

Procesamiento de neuroimágenes para la identificación de narcolepsia

Brayan Agray Feo¹, Mitchell Bermin Suárez¹ and Oscar Miranda Puentes¹

¹*Escuela de Ciencias Exactas e Ingeniería, Universidad Sergio Arboleda, Bogotá D.C, Colombia*

Keywords: Neuroimágenes, Narcolepsia, fMRI, PET, Cataplejía, Tálamo, Hipotálamo, Corteza cerebral

Abstract: La narcolepsia es un trastorno del sueño caracterizado por una somnolencia diurna excesiva y episodios de sueño involuntario, que pueden afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes. A pesar de su prevalencia, la narcolepsia es a menudo infradiagnosticada debido a la variabilidad de sus síntomas y la falta de métodos de diagnóstico precisos y accesibles.

1. Introducción

La presente propuesta está basada en la aplicación de técnicas de imágenes, el objetivo de la cual es la detección de patrones visibles en neuroimágenes relacionadas con la identificación de problemas de sueño, siendo la narcolepsia el trastorno en el que se centra este proyecto. La narcolepsia es un trastorno del sueño en el que existe un déficit en la regulación de los ciclos de sueño-vigilia y que presenta somnolencia excesiva durante el día, incluso episodios de sueño súbito, así como otros síntomas. Se pretende, a través de la neuroimagen, realizar la identificación de patrones de anomalías de la naturaleza cerebral que puedan estar relacionados con dicho tipo de trastorno.

siology of Sleep Disorders, publicado por Desselles y colegas en el año 2008, la narcolepsia es descrita como un desorden del sueño en el que se observa somnolencia excesiva durante el día, episodios de cataplejía, episodios de parálisis del sueño y episodios de alucinaciones hipnagógicas. La interrupción o fragmentación del sueño nocturno y los niveles de hipocretina (orexina) reducidos, que es un neuropéptido que participa en el control y regulación del estado de alerta, son características que distinguen la narcolepsia. Las técnicas de neuroimágenes, sobre todo la resonancia magnética y la PET (Tomografía por Emisión de Positrones) han evidenciado disminuciones de la actividad metabólica en regiones cerebrales, hipotálamo y tálamo, que se consideran claves en el control del sueño y vigilia.

2. Contexto del problema

El trastorno neurológico de la narcolepsia afecta a un número considerable de personas en todo el mundo. A pesar de que es un trastorno con una considerable importancia desde el punto de vista sanitario, el diagnóstico y el tratamiento de la narcolepsia suelen verse obstaculizados por la falta de biomarcadores y de métodos de diagnóstico. Las técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética funcional (fMRI) y la tomografía por emisión de positrones (PET) demostraron ser métodos interesantes para poner a prueba hipótesis en el contexto de los trastornos del sueño, ya que le permiten visualizar el cerebro en funcionamiento. Si bien se han generado métodos que permiten la identificación de patrones relacionados con la narcolepsia la aplicación de las técnicas de neuroimagen para la identificación de patrones relacionados con la narcolepsia aún se encuentra en una fase exenta de resultados definitivos.

Por otro lado, el trabajo de Cavaliere et al (2020) señala una serie de avances en la técnica de neuroimagen en la narcolepsia y otros trastornos primarios de hipersomnia, ilustrando el potencial de esta técnica en la valoración de esta clase de trastornos neurológicos. Por su parte, la narcolepsia, que se caracteriza por la aparición de episodios repentinamente, cataplejía, y fragmentación del sueño, se clasifica en dos tipos que son: narcolepsia con cataplejía (tipo 1), y narcolepsia sin cataplejía (tipo 2). En la narcolepsia tipo 1 lo que se constata es la muerte de un número muy meritorio de neuronas que secretan orexina en el hipotálamo, implicando una disfunción en el control del sueño y la vigilia. Considerando que los métodos habituales de diagnosis se sustentan en la evaluación subjetiva y las pruebas fisiológicas del sueño, el uso de técnicas de imagen cerebral en la narcolepsia tales como: fMRI o resonancia magnética funcional ha conducido a la revelación de alteraciones tanto estructurales como funcionales en regiones cerebrales, en especial el hipotálamo, la corteza prefrontal y el sistema límbico.

En el artículo Neuroimaging Insights into the Pathophy-

3. Problema

El principal problema a abordar en este proyecto es la dificultad en la identificación de patrones específicos en neuroimágenes que puedan ser utilizados como biomarcadores para el diagnóstico de la narcolepsia. A pesar de los avances en neuroimagen, la correlación entre los hallazgos de imagen y los síntomas clínicos de la narcolepsia no está completamente establecida. Esto limita la capacidad de los clínicos para realizar diagnósticos precisos y oportunos.

4. Descripción de imágenes

Se utilizarán imágenes obtenidas a través de resonancia magnética funcional (fMRI) y tomografía por emisión de positrones (PET). Estas imágenes permitirán observar la actividad cerebral en diferentes estados de sueño y vigilia. El conjunto de imágenes son públicas de un estudio de actividad neuronal durante el sueño, las imágenes de prueba son de pacientes con edades entre los 20 y 30 años de edad, un rango adecuado para que factores como enfermedades degenerativas del cerebro comunes en adultos mayores no interfieran con la posible identificación de la narcolepsia.

- fMRI: Proporcionará información sobre la actividad cerebral en tiempo real, permitiendo identificar áreas del cerebro que se activan durante episodios de somnolencia.
- PET: Ayudará a visualizar el metabolismo cerebral y la distribución de neurotransmisores, lo que puede ser crucial para entender los mecanismos subyacentes de la narcolepsia.

Las imágenes seleccionadas se encuentran en un formato .nii, Iniciativa de Tecnología Informática para Neuro imágenes, este tipo de imagen captura una visión tridimensional del cerebro lo que permite observar sectores claves desde distintos cortes transversales del cerebro.

5. Posible solución al problema

El resultado esperado de este proyecto es el desarrollo de un conjunto de patrones identificables en las neuroimágenes que se correlacionen con los síntomas de la narcolepsia. Se anticipa que, mediante el análisis de los datos obtenidos, se puedan establecer criterios diagnósticos basados en neuroimágenes que mejoren la precisión y la rapidez del diagnóstico de la narcolepsia. Esto podría facilitar el desarrollo de tratamientos más específicos y personalizados para los pacientes.

6. Análisis de características relevantes

Las imágenes cerebrales -por ejemplo, las que se obtienen mediante resonancia magnética funcional (fMRI), tomografía por emisión de positrones (PET) pueden manifestar diferencias tanto estructurales como funcionales en regiones del cerebro que se ven afectadas por la narcolepsia, así como también en las que no se ven afectadas. De los patrones más relevantes que se pueden observar se tienen:

1. **Reducción en la actividad hipotalámica:** La narcolepsia está fuertemente vinculada a la disfunción del hipotálamo, específicamente en la producción de hipocretina, un neurotransmisor clave en la regulación del ciclo sueño-vigilia. En las imágenes fMRI, se pueden observar áreas con menor activación en el hipotálamo, lo que es un indicio potencial de narcolepsia.
2. **Cambios en la conectividad cerebral:** En los pacientes con narcolepsia, las conexiones entre las áreas del cerebro responsables de la regulación del sueño y la vigilia, como el tálamo, la corteza prefrontal y el tronco encefálico, pueden mostrar alteraciones en la conectividad. Estas diferencias se pueden capturar mediante análisis de conectividad funcional y estructural en imágenes de fMRI.
3. **Patrones anormales de actividad durante la vigilia:** Algunos estudios sugieren que las personas con narcolepsia experimentan una activación cerebral inusual durante el estado de vigilia, debido a una regulación ineficiente de los ciclos de sueño-vigilia. Este tipo de actividad podría detectarse mediante técnicas de imagen que monitorizan los niveles de oxigenación y flujo sanguíneo en el cerebro.

7. Análisis de patrones del sueño mediante imágenes

Las tecnologías de imágenes relacionadas con el seguimiento del sueño también pueden ser útiles para identificar los patrones de sueño fragmentado que son característicos de la narcolepsia. Los análisis de las fases del sueño en imágenes podrían identificar transiciones anómalas y rápidas hacia el sueño REM, un fenómeno conocido como **intrusión REM**, que es un rasgo distintivo de este trastorno.

- **Transición rápida a sueño REM:** Normalmente, la transición hacia la fase REM ocurre aproximadamente 90 minutos después de quedarse dormido. Sin

embargo, los pacientes con narcolepsia pueden entrar en REM en cuestión de minutos.

- **Fragmentación del sueño:** La narcolepsia a menudo se caracteriza por un sueño fragmentado y de corta duración, con despertares frecuentes durante la noche. Las imágenes que monitorizan la actividad cerebral y los movimientos oculares rápidos (que son característicos de la fase REM) pueden ayudar a identificar este patrón fragmentado.

7.1. Características físicas

En cuanto a irregularidades propias del cerebro en pacientes que padecen de narcolepsia se tiene que la más común es cataplejía.

1. **Postura corporal y cataplejía:** La narcolepsia a menudo se acompaña de episodios en los que los pacientes presentan una inclinación repentina del cuerpo o un colapso momentáneo debido a la pérdida de control muscular.

7.2. Regiones de interés en el cerebro

En el estudio de la narcolepsia mediante neuroimágenes, varias regiones cerebrales han mostrado ser de interés debido a su relación con las funciones del sueño y la regulación de la vigilia. Las áreas más destacadas incluyen:

1. **Hipotálamo lateral:** Esta es una región clave en la narcolepsia, particularmente en la variante tipo 1, debido a la pérdida de neuronas que producen **hipocretina**. La disminución o ausencia de hipocretina es un rasgo distintivo de la narcolepsia, y los estudios de imágenes funcionales, como la resonancia magnética funcional (fMRI), han mostrado alteraciones en esta área en pacientes con narcolepsia (Fulong, 2021).
2. **Tálamo:** El tálamo es otra región central en la regulación del sueño. Se ha observado una disminución del flujo sanguíneo en el tálamo durante episodios de sueño REM en pacientes narcolépticos, lo que sugiere su implicación en las transiciones anómalas de la vigilia al sueño REM, un rasgo característico de la narcolepsia (Nakamura, 2013).
3. **Corteza prefrontal y temporal:** Algunos estudios han encontrado reducción en el volumen de materia gris en la corteza prefrontal y temporal. Estas áreas están implicadas en la regulación cognitiva y emocional, y su afectación puede estar relacionada con los síntomas de somnolencia excesiva diurna y los episodios de cataplejía que experimentan los pacientes.

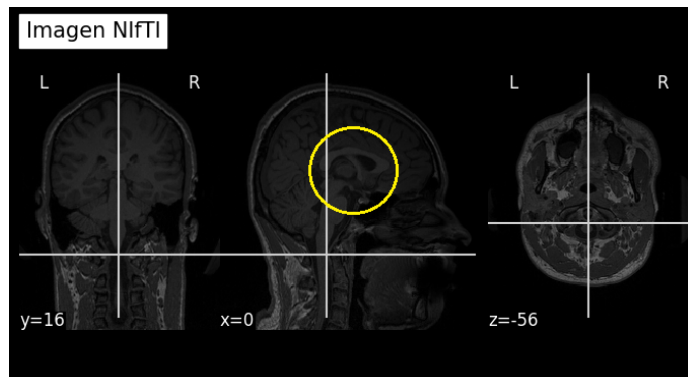


Figura 1: Neuroimagen con el tálamo señalado

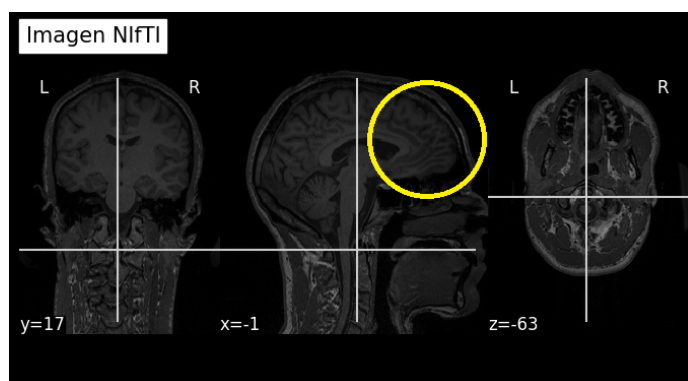


Figura 2: Neuroimagen con la corteza prefrontal señalada

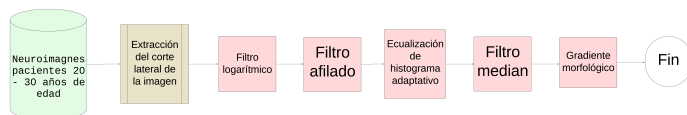


Figura 3: Pipeline de procesamiento

4. **Alteraciones en la materia blanca:** Las técnicas de imagen como la **imagen por tensor de difusión** (DTI) han revelado diferencias en la integridad de la materia blanca en pacientes con narcolepsia. En particular, se ha observado una alteración en los tractos que conectan el tálamo, el tronco encefálico y otras áreas involucradas en la regulación del sueño, lo que podría contribuir a la fragmentación del sueño y la disfunción en los ciclos de sueño-vigilia.

8. Tratamiento de las imágenes

El conjunto de datos originales presenta una baja visibilidad en las regiones de interés, por ello será necesario realizar un procesamiento de las neuroimágenes para que tengan una mayor claridad y así facilitar el análisis. Para esto, a continuación se detallan algunos filtros que pueden ser de utilidad para identificar patrones de narcolepsia en los pacientes.

8.1. Pipeline de procesamiento

Para evidenciar la presencia de narcolepsia en las neuroimágenes se deben aplicar filtros que mejoren la diferencia entre regiones del cerebro para observar zonas puntuales. Como paso principal para las imágenes del conjunto de datos a utilizar se les debe aplicar un corte trasversal para obtener la imagen lateral del cerebro deseada. Al momento de tener preparada la neuroimagen se le aplican los siguientes filtros:

- **Filtro logarítmico:** Es útil para identificar los límites en las regiones clave como lo son el tálamo y el hipotálamo.
- **Filtro afilado:** Con este filtro se busca obtener una mejor definición en los bordes y tener claridad en detalles anatómicos como la diferencia entre materia gris y blanca.
- **Ecuilización de histograma adaptativo:** Las intensidades se normalizan de manera uniforme por lo que se espera que en la imagen producida se observen claramente las estructuras cerebrales.

8.2. Filtro logarítmico

Un filtro logarítmico es una herramienta valiosa en el procesamiento de imágenes médicas, como resonancias magnéticas, especialmente para mejorar el contraste de las regiones

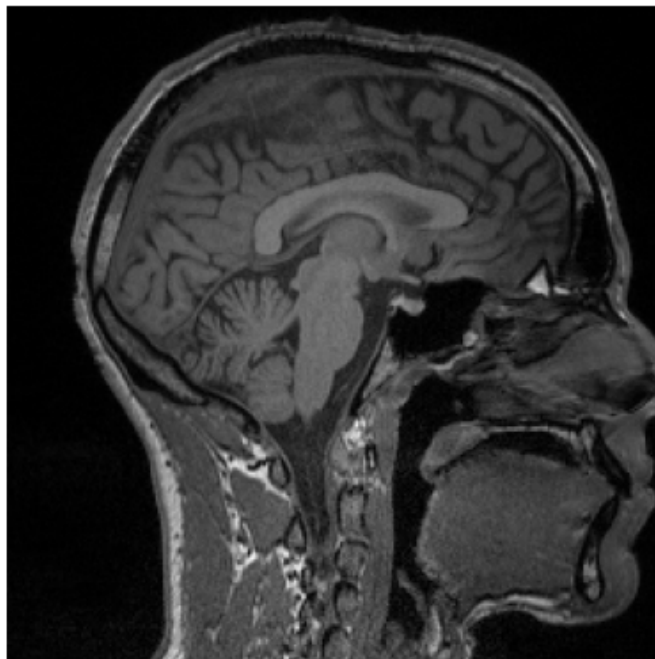


Figura 4: Neuroimagen con filtro logarítmico

cerebrales en imágenes donde los detalles son difíciles de distinguir debido a la alta variabilidad en la intensidad de los píxeles.

Las imágenes cerebrales suelen tener amplias variaciones en la intensidad de los píxeles, con regiones que pueden aparecer demasiado oscuras o claras, lo que hace difícil observar los detalles anatómicos finos. El filtro logarítmico es particularmente útil para mejorar el contraste en las áreas donde la intensidad de los píxeles es baja. Al aplicar el logaritmo a las intensidades, las diferencias sutiles en estas áreas se hacen más notorias, permitiendo observar con mayor claridad las estructuras subyacentes, como la sustancia blanca o las áreas hipotalámicas. (Chen et al., 2021)

Adicionalmente en imágenes de resonancia, algunos píxeles pueden tener valores de intensidad muy elevados debido a la presencia de tejidos densos o alteraciones estructurales. Estos valores elevados pueden eclipsar detalles importantes en otras regiones de la imagen. El filtro logarítmico comprime estos valores altos, permitiendo que las regiones con intensidades moderadas o bajas sean más visibles.

Como se puede observar en la **Figura 4** la imagen lateral del cerebro ya presenta una mayor claridad general en todo el órgano. La mayoría de sus partes tienen una mayor intensidad menos la parte de la corteza prefrontal, la cual es más visible que antes pero no es suficiente. Con este filtro se tiene una aproximación de los límites de zonas como el tálamo y el hipotálamo, que al estar mejor segmentadas va a ser más sencillo identificar detalles físicos que indiquen narcolepsia con el posterior tratamiento.

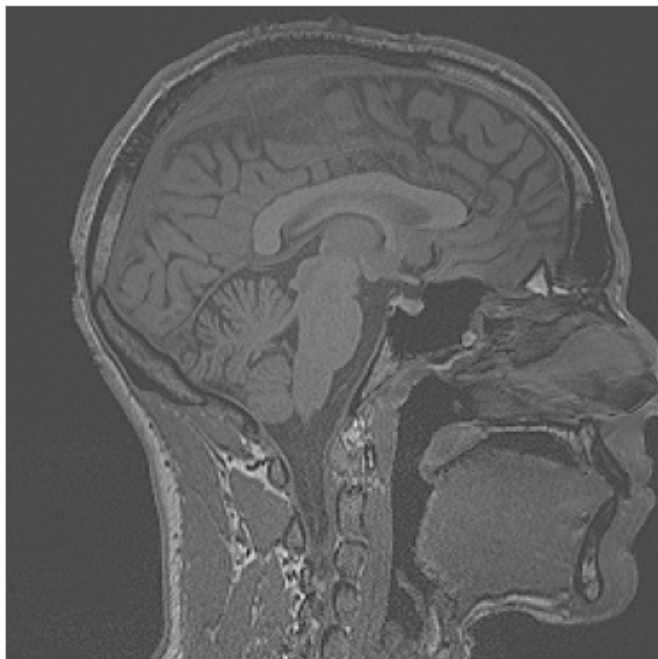


Figura 5: Neuroimagen con filtro afilado

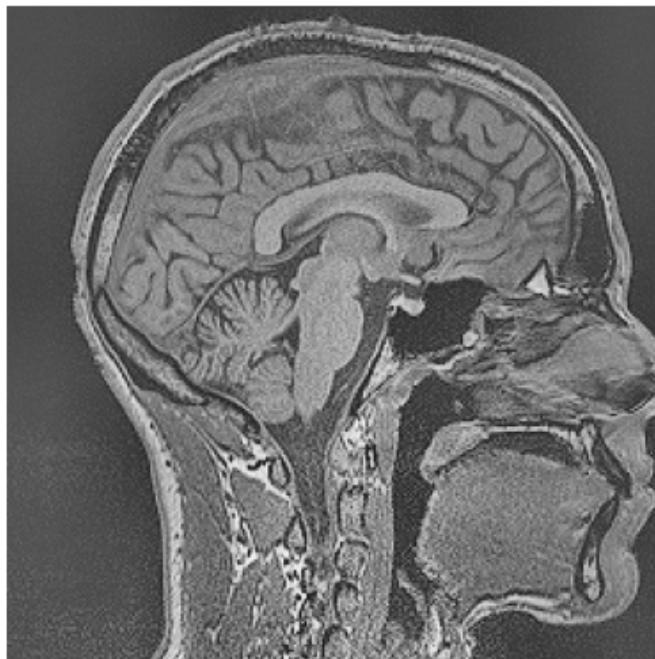


Figura 6: Neuroimagen con un filtro CLAHE

8.3. Filtro afilado

El filtro afilado es excelente para mejorar la nitidez en las imágenes al destacar los cambios abruptos en la intensidad de los píxeles. Esto ayuda a definir claramente los límites entre las diferentes regiones cerebrales, como la **materia gris**, la **materia blanca**, el **hipotálamo** y el **tálamo**, que son áreas críticas en el estudio de la narcolepsia. Un delineamiento más preciso de estas estructuras facilita la detección de anomalías sutiles, como atrofas o alteraciones estructurales que podrían estar relacionadas con la pérdida de neuronas productoras de hipocretina. El uso de un filtro afilado además facilita la visualización de patrones de textura en el cerebro, que pueden revelar cambios en la materia blanca o alteraciones en la conectividad cerebral, características a menudo asociadas con trastornos del sueño como la narcolepsia. (González y Biyu J, 2021)

La **Figura 5** muestra cómo el filtro afilado resalta más los bordes de cada región. Además, los detalles de la zona del hipotálamo se hacen más visibles siendo crucial para identificar anomalías en esta zona. Por otro lado se estabiliza la intensidad de otras zonas que se identificaron como no tan visibles como lo era la corteza prefrontal, ahora se tienen valores similares en toda la imagen, esto permite que las regiones de materia gris y blanca queden divididas facilitando el proceso de extracción de detalles pequeños con futuros filtros.

8.4. Ecualización de histograma adaptativo (CLAHE)

El filtro CLAHE posee una capacidad para mejorar el contraste de manera adaptativa en diferentes regiones de la imagen resulta especialmente valiosa, ya que permite resaltar sutiles diferencias en los tejidos cerebrales que podrían pasar desapercibidas en la imagen original. La aplicación de CLAHE facilita significativamente tanto el diagnóstico visual como el análisis computacional posterior. Por un lado, mejora la visualización de estructuras cerebrales profundas y regiones con bajo contraste natural, que son particularmente relevantes en el estudio de la narcolepsia. Por otro lado, la normalización local de la intensidad y la reducción del impacto de las variaciones de iluminación permiten una segmentación más precisa de las regiones de interés.

La imagen resultante en la **Figura 6** evidencia detalles sobre las zonas del tálamo, hipotálamo y corteza prefrontal. Específicamente en el tálamo se pueden apreciar mejor detalles pequeños como bultos, estos detalles sobre las estructuras del cerebro pueden inducir a que la narcolepsia pueda presentarse físicamente con diminutos cambios en la morfología cerebral como malformaciones y cuerpo extraños. Por último, la imagen resultante aunque resalta mejor los detalles profundos, tiende a agregar ruido considerable a la neuroimagen, por lo que es un dato a tener en cuenta para el resto del procesamiento.

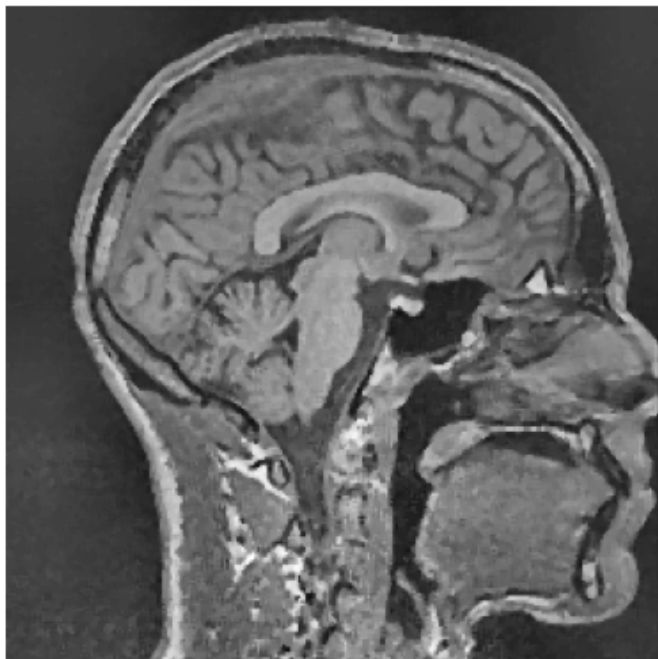


Figura 7: Neuroimagen con filtro Median

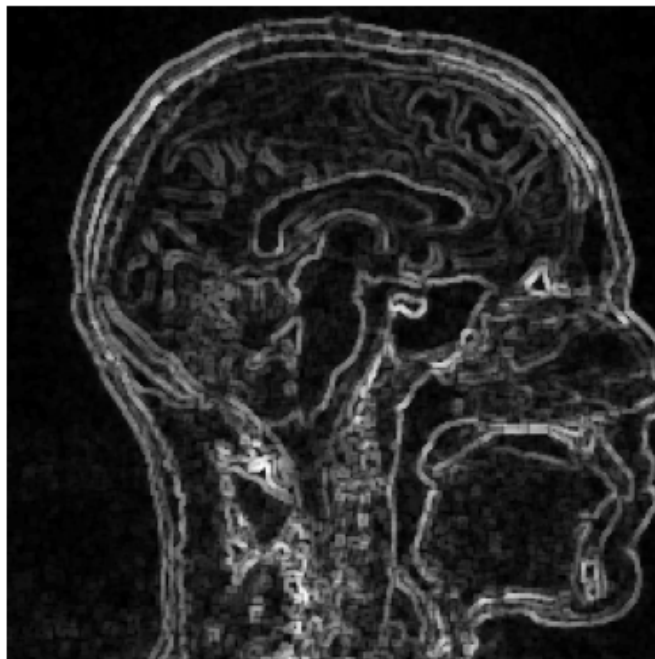


Figura 8: Neuroimagen con filtro Gradiente morfológico

8.5. Filtro Median

El filtro de mediana, incorporado tras la aplicación de CLAHE, actúa eficazmente en la reducción del ruido impulsivo, común en imágenes médicas adquiridas mediante resonancia magnética (fMRI) o tomografía computarizada (PET), preservando al mismo tiempo los bordes y las estructuras clave dentro de la imagen. A diferencia de otros métodos de suavizado, como el filtro promedio, el filtro de mediana minimiza la pérdida de detalles críticos al reemplazar el valor de cada píxel con la mediana de su vecindario, lo que permite mantener las transiciones importantes entre regiones anatómicas. (Chalghoumi y Smiti, 2022)

En el contexto de la neuroimagen, la preservación de bordes es fundamental para identificar las estructuras cerebrales asociadas con esta condición, como el hipotálamo y las regiones relacionadas con la regulación del sueño. Como se muestra en la **Figura 7**, el filtro de mediana, al limpiar ruido sin comprometer la integridad de estas áreas, mejora la visibilidad y precisión de las características morfológicas, lo que facilita el análisis detallado de posibles anomalías. Además, al proporcionar una imagen más uniforme, este filtro mejora la visibilidad afectada en el paso anterior del pipeline y ayuda a identificar posibles anomalías en las regiones de interés.

8.6. Filtro gradiente morfológico

El gradiente morfológico se implementa como el paso final en el pipeline debido a su capacidad para resaltar bordes

y transiciones de intensidad en la neuroimagen. Este filtro, basado en operaciones morfológicas (dilatación y erosión), permite obtener una representación precisa de las estructuras anatómicas, siendo crucial para el análisis en busca de patrones asociados con la narcolepsia.

El gradiente morfológico se posiciona como el paso final porque enfatiza los bordes anatómicos generados por las diferencias de intensidad locales, permitiendo delimitar las regiones de interés con precisión. Esta etapa es esencial para identificar características relevantes relacionadas con la narcolepsia, como las estructuras del hipotálamo o el área subcortical, que son clave en la investigación. Además, al ser una técnica basada en información estructural global, complementa las etapas previas del pipeline al proporcionar una representación final lista para análisis visuales. (Kimori, 2011)

Por último la imagen resultante, **Figura 8**, cuenta con un nivel satisfactorio de detalle y claridad, eliminando información redundante y resaltando únicamente las características anatómicas esenciales para el objetivo del proyecto. Este enfoque asegura que los patrones relacionados con la narcolepsia sean identificados de manera precisa.

9. Resultados

El pipeline de procesamiento culminó con una imagen final que resalta de manera clara y precisa las estructuras anatómicas del cerebro mediante la aplicación de un gradiente morfológico. Este enfoque permitió identificar los bordes

de regiones clave como la corteza cerebral y especialmente las áreas subcorticales. Gracias a las etapas previas de ajuste de contraste, reducción de ruido y realce de detalles, se logró obtener una representación visual que minimiza las interferencias y amplifica las transiciones importantes de intensidad, facilitando la observación de las características estructurales cerebrales.

En el contexto del objetivo general, que busca identificar marcadores físicos asociados con la narcolepsia, la imagen procesada proporciona una herramienta visual clara para delimitar y analizar regiones como el hipotálamo y el tálamo, estructuras estrechamente vinculada a la regulación del sueño. La imagen obtenida permite identificar posibles anomalías anatómicas, como atrofas o irregularidades en los bordes.

En el caso específico de la imagen tratada como ejemplo en este documento se evidencian ligeras siluetas en los bordes que pueden significar problemas en el sueño. En cuanto a demás pacientes del conjunto de datos, se observaron otras cuatro neuroimágenes, en este conjunto de muestra los pacientes no presentaban enfermedades cerebrales severas pero sí diferentes tipos de trastornos de sueño. En los pacientes de muestra para la investigación coincidieron en las alteraciones de los bordes significando que es una constante en los trastornos del sueño.

Como se extrajo de la **Figura 9** los bordes del hipotálamo y la corteza prefrontal presentan un ligero relieve que en comparación con neuroimágenes de pacientes completamente sanos no se alcanzan a percibir. Se entiende que estas diminutas imperfecciones no son lo suficientemente contundentes para dar un diagnóstico completamente acertado, sin embargo, se considera una extracción de un patrón interesante que sea un paso útil para la identificación de la narcolepsia de forma fisiológica.

10. Conclusiones

El desarrollo y aplicación del pipeline de procesamiento de neuroimágenes permitió generar una representación visual detallada y precisa de las estructuras cerebrales relevantes para el análisis de la narcolepsia. La combinación de filtros finalizó en una imagen final satisfactoria para identificar patrones anatómicos, eliminando ruido y enfatizando las regiones de interés.

Los resultados obtenidos demuestran dos cosas. La primera es el poder de los filtros en el procesamiento para encontrar detalles que a simple vista no son identificables y que revelan información clave, más aún en casos como este con un propósito médico. La segunda es la complejidad de los trastornos del sueño y las neuroimágenes, este tipo de desordenes tienden a ser mejor identificados mediante un estudio de comportamiento del paciente a lo largo de un considerable periodo, por lo que el reto de detectar este específico trastorno es interesante puesto que se evidenció la existencia

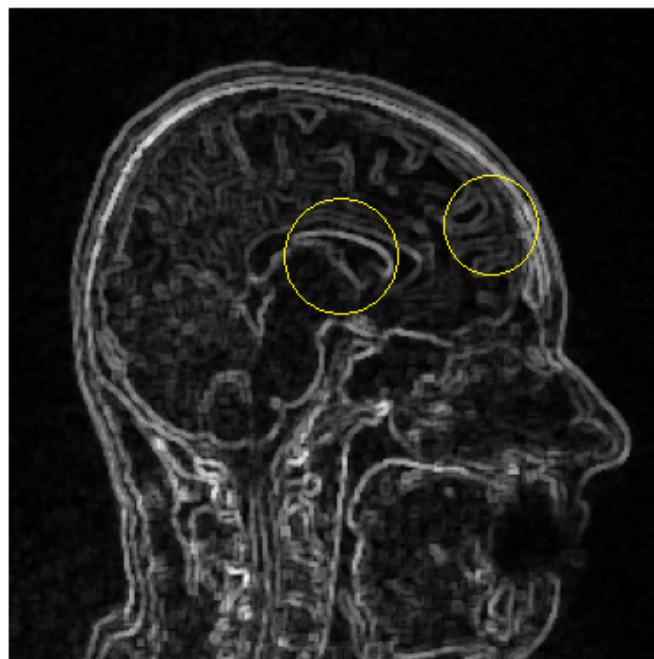


Figura 9: Neuroimagen con regiones de bordes irregulares

de pequeños patrones que indiquen su presencia. Esto da pie a una mejora en cuanto la eficiencia de los diagnósticos del sueño gracias al procesamiento de imágenes.

11. Referencias

- Cavaliere, C., Longarzo, M., Fogel, S., Engström, M., & Soddu, A. (2020). Neuroimaging of Narcolepsy and Primary Hypersomnias. *The Neuroscientist*, 107385842090582. doi:10.1177/1073858420905829
- Desseilles M, Dang-Vu T, Schabus M, Sterpenich V, Maquet P, Schwartz S. Neuroimaging insights into the pathophysiology of sleep disorders. *Sleep*. 2008 Jun;31(6):777-94. doi: 10.1093/sleep/31.6.777. PMID: 18548822; PMCID: PMC2442420
- Xiao Fulong, Karen Spruyt, Dong Xiaosong, Cao Zhaolong, Zhang Jun, Han Fang, Morphological and Age-Related Changes in the Narcolepsy Brain, *Cerebral Cortex*, Volume 31, Issue 12, December 2021, Pages 5460–5469, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab171>
- Nakamura M, Nishida S, Hayashida K, Ueki Y, Dauvilliers Y, Inoue Y (2013) Differences in Brain Morphological Findings between Narcolepsy with and without Cataplexy. *PLoS ONE* 8(11): e81059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081059>

Chen, G., Nash, T. A., Cole, K. M., Kohn, P. D., Wei, S. M., Gregory, M. D., ... & Kippenhan, J. S. (2021). Beyond linearity in neuroimaging: Capturing nonlinear relationships with application to longitudinal studies. *NeuroImage*, 233, 117891.

González-García, C., & He, B. J. (2021). A gradient of sharpening effects by perceptual prior across the human cortical hierarchy. *Journal of Neuroscience*, 41(1), 167-178.

Sabrine, C., Abir, S. (2022). Median filter for denoising MRI. *Revue d'Intelligence Artificielle*, Vol. 36, No. 3, pp. 483-488. <https://doi.org/10.18280/ria.360317>

Kimori, Y. (2011). Mathematical morphology-based approach to the enhancement of morphological features in medical images. *Journal of Clinical Bioinformatics*, 1(1), 33. doi:10.1186/2043-9113-1-33