decision tree, k-nearest neighbors, and support vector machine. *Simulation*, 92(9):861–871, 2016.
- [11] Melike Sah and Cem Direkoglu. A survey of deep learning methods for multiple sclerosis identification using brain mri images. *Neural Computing and Applications*, 34(10):7349–7373, 2022.
- [12] Züleyha Yılmaz Acar, Fatih Başçiftçi, and Ahmet Hakan Ekmekci. A convolutional neural network model for identifying multiple sclerosis on brain flair mri. *Sustainable Computing: Informatics and Systems*, 35:100706, 2022.
- [13] Yu-Dong Zhang, Chichun Pan, Junding Sun, and Chaosheng Tang. Multiple sclerosis identification by convolutional neural network with dropout and parametric relu. *Journal of computational science*, 28:1–10, 2018.
- [14] Nida Aslam, Irfan Ullah Khan, Asma Bashamakh, Fatima A Alghool, Menna Aboulmour, Norah M Alsawayan, Rawa’a K Alturaif, Samiha Brahimi, Sumayh S Aljameel, and Kholoud Al Ghamdi. Multiple sclerosis diagnosis using machine learning and deep learning: Challenges and opportunities. *Sensors*, 22(20):7856, 2022.
- [15] Alberto Montolíó, JOSE CEGONino, Elena Garcia-Martin, and Amaya Pérez del Palomar. Comparison of machine learning methods using spectralis oct for diagnosis and disability progression prognosis in multiple sclerosis. *Annals of Biomedical Engineering*, 50(5):507–528, 2022.
- [16] Menno M Schoonheim, Tommy AA Broeders, and Jeroen JG Geurts. The network collapse in multiple sclerosis: An overview of novel concepts to address disease dynamics. *NeuroImage: Clinical*, page 103108, 2022.
- [17] Menno M Schoonheim, Kim A Meijer, and Jeroen JG Geurts. Network collapse and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*, 6:82, 2015.

- [18] Elisabeth Solana, Eloy Martinez-Heras, Jordi Casas-Roma, Laura Calvet, Elisabet Lopez-Soley, Maria Sepulveda, Nuria Sola-Valls, Carmen Montejo, Yolanda Blanco, Irene Pulido-Valdeolivas, et al. Modified connectivity of vulnerable brain nodes in multiple sclerosis, their impact on cognition and their discriminative value. *Scientific reports*, 9(1):20172, 2019.
- [19] Nicola De Stefano, Marco Battaglini, Deborah Pareto, Rosa Cortese, Jian Zhang, Niels Oesingmann, Ferran Prados, Maria A Rocca, Paola Valsasina, Hugo Vrenken, et al. Magnim's recommendations for harmonization of mri data in ms multicenter studies. *NeuroImage: Clinical*, 34:102972, 2022.
- [20] Betty M Tijms, Peggy Seriès, David J Willshaw, and Stephen M Lawrie. Similarity-based extraction of individual networks from gray matter mri scans. *Cerebral cortex*, 22(7):1530–1541, 2012.
- [21] Oscar Castellero Mimenza. Repasamos las características, anatomía y funciones de esta región cerebral.
- [22] Jessica A Grahm, John A Parkinson, and Adrian M Owen. The cognitive functions of the caudate nucleus. *Progress in neurobiology*, 86(3):141–155, 2008.
- [23] Robert J Douglas. The hippocampus and behavior. *Psychological bulletin*, 67(6):416, 1967.
- [24] Sheng Zhang, Jaime S Ide, and Chiang-shan R Li. Resting-state functional connectivity of the medial superior frontal cortex. *Cerebral cortex*, 22(1):99–111, 2012.
- [25] Domenica Bueti, Eelco V van Dongen, and Vincent Walsh. The role of superior temporal cortex in auditory timing. *PLoS One*, 3(6):e2481, 2008.
- [26] Kalanit Grill-Spector, Zoe Kourtzi, and Nancy Kanwisher. The lateral occipital complex and its role in object recognition. *Vision research*, 41(10-11):1409–1422, 2001.
- [27] Matthew FS Rushworth, Mark J Buckley, Timothy EJ Behrens, Mark E Walton, and David M Bannerman. Functional organization of the medial frontal cortex. *Current opinion in neurobiology*, 17(2):220–227, 2007.
- [28] S Murray Sherman and RW Guillery. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 357(1428):1695–1708, 2002.
- [29] Tamas Sefcsik, Dezso Nemeth, Karolina Janacsek, Ildiko Hoffmann, Jeff Scialabba, Peter Klivenyi, Geza Gergely Ambrus, Gabor Haden, and Laszlo Vecsei. The role of the putamen in cognitive functions—a case study. *Learning & Perception*, 1(2):215–227, 2009.

- [30] Edward G Jones. *The thalamus*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [31] Masud Husain and Parashkev Nachev. Space and the parietal cortex. *Trends in cognitive sciences*, 11(1):30–36, 2007.