



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Maestría en Física Médica
Posgrado en ciencias físicas

***CÁLCULO DE LA DIMENSION FRACTAL DE LA CORTEZA
CEREBRAL E INTERFAZ SUSTANCIA GRIS-BLANCA DEL CEREBRO
HUMANO MEDIANTE TÉCNICAS TRIDIMENSIONALES.***

Tesis
PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
Maestro en Ciencias
(Física Médica)

PRESENTA:
Francisco Javier Laez Rincón

TUTOR PRINCIPAL:
Dr. Jorge Marquez Flores
Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo Tecnológico UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:
Dr. Fernando A. Barrios Álvarez
Instituto de Neurobiología UNAM

Dr. Sarael Alcauter Solórzano
Maestría en Física Médica del Posgrado en Ciencias Físicas UNAM

M. en C. Juan José Ortiz Retana
Instituto de Neurobiología UNAM
(Asesor profesional)

MÉXICO, D. F. FEBRERO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Resumen.....	2
Objetivos.....	3
1. Introducción	4
2. Fractales.....	6
2.1. Historia de los fractales	
2.2. Dimensiones fractales	
2.2.1. Dimensión de Homotecia	
2.2.2. Gráficos de Richardson y dimensión de pendiente variable	
2.2.3. Dimensiones de conteo de cajas	
3. Anatomía y neuroanatomía básicas.....	17
3.1. Sistema nervioso y estructura neuronal	
3.2. Sustancias gris y blanca.	
4. Trabajos previos.....	24
5. Metodología.....	27
5.1. Segmentación	
5.2. Métodos bidimensionales	
5.2.1. Dimensión fractal por conteo de cajas bidimensional	
5.2.2. Dimensión fractal 3D promedio-ponderada por conteo de cajas bidimensional.	
5.3. Métodos tridimensionales	
5.3.1. Estimación por conteo de cajas tridimensional simple.	
5.3.2. Estimación por conteo de cajas tridimensional con amalgamado de mosaicos.	
5.4. Validación de los algoritmos empleados.	
6. Resultados.....	44
7. Conclusiones.....	46
8. Apéndice: Procesamiento de imágenes cerebrales y dimensión fraccionaria	48
9. Bibliografía	50

RESUMEN

En el presente trabajo se emplean algoritmos de conteo de cajas tridimensionales (3D) para obtener una estimación de la dimensión fraccionaria de la corteza cerebral y de la interface entre sustancias gris y blanca del cerebro humano a partir de imágenes de resonancia magnética.

Nuestro principal objetivo fue la obtención de valores por algoritmos de conteo de cajas aplicados directamente en espacios tridimensionales y la comparación de los mismos con los valores reportados en la literatura. Los valores obtenidos directamente en 3D concuerdan con los reportados por métodos bidimensionales que suponen que el cerebro humano es un fractal isotrópico; tal concordancia valida dicha suposición. Nuestros resultados también concuerdan con los métodos tridimensionales que emplean transformada rápida de Fourier.

ABSTRACT

In this work we present algorithms of three-dimensional (3D) box-counting methods for estimating the fractal dimension of the human brain cortex as well as its gray-white substance interface from Magnetic-Resonance images

Our main goal was obtaining fractal-dimension values from box-counting directly applied in three-dimensional spaces, and their comparison with those values reported in the literature. Our estimations obtained from direct 3D-methods agree very well with the bidimensional methods reported. These make the assumption that the human brain is an isotropic fractal structure; the agreement indeed validates such assumption. Our results also agree with the 3D methods based on the fast Fourier Transform.

OBJETIVOS

Desarrollar una metodología y un conjunto de programas para el cálculo de la dimensión fraccionaria de la corteza cerebral e interfaz sustancia gris-blanca del cerebro humano mediante el empleo de algoritmos de conteo de cajas tridimensionales. Validar los resultados obtenidos por dichos algoritmos mediante la aplicación de los mismos sobre un objeto tridimensional de dimensión fraccionaria conocida.

Comparar los resultados obtenidos con los reportados en la literatura y evaluar las ventajas y desventajas del uso de métodos directamente tridimensionales con respecto a los métodos bidimensionales.

Corroborar la validez de la suposición de las superficies estudiadas como fractales isotrópicos.

1. INTRODUCCIÓN

En la medicina moderna al igual que en el resto de las ramas de las ciencias existe una tendencia generalizada hacia la descripción simplificada y sistemática de los distintos sistemas y objetos de estudio. Como es de esperarse, el cerebro humano no es la excepción.

La búsqueda de relaciones entre la variabilidad morfológica del cerebro y diversos padecimientos es una consecuencia natural de esta tendencia, sin embargo la propia complejidad del cerebro hace imposible su descripción exhaustiva en términos de la geometría tradicional. La aplicación de conceptos y técnicas de la llamada *geometría fractal* nos proporciona una metodología para la obtención de medidas cuantitativas de la morfología del cerebro humano.

A partir de las publicaciones de Benoit Mandelbrot la estimación de la dimensión fraccionaria ha sido la herramienta para el desarrollo de multitud de trabajos, tanto para el análisis de señales como para la estimación de la complejidad morfológica de distintos objetos dentro del área de la física y las matemáticas. La introducción de estas herramientas a las ciencias medicobiológicas no se hizo esperar y ha cobrado fuerza en los últimos años.

Dentro de las ciencias biomédicas se ha empleado la medición de la dimensión fraccionaria con gran éxito en innumerables estudios, pudiendo mencionarse entre muchas otras su aplicación para caracterizar la frecuencia cardiaca del corazón sano y enfermo (1) (2), incurriendo en el estudio de estructuras complejas específicas como la del sistema vascular de la retina

humana (3) y como parámetro de medida asociado a la salud del sistema óseo por el propio Mandelbrot (4). En el marco de las neurociencias se ha utilizado para el análisis de estructuras y de señales que describen procesos neuronales, desde la cuantificación de la morfología de las propias neuronas (5) (6) (7), hasta la aplicación al estudio de la morfología cerebral (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14), la mayor parte de la literatura existente emplea técnicas de análisis bidimensional sobre imágenes planas del cerebro. Las técnicas tridimensionales han sido consideradas y desarrolladas durante la última década.

2. FRACTALES

*"Clouds are not spheres, mountains are not cones,
coastlines are not circles, and bark is not smooth, nor does
lightning travel in a straight line."*

Benoît Mandelbrot

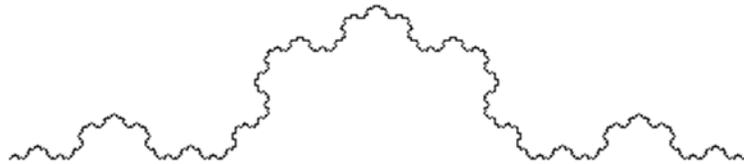
En el estudio de lo que conocemos como *física clásica*, empleamos siempre aproximaciones de los sistemas y fenómenos naturales tales que nos permitan representar a los mismos mediante objetos geométricos regulares en las coordenadas más simples posibles. Conforme abordamos problemas con un nivel mayor de detalle, comenzamos por introducir ciertas deformaciones o perturbaciones en nuestros modelos. Una limitación importante de estas simplificaciones es su dependencia con nuestro nivel de descripción, pues aunque podemos considerar un filamento delgado como unidimensional o una lámina delgada como un plano bidimensional estas aproximaciones solo son válidas a ciertas escalas.

La propia naturaleza y complejidad de la mayoría de objetos en la naturaleza nos enfrentan en muchas ocasiones a la imposibilidad de reducirles a términos simples, cuando menos de la forma tradicional, pues si intentamos describirles de manera exhaustiva tarde o temprano llegaremos a un punto en que sean tan irregulares y complejos que nos resulte hacerlo valiéndonos únicamente de geometría euclidiana. Es en este punto en que se introduce la llamada *geometría fractal*, también llamada *geometría de la naturaleza* cuyos objetos de descripción son los que conocemos como *objetos fractales* (4).

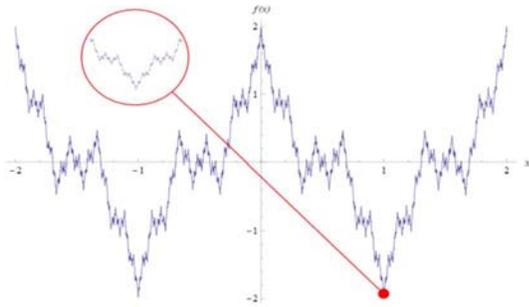
La etimología del término *fractal*¹ procede del adjetivo latín *fractus* que significa interrumpido o irregular y que a su vez se deriva del verbo latino *frangere*: Romper

Un objeto fractal es aquél que resulta ser demasiado irregular como para ser descrito mediante matemáticas tradicionales y que además posee la llamada propiedad de *autosimilitud*, es decir que a distintos niveles de descripción se encuentra constituido por elementos que resultan ser copias pequeñas de una misma figura. Esta autosimilitud definida de forma estricta, es difícil de encontrar en objetos naturales y resulta más bien una idealización matemática. Lo que encontramos en la naturaleza es más bien la llamada *autosimilitud estadística*, que es un atributo análogo que en lugar de exigir que las partes que conforman el objeto sean exactamente iguales, requiere que estadísticamente cada porción que lo conforma pueda ser considerada una imagen en una escala reducida del objeto completo.

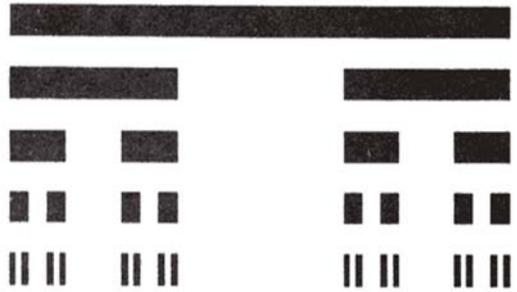
¹ Douglas Harper: Online Etymology Dictionary (<http://www.etymonline.com/>) 2013.



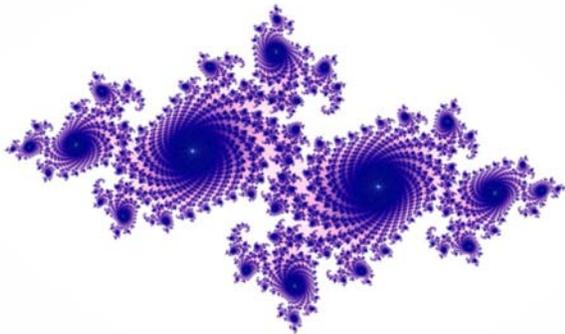
Curva de Kosh



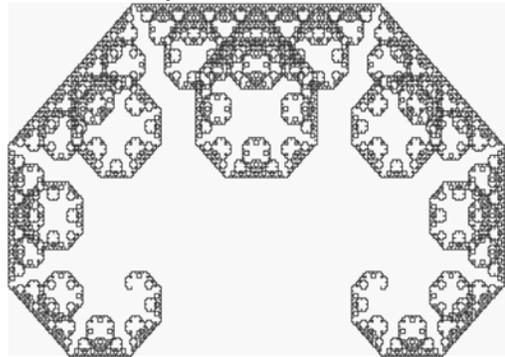
Función de Weierstrass



Conjunto de Cantor



Conjunto de Julia



Dragon de Levi

Figura1: Algunos ejemplos de fractales.

2.1 Historia de los fractales.

Aunque un árbol, una hoja de helecho o un copo de nieve son ejemplos representativos de fractales, también existen incontables objetos y funciones matemáticas que se engloban dentro de los mismos, muchos de estos objetos se conocen a la fecha por los apellidos de sus autores como los mostrados en la (figura 1), muchos de los cuales son matemáticos muy conocidos.

Quizás el primer objeto fractal que fue ampliamente divulgado es la llamada *Función de Weierstrass* la cuál fue propuesta por el matemático alemán *Karl Weierstrass* en 1872 y se hizo famosa no por ser un fractal, sino por constituir la primera función conocida continua en todo punto pero no derivable o diferenciable en ninguno. A penas once años después, Georg Cantor (quien había asistido a las conferencias de Weierstrass) publicó algunos ejemplos de subconjuntos de la recta *con propiedades poco usuales*, conocidos como *conjuntos de Cantor*, los cuales hoy día son algunos de los fractales más conocidos. Por otro lado Helge Von Koch dio en 1904 una definición geométrica a funciones que en su momento habían sido definidas únicamente de forma abstracta por Henri Poincaré, de entre las que destaca la hoy conocida como *curva de Koch*. Otro importante objeto con propiedades fractales fue creado por Gaston Maurice Julia, quien como parte de sus trabajos referentes a mapeo de números complejos e iterativos de funciones obtuvo, en 1918 el que hoy conocemos como *conjunto de Julia*. Otro objeto fractal famoso entre los matemáticos es el *Dragón de Levy*, propuesto por *Paul Pierre Levy* en 1938.

El término *fractal* fue introducido en 1982 por el matemático polaco Benoît Mandelbrot en su obra “*La geometría fractal de la naturaleza*” (4), aunque las nociones tempranas de Mandelbrot acerca de estos objetos habían sido ya introducidas en su artículo “*¿Cuánto mide la costa de la Gran Bretaña?*” publicado en la revista Science en 1967 (27), en el cuál ya abordaba los conceptos de *autosimilaridad estadística* y *dimensión fraccionaria*, además de vislumbrar ya esta caracterización de dimensiones no enteras como un parámetro que podría ser de gran utilidad en la geoestadística, economía y física.

2.2 Dimensiones fractales

El concepto de dimensión hace referencia a un valor cuantitativo que nos indica cuanto espacio ocupa un cierto conjunto en las cercanías de cada uno de sus puntos.

Aunque idealmente el valor de la dimensión fractal de un objeto debería ser único, no es extraño que se adjudiquen diferentes dimensiones fraccionarias a un mismo objeto, pues los valores obtenidos de las mismas dependen del método empleado para su estimación y de la definición de dimensión empleada. Existen distintas definiciones de dimensiones fraccionarias y en muchas ocasiones sus valores suelen coincidir aunque no es la regla. Las dimensiones fractales más importantes para nuestro estudio son *la dimensión de homotecia*, *la dimensión de pendiente variable* y la llamada *dimensión de Minkowski-Boulingand*, mejor conocida como *dimensión de conteo de cajas*.

2.2.1. Dimensión de homotecia.

La llamada dimensión de homotecia D_{hom} resulta de un cálculo sencillo aplicable únicamente sobre objetos ideales a los que se les pueda atribuir un tamaño total P , constituido por un número finito de unidades N más pequeñas de tamaño p (en este caso la referencia de tamaño puede ser tanto longitud, área o volumen). La dimensión de homotecia de un objeto con estas características corresponde con:

$$D_{\text{hom}} = \frac{\log(N)}{\log(P/p)} \quad (\text{Ec.1})$$

Dónde:

N es el número de segmentos que conforman dicho objeto.

P es el tamaño total del objeto (longitud área o volumen según sea el caso)

p es el tamaño de cada uno de los elementos que lo componen

De manera que, para una línea recta con una longitud $P=1$ constituida por $N=3$ segmentos de longitud $p=1/3$, la dimensión de homotecia es la unidad, mientras que para un objeto fractal como por ejemplo la curva de Koch, tomando un segmento de longitud $P=1$ constituido por $N=4$ segmentos de longitud $p=1/3$ tenemos que

$$D_{\text{hom}} = \frac{\log(4)}{\log(3)} = 1.26186 \quad (\text{Ec.2})$$

2.2.2. Gráficos de Richardson y la dimensión de pendiente variable

Se conoce como gráfico de Richardson a aquellos que relacionan los logaritmos de una cierta medición P (dígase longitud, superficie o volumen) con una unidad de medida de un tamaño determinado p . Esta metodología fue primeramente propuesta por F.L. Richardson (28) y rescatada años más tarde por Mandelbrot como un método estándar para conocer la relación de ley de potencias (si la hay) entre la unidad mínima de medida y la medición de la longitud de virtualmente de cualquier otro objeto.

Lewis Fry Richardson (1881-1953), fue el pionero en el desarrollo de los actuales conceptos de dimensión fraccionaria aunque, en palabras del propio Mandelbrot *-desafortunadamente su contribución no llamó la atención-*. El mismo artículo de Mandelbrot “*¿Cuánto mide la costa de La Gran Bretaña?*”(27) hace alusión a la formulación y razonamiento de Richardson como principal referencia.

En su trabajo Richardson notó que distintas naciones con costas de longitudes aparentemente similares reportaban valores significativamente distintos y que incluso existían discrepancias en los valores para las costas de un mismo país de hasta un 20%. El razonamiento de Richardson pareciera ser muy simple pero contiene implicaciones que él mismo no llegó a vislumbrar: los países con costas de gran longitud empleaban menor empeño en la medición de las mismas que aquellos con costas de longitudes más modestas, en consecuencia, para los casos de distintos valores reportados para las costas de un mismo país, se obtenían valores diversos porque los métodos empleados para la estimación de medida no eran necesariamente los mismos, sino que

dependían de los propios criterios de aquellos que realizaban la medición. La medida del perímetro de un objeto irregular es entonces distinta dependiendo de a qué nivel de detalle se mida, es decir, de que tan pequeña sea la regla con la que se mide (a la cual llamaremos en lo sucesivo el *factor de escala de la medición*). La figura 2 muestra las mediciones de los perímetros obtenidos empleando distintos valores factores de escala de longitudes cada vez más pequeñas.



Figura2. Longitud de la costa de la Gran Bretaña medida con segmentos de distintas longitudes.

La fórmula empírica propuesta por Richardson para el perímetro es:

$$L = MG^{1-s} \quad (\text{Ec.3})$$

Dónde:

L es el perímetro medido

G El factor de escala (en este caso la longitud de los segmentos empleados para medir)

s La pendiente de la recta de mejor ajuste resultante en el gráfico de Richardson correspondiente.

M una constante

Definiendo luego la llamada dimensión de pendiente variable cómo:

$$D_s = 1 - s \quad (Ec.4)$$

Los ejemplos de estos gráficos publicados por Richardson se muestran en la (Figura 3), de la misma Richardson concluye que mientras que para el círculo la longitud total tiende a un límite conforme los lados del polígono tienden a cero, para las distintas costas esta longitud pareciera crecer indefinidamente.

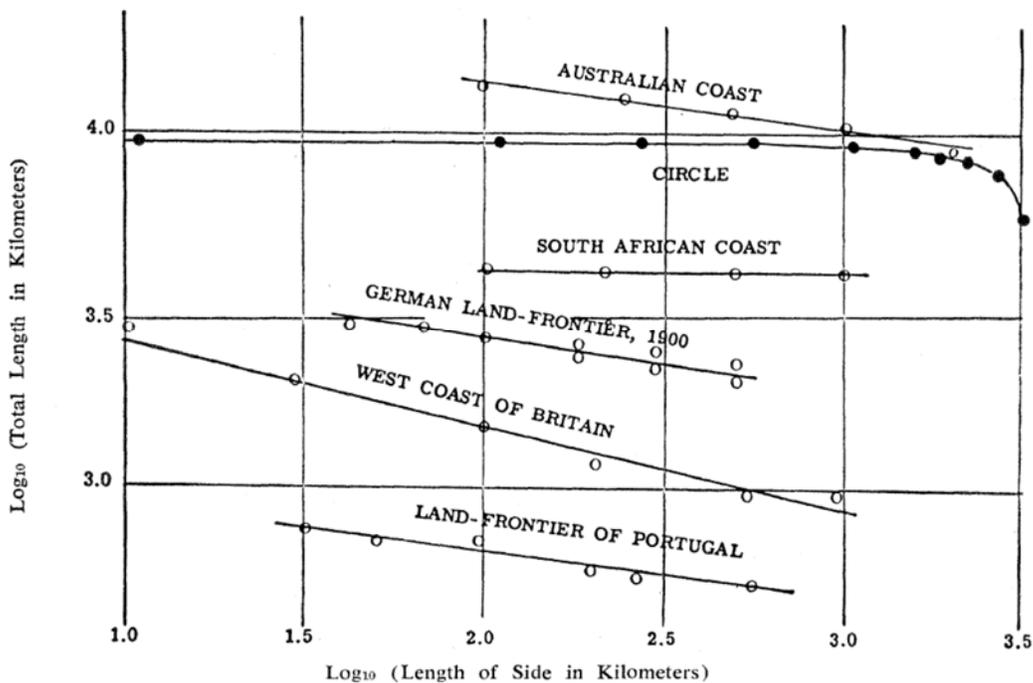


Figura3. Mediciones de Richardson correspondientes a curvas geográficas mediante la construcción de polígonos de lados iguales con esquinas sobre la curva de interés. Gráfico tomado directamente de (28).

2.2.3. Dimensiones de Conteo de Cajas

Los métodos más conocidos y empleados en la actualidad para la estimación de la dimensión fractal de un objeto son los conocidos como métodos de *conteo de cajas*, la principal fortaleza de estos métodos y la característica a la que deben su popularidad es la relativa facilidad de estimación empírica tanto de forma manual como mediante el uso de algoritmos computacionales. Su definición se remonta alrededor de 1930 y desde entonces se han empleado varios términos para referirse a estos métodos: *Dimensión de Minkowski-Bouligand*, *Dimensión de Entropía de Kolmogorov*, *dimensión de entropía*, *de capacidad*, *dimensión métrica*, *densidad logarítmica* y *dimensión de información* entre otros (29).

Sea $F \subset R^2$ un conjunto compacto. Entonces existe un cuadrado de lado L que contiene a F . Si subdividimos dos lados contiguos de este cuadrado en N partes iguales obtendremos entonces una colección de N^2 cuadrados idénticos a la que llamaremos *una malla sobre F* , siendo cada uno de estos cuadrados una *caja*.

Se define el valor de la dimensión de conteo de cajas como:

$$D_{box} = \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{\log n(\delta)}{\log(1/\delta)} \quad (Ec.5)$$

Dónde:

δ es nuestro factor de escala.

$n(\delta)$ es el número total de elementos del mallado sobre F que contienen cuando menos un punto del conjunto F en su interior.

El valor para la dimensión de conteo de cajas puede ser calculado empíricamente para un objeto real de acuerdo a la metodología desarrollada por F. L. Richardson para la dimensión de pendientes variables salvo porque en este caso en lugar de graficar directamente una longitud, se construirá un gráfico de Richardson que describa la variación en el número de cajas no vacías $n(\delta)$ en función de nuestro factor de escala δ de cada una de estas. En este caso el valor de la dimensión es directamente el valor obtenido como pendiente de la recta encontrada.

Cabe mencionar que a pesar que el término de conteo de cajas es casi universalmente empleado usando mallados cúbicos y cuadrados, otro tipo de mallados pueden ser perfectamente empleados de forma equivalente: Cajas circulares, cajas esféricas que se intersecan o no, cubos que se intersecan o incluso coberturas irregulares con un valor de radio máximo y es posible demostrar la equivalencia matemática entre estas (29).

En este trabajo utilizaremos únicamente mallados cúbicos y cuadrados. Toda mención a distintas variantes de este tipo de métodos harán referencia a diferencias en los parámetros y restricciones empleados para contar o no las cajas.

3. Anatomía y neuroanatomía básicas

De forma análoga a cómo en física definimos planos y ejes coordenados como referencias para la localización de puntos en un espacio tridimensional, especificando un sistema de coordenadas y la dirección de los ejes de las mismas, en las ciencias médicas se emplea un conjunto de ejes y planos llamados “Planos Anatómicos” (Figura 4) para los mismos fines.

Los planos anatómicos son una convención ampliamente aceptada para poder hacer referencia a la localización de estructuras internas o externas del cuerpo humano. Se definen en base a un cuerpo humano de pie y colocado en lo que se conoce como *posición anatómica*, esto es: con el cuerpo erecto, cabeza y cuello erectos mirando al frente, brazos extendidos hacia abajo y colocados a cada lado del cuerpo con las palmas de las manos hacia adelante (antebrazos en supinación), las piernas extendidas ligeramente separadas y con la punta del pie mirando hacia el frente. El equivalente a la posición anatómica cuando el sujeto se encuentra recostado sobre una mesa (como una mesa de tratamiento, cirugía o la mesa de adquisición de un equipo de tomografía o resonancia magnética) se denomina *posición decúbito superior*, es decir la misma posición anatómica pero con la mirada y puntas de los pies hacia arriba y la espalda recostada sobre la mesa.

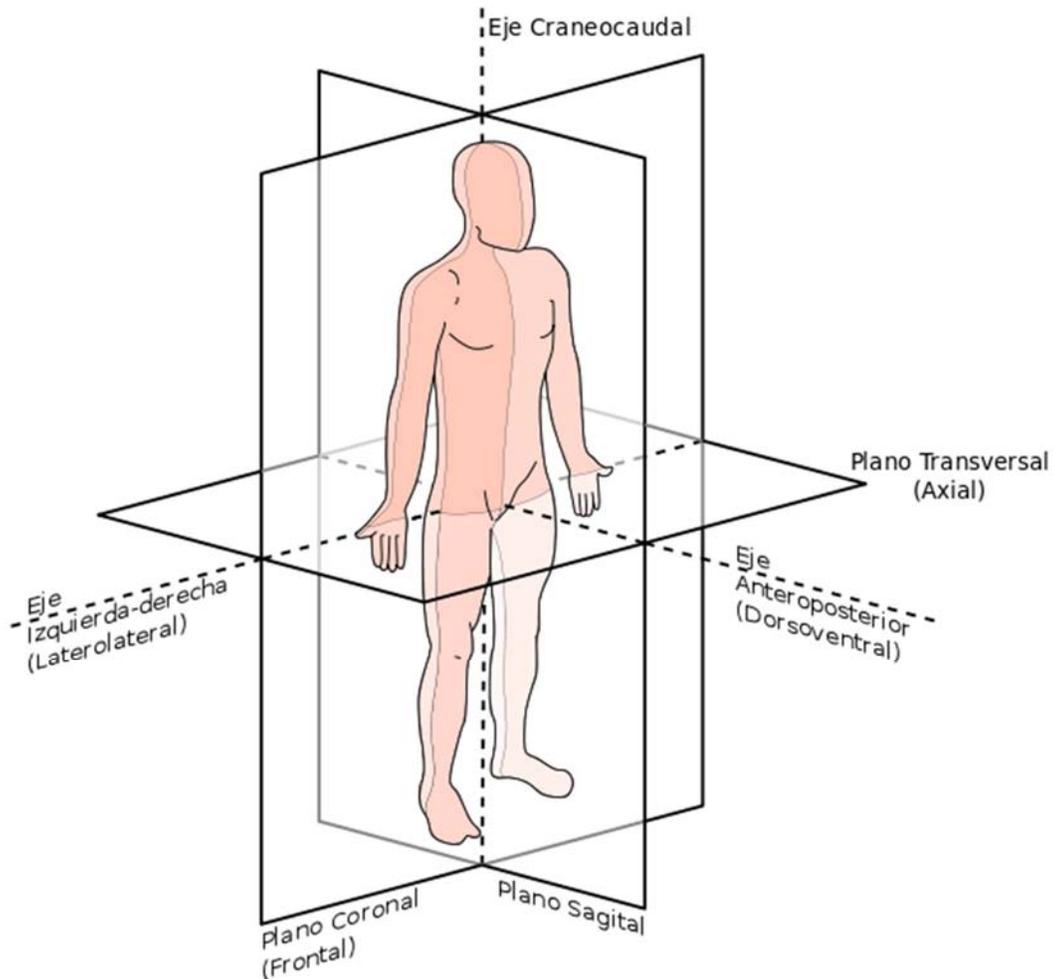


Figura4. Planos anatómicos

El eje central del cuerpo es denominada *eje craneocaudal*, de tal forma que si colocamos el eje Z de un plano coordenado euclidiano con los valores positivos hacia la coronilla, el eje X en el eje que va de izquierda a derecha (eje laterolateral) y el eje Y de adelante hacia atrás (eje anteroposterior o dorsoventral) tenemos que los planos axiales corresponden con planos sobre XY que se mueven sobre Z, los coronales son planos XZ que se mueven sobre Y y los sagitales planos YZ que se mueven sobre X. En el presente trabajo, todas las referencias espaciales serán hechas en términos de los planos anatómicos.

3.1. Sistema nervioso y estructura neuronal

Se estima que un sujeto humano promedio posee alrededor de 84×10^9 neuronas [Herculano05]. Las neuronas son el elemento constitutivo fundamental del sistema nervioso. La clasificación principal que se ha hecho de los órganos que integran este último (pues se han propuesto diversas clasificaciones atendiendo diferentes criterios) lo separa en sistema nervioso periférico (SNP) y el sistema nervioso central (SNC).

El SNC está integrado por la medula espinal y el encéfalo, el cual a su vez se constituye por el cerebro, cerebelo y tronco encefálico (figura5).

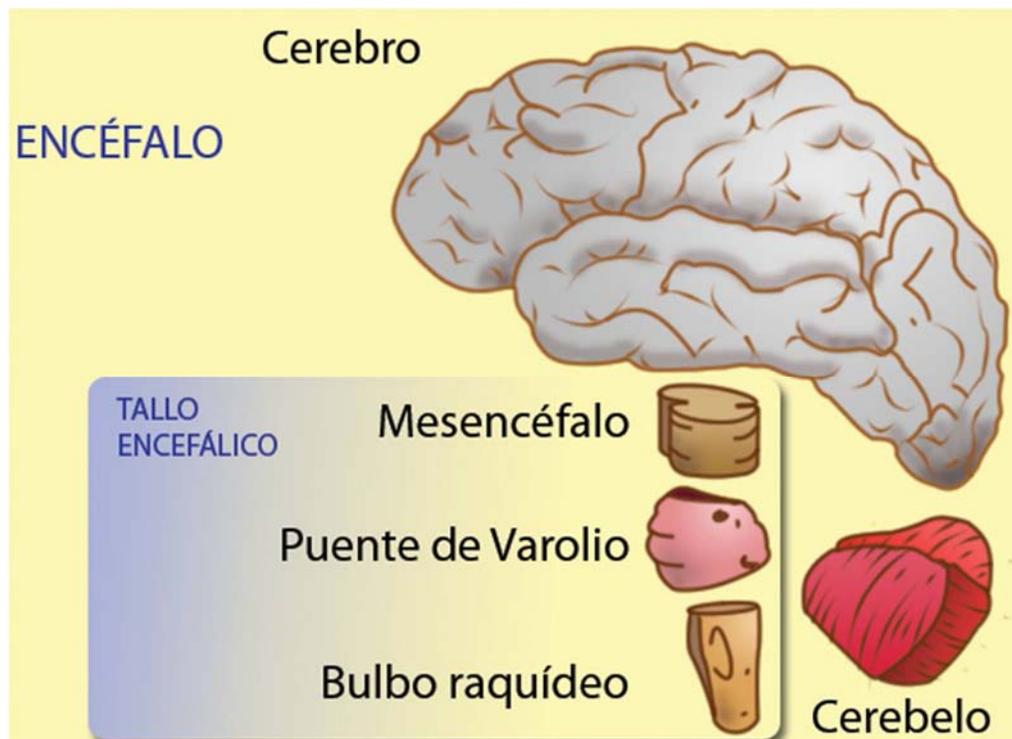


Figura 5. Secciones del encéfalo humano (tomado de Snell RS (2003) tomada de Neuroanatomía clínica)

El SNC se encuentra protegido por estructuras óseas: el cráneo en la parte superior y la columna vertebral en la porción inferior. Así mismo existen tres membranas que le protegen denominadas meninges, las cuales nombradas en un orden de exterior a interior estas se conocen como duramadre aracnoides y piamadre (figura 6).

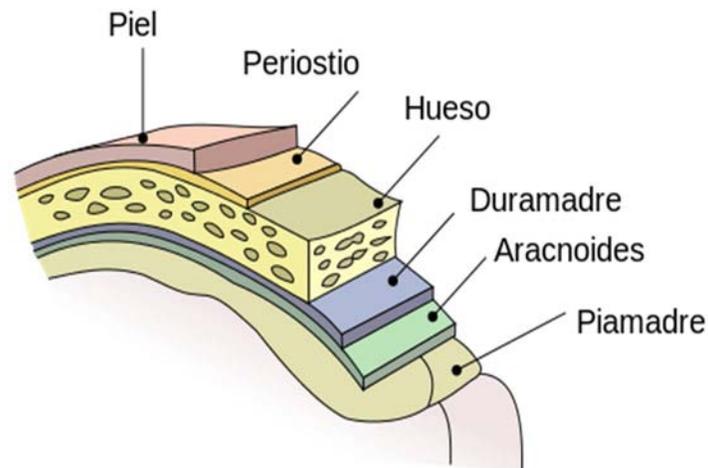


Figura 6. Capas del cráneo y meninges
(tomado de Snell RS (2003) tomada de Neuroanatomía clínica)

Las neuronas son las células funcionales especializadas del sistema nervioso las cuales se interconectan formando complejas redes de comunicación. Estructuralmente se componen de tres partes fundamentales: El soma o cuerpo celular, las dendritas que rodean a este último y un axón, al conjunto de estas dos últimas estructuras se le suele denominar neuritas.

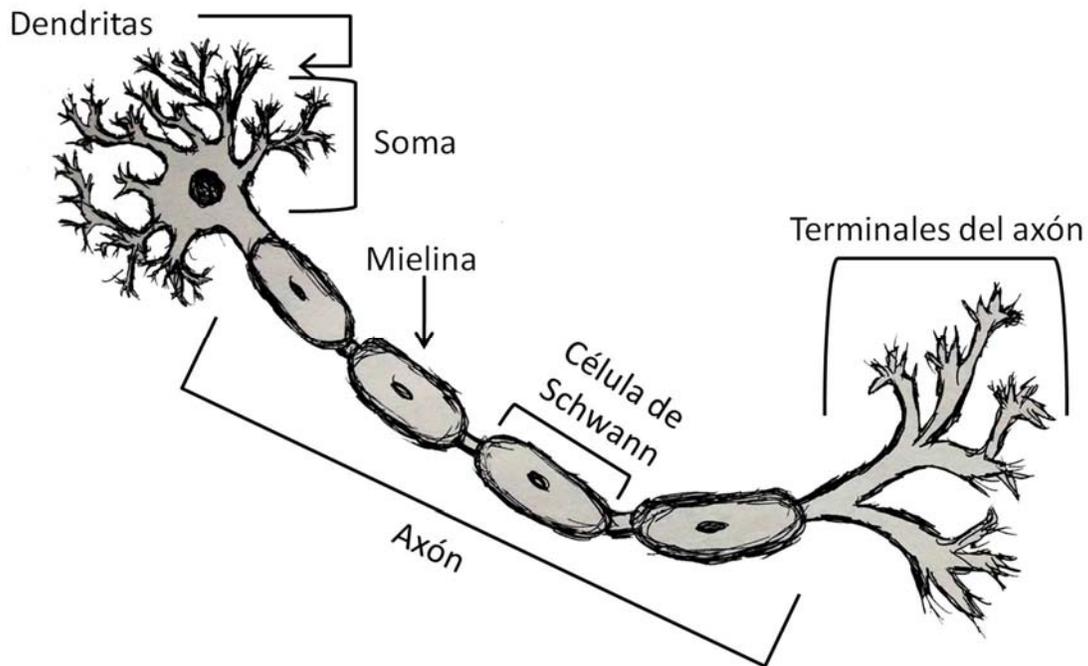


Figura 7. Esquema de una neurona
(ilustrada por el autor)

En el cerebro las neuronas poseen también una estructura denominada vaina de mielina, la cual está conformada por células de apoyo denominadas células de Schwann, que se encuentran ubicadas alrededor del axón.

La vaina de mielina contiene una sustancia grasa que ayuda a aislar y proteger los axones y aumenta la velocidad de transmisión de los impulsos nerviosos.

Adicionalmente existe otro tipo de células nerviosas de apoyo conocidas como células gliales que se encargan entre otras funciones de la eliminación del exceso de neurotransmisores y destrucción de microorganismos.

Las neuronas se interconectan para poder realizar el procesamiento de señales de los sentidos y receptores provenientes de todo el cuerpo, la elaboración de acciones de control, el almacenamiento de información (la memoria) , y todos los fenómenos del pensamiento; tales interconexiones han ido evolucionando en los mamíferos superiores como el delfín y los primates, favoreciendo la formación de pliegues que hacen que las neuronas formen algunas pocas capas en la superficie de la corteza cerebral (sustancia gris) y las interconexiones forman la parte interna. Esto ha provocado que la superficie sea muy extensa (unos $2,200\text{cm}^2$ medidos en uno de nuestros sujetos de control mediante una herramienta de cálculo de volumen empleando el software MeshLab) pero ocupa un volumen muy compacto dentro del cráneo (1130cm^3 promedio en la mujer y 1260cm^3 en el hombre (31)) cuyo tamaño lo limita la propia anatomía del organismo.

3.2. Sustancias gris y blanca

La más fundamental división del tejido que constituye el sistema nervioso central consiste en separar dicho tejido en sustancia gris y sustancia blanca. Esta es una división estructural que obedece a la organización natural del cerebro: La sustancia gris agrupa los somas neuronales, dendritas y terminales axonales formando el cortex del cerebro, además de células de glía y una gran cantidad de capilares, por otro lado la sustancia blanca se encuentra formada por los axones neuronales con sus vainas de mielina. Ésta división se remonta al siglo XIX, cuando se obtuvieron las primeras muestras

histopatológicas de cerebro humano. En el caso de las imágenes de resonancia magnética pesadas en T1 la sustancia gris y blanca resultan fácilmente diferenciables, lo cual se obedece al hecho que la sustancia blanca presenta tiempos de relajación muy cortos debido a su alta composición grasa, generando una señal alta, mientras que la sustancia gris (más rica en agua) posee tiempos de relajación más bajos y por lo tanto una menor intensidad de señal (32).

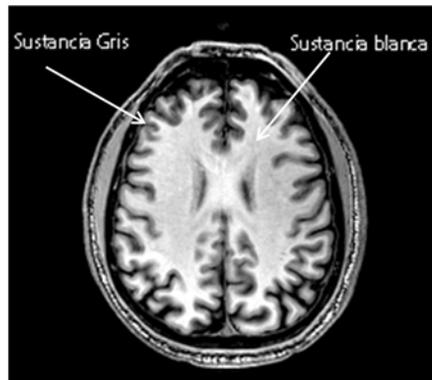


Figura 8. Sustancias gris y blanca en una imagen de resonancia magnética axial pesada en T1

4. Trabajos previos.

La referencia inmediata del presente trabajo son sin lugar a duda los estudios realizados por el grupo de S.L. Free y M.J. Cook entre 1992 y 1996 (16) (11), quienes fueron pioneros en emplear el método de *conteo de cajas* sobre imágenes de resonancia magnética, inicialmente sobre imágenes bidimensionales de corteza cerebral para posteriormente realizar un estudio tridimensional, en el que se limitaron al cálculo de la interfaz entre sustancia gris y sustancia blanca y no de corteza cerebral debido a la dificultad que implica la segmentación de la misma (11). En sus primeros trabajos, el grupo de Cook seleccionó algunos cortes coronales que consideraron representativos, sobre estos cortes se colocaron manualmente mallas cuadradas de distintos tamaños y se realizó también de forma manual el conteo del número total de celdas que eran intersectadas por la corteza cerebral de la muestra obteniendo un valor de 2.30 ± 0.01 a partir de imágenes bidimensionales, sumando la unidad a la dimensión obtenida y bajo la suposición del cerebro como un fractal isotrópico. Posteriormente el mismo grupo automatizó el proceso de manera computacional obteniendo una estimación para la dimensión fractal de la interfaz sustancia gris-blanca obteniendo un resultado de 2.45 ± 0.06 , en este caso la segmentación de dicha interface se realizó mediante un proceso de umbralaje del nivel de intensidad, dejando solo formas binarias (objeto y fondo) y removiendo manualmente las estructuras circundantes. Cook calculó también de manera independiente la dimensión fractal para los hemisferios derecho e izquierdo de sus sujetos de estudio sin encontrar diferencias significativas entre ambos (11).

Si bien los trabajos de Cook y Free son los más conocidos, el tema había sido previamente abordado por otros grupos. En 1991, Hoffman (17) propuso la hipótesis de que la corteza cerebral humana podría corresponder con una superficie fractal a partir de un argumento basado en la relación volumen-superficie que observó en distintos cerebros de mamíferos. Quizás el primer resultado reportado al respecto es el de Majumdar y Passard (18), quienes estimaron una dimensión fractal de 2.60 ± 0.05 para la superficie de la corteza cerebral, habiendo realizado sus cálculos sobre cortes bidimensionales y añadiendo la unidad bajo la suposición de que se tratase de un fractal isotrópico. Los resultados de Hoffman fueron criticados por el grupo de Cook (16) debido a la pobre información presentada respecto a la adquisición de las imágenes y la nula mención sobre el proceso de segmentación de las estructuras de interés o del número de cortes empleados durante el estudio. Un grupo de investigación independiente (19) criticó el resultado en vista de la ausencia de un análisis que validara la suposición de la corteza como fractal isotrópico y presentó un resultado para un único sujeto reportando una dimensión de 2.20.

Estudios posteriores aplicaron este concepto a la corteza cerebral y superficie del cerebelo (9) (10) (11) (13) (14), limitándose casi en su totalidad a cálculos bidimensionales aplicados sobre ciertos cortes representativos para condiciones de interés particulares. Otra aplicación de este tipo de técnicas ha sido su uso como un medio para cuantificar los cambios en torno a la evolución de tumores cerebrales (20). Se han estudiado estructuras específicas de sujetos control (12) con el objetivo de aplicar las medidas obtenidas como marco de referencia para compararlas con condiciones patológicas de interés clínico y para tratar de establecer diferencias en la complejidad de diversas

estructuras cerebrales entre pacientes de distintos grupos de edades (8). En el 2003, Valerig reportó un valor promedio para corteza cerebral de 2.80 ± 0.05 a partir de un algoritmo de estimación por transformada rápida de Fourier(21). Algunos de los trabajos más recientes corresponden a los realizados por el grupo de F.J. Esteban de la universidad de Jaen en los años 2009 y 2010, quienes han aplicado algoritmos de conteo de cajas tridimensionales a sujetos con esclerosis múltiple (22) y a neonatos (23), este grupo particular emplea una variante del conteo de cajas tradicional en que introducen el concepto de “cajas grises” para hacer alusión a aquellas cajas parcialmente ocupadas, ponderando el número total de estas para tomarlas en cuenta de manera proporcional en sus resultados.

Un factor adicional a considerar en este tipo de estudios es el propio volumen cerebral de los distintos sujetos de estudio. El volumen del cerebro varía entre individuos e incluso se ha reportado un mayor volumen en el caso de los individuos varones (24), otros autores han reportado también una diferencia entre el volumen de sustancia blanca de acuerdo al sexo (25), sin embargo las proporciones de sustancia gris/blanca se mantienen constantes independientemente del volumen y el sexo (26).

Existen herramientas modernas que emplean *plantillas de referencia* en torno a las cuales se pueden normalizar los volúmenes cerebrales (ver apéndice 1).

5. Metodología

En nuestro trabajo nos enfocamos en el cálculo de la dimensión fraccionaria de la corteza cerebral y de la interfaz entre la sustancia gris y sustancia blanca sobre un espacio tridimensional reconstruido computacionalmente por algoritmos estándar a partir de los múltiples cortes obtenidos mediante estudios de resonancia magnética nuclear.

Las imágenes de nuestro estudio fueron proporcionadas por el Dr. Fernando Barrios, del Instituto de Neurobiología de la UNAM, en Juriquilla, Querétaro, siendo estas imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) adquiridas con un resonador magnético *General Electric Discovery MR750 de 3.0Teslas* pesadas en T1, isométricas (1mm), de 164 cortes. La población de estudio comprendió únicamente cuatro sujetos control, considerada una población de sujetos sanos por contar con un historial clínico libre de indicios de afecciones que pudiesen alterar la morfología del cerebro, se desconocen las edades exactas y género de dichos sujetos.

Todos los códigos fuente de conteo de cajas fueron programados en Matlab (versión R2008) y son completamente autoría del que presenta. Los resultados obtenidos para conteo de cajas en dos dimensiones fueron validados comparando dichos resultados con los obtenidos por la herramienta de conteo de cajas incluida en el software ImageJ versión 1.48e, resultando equivalentes.

Se decidió emplear las imágenes sin hacer uso de herramientas de normalización para imágenes cerebrales (ver apéndice 1) a favor de comparar

nuestros resultados con los más relevantes en la literatura (11) (20), los cuales fueron obtenidos sin el uso de dichas herramientas.

El enlistado de los pasos a seguir para la realización de nuestros cálculos corresponde con:

1. Segmentación de las imágenes necesarias (remoción del cráneo, meninges, tallo cerebral y cerebelo).
2. Conversión del tipo de imagen original (escala de grises) a blanco y negro empleando umbrales adecuado para aislar las superficies de interés y obtención de dichas superficies.
3. Búsqueda del intervalo de validez para la aplicación de las técnicas de conteo de cajas.
4. Aplicación del algoritmo de conteo de cajas en cualquiera de sus variantes aquí descritas.
5. Construcción de los gráficos de Richardson y obtención de las curvas de mejor ajuste por mínimos cuadrados para cada caso.

5.1 Segmentación

El primer paso antes que las imágenes en cuestión pudieran ser empleadas para los cálculos fue necesario realizar una segmentación de las zonas de interés. Así como otros autores habían reportado con anterioridad (11), resulta difícil automatizar la segmentación de la corteza cerebral debido principalmente a la dificultad para establecer un criterio que permita a un algoritmo distinguir sin error entre las meninges y la propia corteza cerebral al ser muy semejantes en su composición, además de poseer relaciones de conexión que varían entre sujetos y adquisiciones. Caso contrario es el de la

distinción entre sustancia gris y sustancia blanca, en cuya segmentación puede ser empleado un método de umbralaje con muy buenos resultados.

Dado que para nuestros propósitos es de suma importancia obtener los contornos con el menor error posible la segmentación se realizó de manera manual mediante la aplicación sucesiva de máscaras que permitieran aislar y extraer el volumen de interés imagen por imagen: Nuestra segmentación se realizó en ImageJ 1.8e, software libre desarrollado por el Instituto Nacional de Salud de EUA y valiéndonos de un mouse de alta resolución (8200dpi), un monitor LED full HD y una herramienta de magnificación de imágenes.

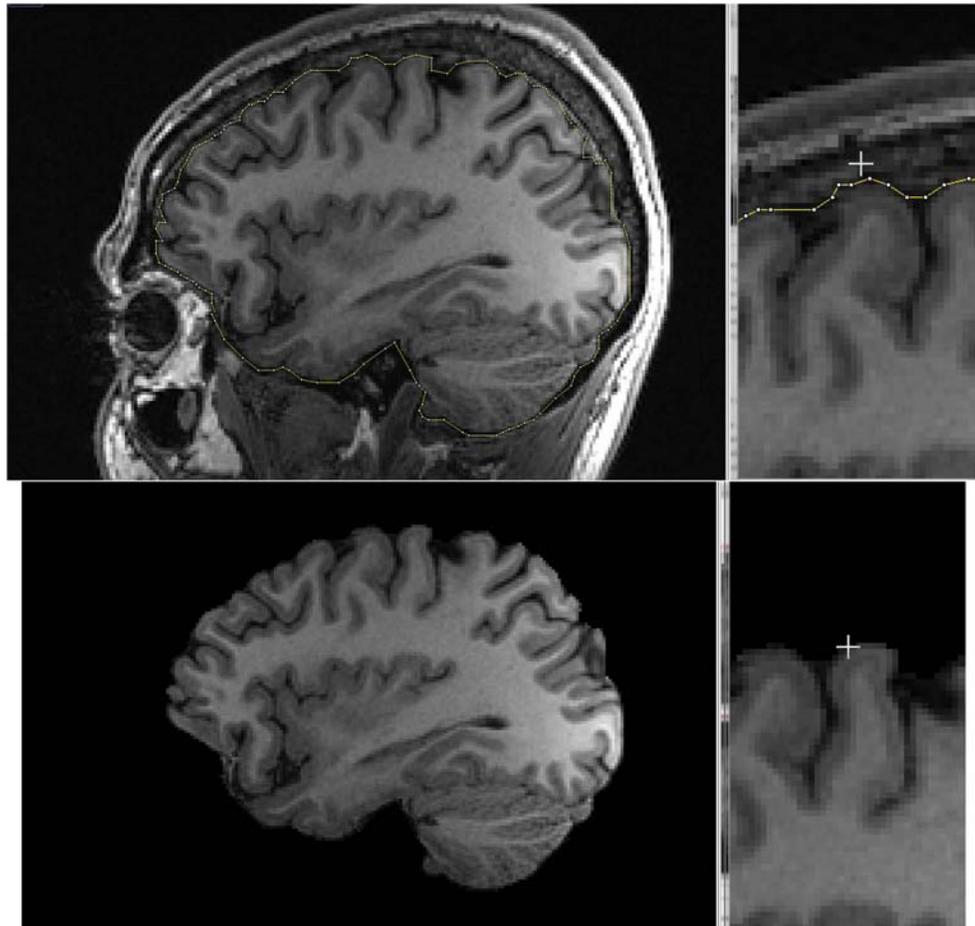


Figura 8. Ejemplo del proceso de segmentación para un corte sagital. Se muestra la colocación de la máscara con nodos y a la derecha la magnificación empleada durante dicha colocación (arriba) y el resultado de la remoción del

tejido circundante (abajo).

El primer sujeto de estudio fue segmentado imagen a imagen empleando una herramienta de tipo pincel para la creación de la máscara, el resto de los sujetos se segmentaron empleando una máscara definida por un conjunto de no menos de 120 nodos que se ajustaron para cada corte obteniendo en ambos casos resultados similares. Para cerciorarnos de lo anterior se re-segmentó al primer sujeto de estudio también con nodos y se compararon ambas muestras pixel a pixel obteniendo una coincidencia del 99%.

Aunque en la primera segmentación realizada se incluían, se realizó una segunda segmentación para remover los volúmenes correspondientes al tallo cerebral y al cerebelo, obteniendo como resultado final imágenes segmentadas como la mostrada en la figura 9

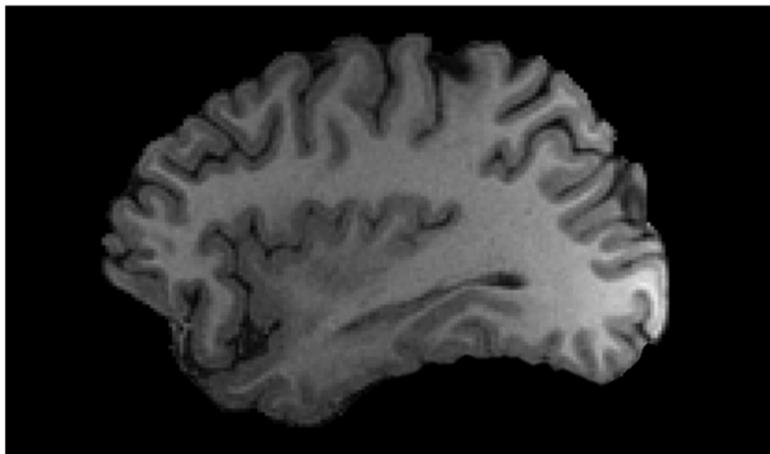


Figura 9: Segmentación final tras la remoción del cerebelo.

Finalmente para identificar la sustancia blanca se empleó el método de umbralaje para aprovechar la relativamente fácil distinción con respecto a la

sustancia gris y se aplicó el mismo criterio de manera automática a todo el cerebro.

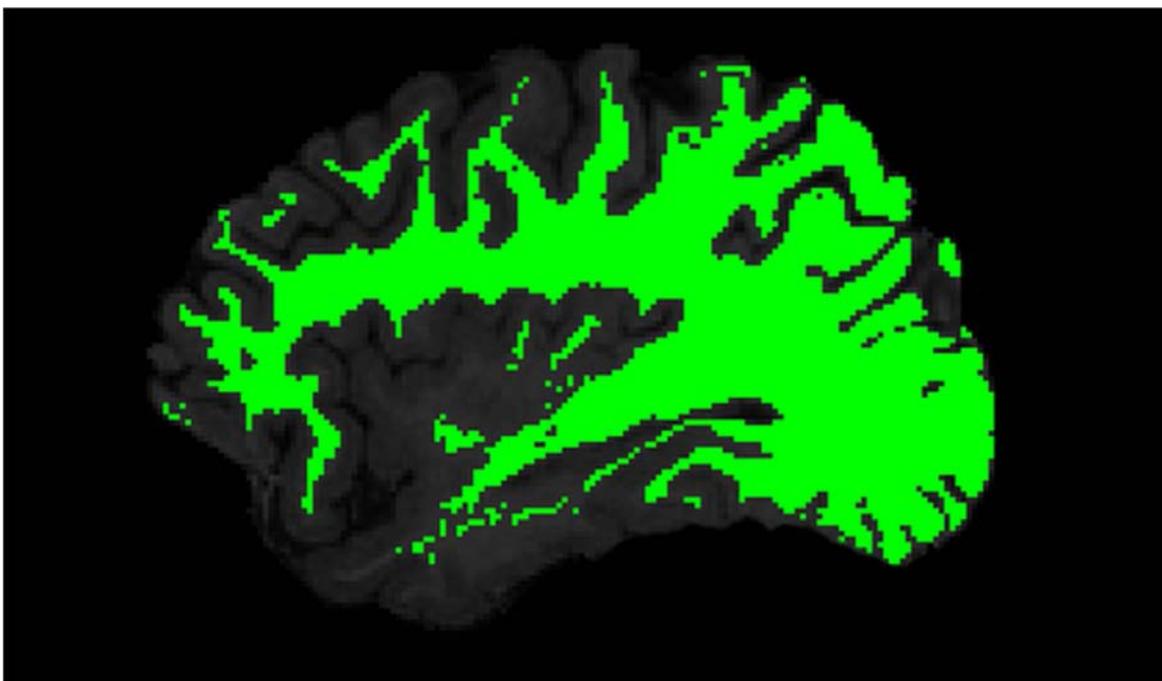


Figura10. Segmentación de la sustancia blanca mediante un método de umbralaje previa conversión de la imagen a binario.

5.2 Métodos bidimensionales

5.2.1. Estimación a partir de conteo de cajas bidimensional.

El algoritmo estándar para conteo de cajas bidimensional consiste en tomar una imagen plana binaria y subdividir la misma en un determinado número de cajas, es decir, colocar una malla sobre el objeto y hacer un conteo de todas aquellas cajas que contengan cuando menos un elemento distinto de cero en su interior. En este caso la unidad de medida fundamental es el pixel y las mallas se constituyen por grupos cuadrados de pixeles. El correspondiente gráfico de Richardson para este método correlaciona en número de cajas no-vacías con la longitud lateral (en pixeles) de cada caja.

En términos generales, los pasos a seguir para la estimación de conteo de cajas bidimensional de cualquier objeto plano son los siguientes:

1. Se convierte la imagen de resonancia (previa segmentación del objeto de interés) a formato binario.
2. Recorremos la imagen en segmentos cuadrados con un valor lateral determinado y se toman estadísticas de cuántos de estos segmentos se encuentran con cuando menos un punto distinto de cero en su interior.
3. Se reasigna un nuevo valor para la longitud lateral de la caja y se repite el paso dos hasta obtener las estadísticas de todos los valores deseados.
4. Se realiza un ajuste por mínimos cuadrados del gráfico de Richardson obtenido de los datos colectados. La pendiente de la recta obtenida corresponderá con la dimensión fraccionaria del objeto de estudio (el intervalo de validez de la fractalidad a distintas escalas de un determinado objeto debe ser evaluado manualmente)

En lo que respecta a sus aplicaciones sobre imágenes cerebrales, este método tiene la ventaja de ser natural a nuestro mecanismo de adquisición, pues aunque nuestro objeto de estudio es en sí un volumen tridimensional, nuestra adquisición consiste en un conjunto de cortes (axiales, sagitales o coronales) que se almacenan como imágenes bidimensionales y a partir de los cuales podemos reconstruir un volumen, de tal suerte que la aplicación individual del conteo de cajas a los distintos cortes cerebrales nos puede brindar un valor para la dimensión fractal de cada corte particular.

5.2.2. Dimensión fractal 3D promedio-ponderada por conteo de cajas bidimensional

En la literatura (18) se señala que la dimensión fraccionaria de la superficie de un objeto tridimensional se puede relacionar con la dimensión fraccionaria de un corte bidimensional del mismo, siempre y cuando este sea un fractal isotrópico (i.e. cuando presenta irregularidades semejantes en cualquier orientación de corte, sea coronal, axial, sagital o cualquiera otra no convencional).

Con el fin de obtener una estimación de la dimensión fractal del cerebro en su conjunto se aplicó un cálculo de conteo de cajas a cada una de las imágenes (de un total de 160 para nuestro primer cálculo) y el valor obtenido de las mismas se ponderó de acuerdo a la ecuación:

$$D^{3D} = 1 + D_{Total}^{Box2D} = 1 + \sum_i \frac{A_i^{ef}}{A_{total}^{ef}} D_i^{Box2D} \quad (Ec.6)$$

Dónde:

A_i^{ef} es el área efectiva en pixeles (el total de pixeles distintos de cero) del *i*-ésimo corte.

A_{total}^{ef} la suma de todas las áreas efectivas

D_i^{Box2D} la dimensión calculada para el *i*-ésimo corte.

De modo que la dimensión fractal de cada corte contribuye a la dimensión del objeto en su totalidad de manera proporcional al porcentaje del objeto que representa.

Se repitió este mismo procedimiento tanto sobre las imágenes tanto en el plano de adquisición (cortes axiales) como sobre cortes sagitales y coronales, obtenidos de la reconstrucción tridimensional del estudio para obtener resultados en las distintas orientaciones comunes y comprobar si el resultado obtenido es realmente independiente del plano bidimensional sobre el que se realicen los cálculos (la aplicación de un conteo de cajas bidimensional estándar sobre imágenes en distintos planos proporciona valores para la dimensión fractal significativamente diferentes si se comparan de manera aislada).

Los tres valores obtenidos para la dimensión fractal mediante la aplicación de nuestro método propuesto fueron prácticamente idénticos (con diferencias menores al 0.4%) en los tres planos anatómicos, reforzando así el argumento de isotropía fractal del cerebro.

A partir de los valores obtenidos empleando cortes sobre los tres planos se estimó por el *Dimensión fractal 3D promedio-ponderada por conteo de cajas bidimensional*, un valor para la dimensión fractal de la corteza cerebral de 2.7874 ± 0.0094 donde el valor presentado corresponde con el promedio de las dimensiones obtenidas en los tres planos estudiados sumando la unidad y la incertidumbre con la desviación estándar del mismo.



Figura11. Imágenes muestra de los tres planos sobre los que se realizó el cálculo.

5.3 Métodos tridimensionales.

5.3.1 Estimación por conteo de cajas tridimensional simple.

Los métodos de conteo de cajas tridimensionales son la extensión del método de conteo de cajas bidimensional, pasando de emplear cajas cuadradas con un largo, y ancho constituidas por píxeles al uso de cajas cúbicas con largo, alto y ancho constituidas por voxeles. Para ambos casos se contaron cajas cúbicas de 1, 2, 4, 8, 16 y 32 voxeles por lado.

Empleamos dos distintos algoritmos de conteo de cajas en 3D, divididos en dos vertientes de aproximación diferentes: *Conteo de cajas tridimensional estándar* y *Conteo de cajas tridimensional con Amalgamado de Mosaicos*. La diferencia entre estas es que la técnica de *conteo de cajas tradicional o simple* considera como cajas llenas todas aquellas cajas cúbicas que en su interior posean cuando menos un voxel con valor distinto de cero, mientras que las técnicas de *amalgamado de mosaicos* cuentan llenas aquellas cajas que tienen valores distintos de cero en más de la mitad de los voxeles que las constituyen

y cuentan o no aquellas cajas con un total de voxeles distintos de cero exactamente igual a su capacidad total de acuerdo a un determinado criterio. Los dos criterios usados para las asignaciones por amalgamado de mosaicos fueron el empleo de un número pseudoaleatorio para contar o no una caja (cuando se presentaran los casos de cajas llenas al 50%) de manera equiprobable, y el de una tabla de búsqueda que asigne siempre el mismo estado de llena o vacía a cada configuración determinada (agregando reproducibilidad al resultado).

En términos generales, el proceso de conteo de cajas con todos nuestros algoritmos se puede resumir a los siguientes pasos:

- 1. Se toma el espacio original y se introduce punto a punto dentro del espacio de tamaño inmediatamente superior más cercano a una potencia de 2.*
- 2. Se inspecciona el espacio completo con cajas de 1, 2, 4, 8, 16 y 32 voxeles por lado y se cuentan o no como llenas las distintas cajas dependiendo de los criterios de cada variante del algoritmo aplicado.*
- 3. Se toman las estadísticas de cajas llenas en cada nivel de descripción y se realiza un ajuste por mínimos cuadrados de los valores logarítmicos de los datos obtenidos para estimar la dimensión fractal del objeto de estudio.*

5.3.2. Estimación por conteo de cajas tridimensional por Amalgamado de Mosaicos.

Las variantes de estimación *Por Amalgamado de Mosaicos*, se desarrollaron en atención al hecho de que algunos autores (33) (34) no están de acuerdo en la definición estándar al considerar que este sesga la estadística de cajas contadas al contar todas aquellas cajas que contengan cuando menos un voxel del objeto de estudio. A fin de subsanar dicho sesgo, se propone hacer un cálculo contando solo aquellas cajas que estén ocupadas a más del 50% de su capacidad (figura 12), ignorar las ocupadas en menos de un 50% (figura 13) y en caso de encontrar cajas llenas justo al 50% las discrimina de acuerdo a un criterio determinado (figura 14).

Otros autores (35) (36) (22) (23) emplean los conceptos de “*caja negra*” para denotar a las cajas llenas y “*caja gris*” para referirse a cajas parcialmente llenas, sin embargo consideran en sus cálculos cajas grises y negras indistintamente).

Llenas

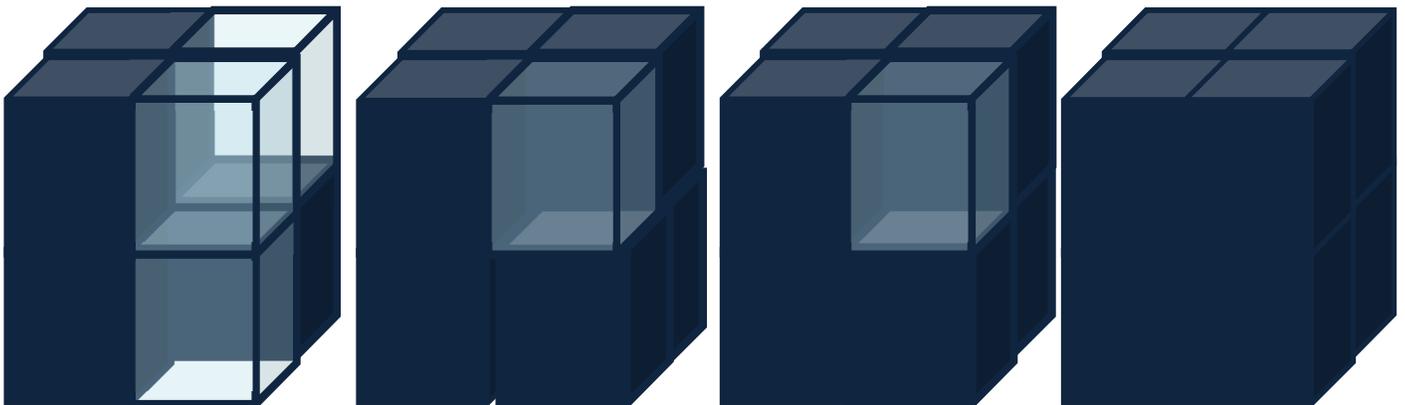


Figura12. Algunos ejemplos de cajas llenas de acuerdo al criterio de amalgamado de mosaicos en el caso de un espacio de 2x2x2 voxeles.

Vacías

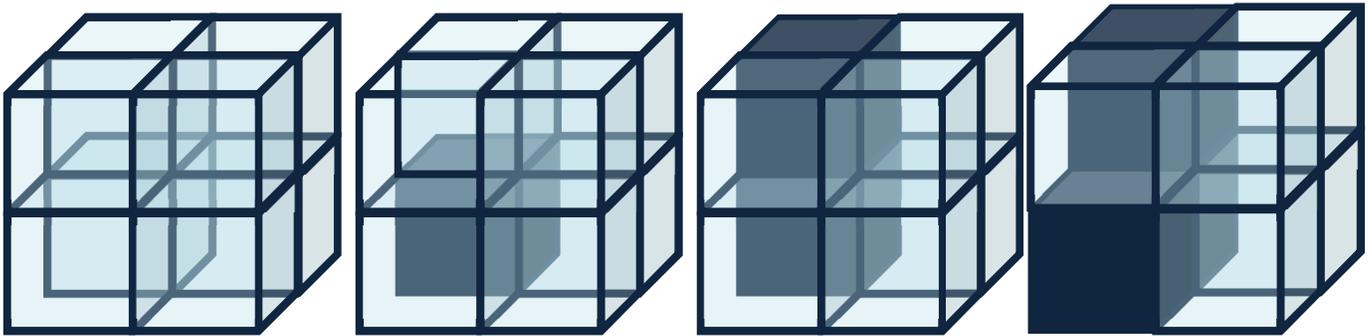


Figura13. Algunos ejemplos de cajas vacías de acuerdo al criterio de amalgamado de mosaicos en el caso de un espacio de 2x2x2 voxeles.

Por determinar

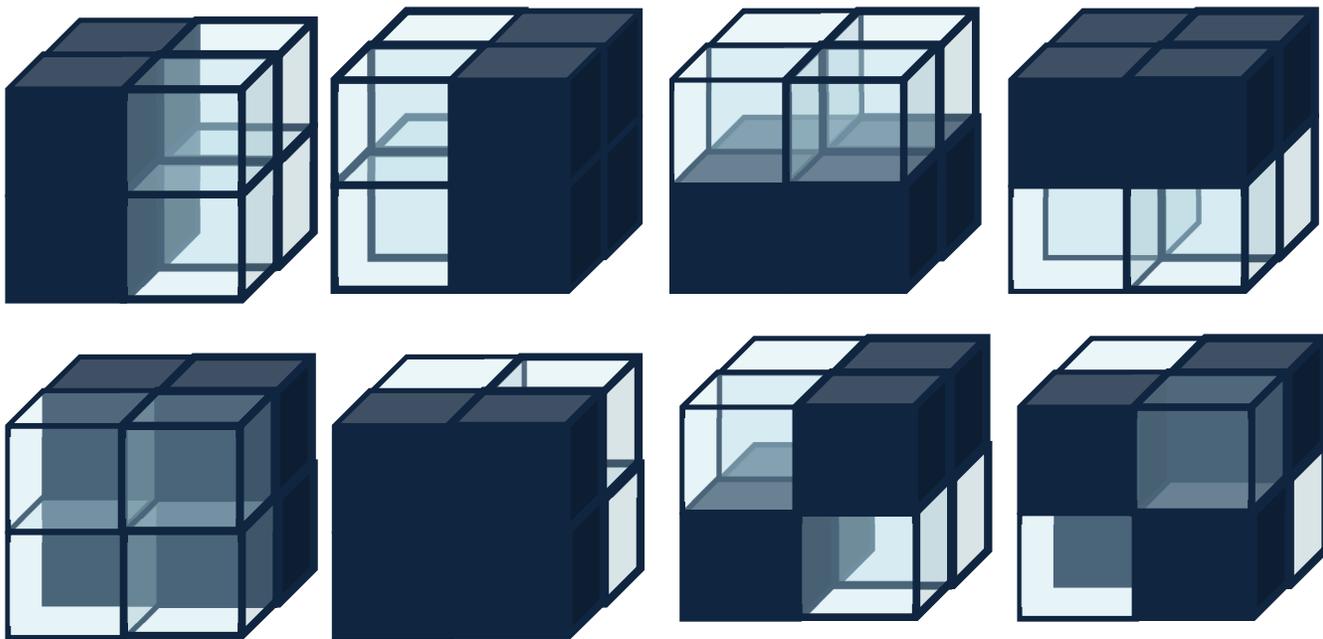


Figura14. Algunos ejemplos de cajas con valor lleno/vacío por determinar de acuerdo al criterio de amalgamado de mosaicos en el caso de un espacio de 2x2x2 voxeles.

Nuestro primer criterio para definir si contar o no las cajas con valores por determinar fue la generación de un número pseudoaleatorio que diera equiprobabilidad a asignar cada uno de los estados a la caja (para los factores de escala empleados las variaciones fueron menores al 1.2% en los resultados obtenidos para un mismo objeto luego de 50 repeticiones).

A fin de garantizar por completo la reproducibilidad de los resultados sin la variación encontrada en el método anterior se realizaron las estimaciones empleando una *tabla de búsqueda* para asignar valores a las cajas con valor por definir. Una tabla de búsqueda consiste en una matriz que contiene todos los valores posibles o válidos para un cierto proceso. La aplicación directa de una tabla de búsqueda implicaría la construcción de una matriz para cada nivel de descripción que deseemos usar, con todas las combinaciones posibles en que la mitad de los voxels estén llenos. Además de tener que realizar comparaciones punto a punto de la caja completa con dichas matrices, incrementando el tiempo de cómputo y cantidad de memoria requeridas por el proceso.

Cómo una optimización para el cálculo se empleó de manera equivalente a los casos de las cajas 50% llenas una única comparación, misma que define una determinada tabla de búsqueda sin la necesidad de hacer una comparación exhaustiva o construirla previamente.

En lugar de revisar cada una de las configuraciones posibles se comparó solo el primer voxel de cada caja y se asignó lleno o vacío dependiendo si el valor dicho voxel fue distinto de cero o igual a cero respectivamente. Bajo

dicho criterio se obtienen resultados equivalentes a haber empleado una tabla de búsqueda que, para el caso de cajas de 2 voxeles por lado correspondería con la mostrada en la tabla 1 (las tablas de búsqueda para cajas de mayor capacidad son análogas).

Llenas	z=1		z=2																													
	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1
	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0
	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1
0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0	
Vacías	z=1		z=2																													
	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0
	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1
	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0
1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	

Tabla1. Tabla de búsqueda empleada. Se muestran los arreglos de las cajas con volumen de 2x2x2 voxeles en sus dos planos (z=1 y z=2).

5.4 Validación de los algoritmos empleados

Como ya se mencionó, no existe un único valor para la dimensión fraccionaria de un determinado objeto, pues este depende del método de cálculo empleado y de las particularidades de cada uno de los mismos. Incluso un mismo algoritmo de conteo de cajas puede encontrar dimensiones fraccionarias ligeramente distintas para un mismo objeto dependiendo de los tamaños de cajas empleados. En consecuencia fue necesario validar los resultados obtenidos mediante nuestros distintos métodos respecto a un objeto de referencia. El objeto elegido para dicho propósito fue el llamado “Cubo de

Sierpinski” (figura 16), el cual consiste en una extrapolación a tres dimensiones de la famosa “carpeta de sierpinski”.

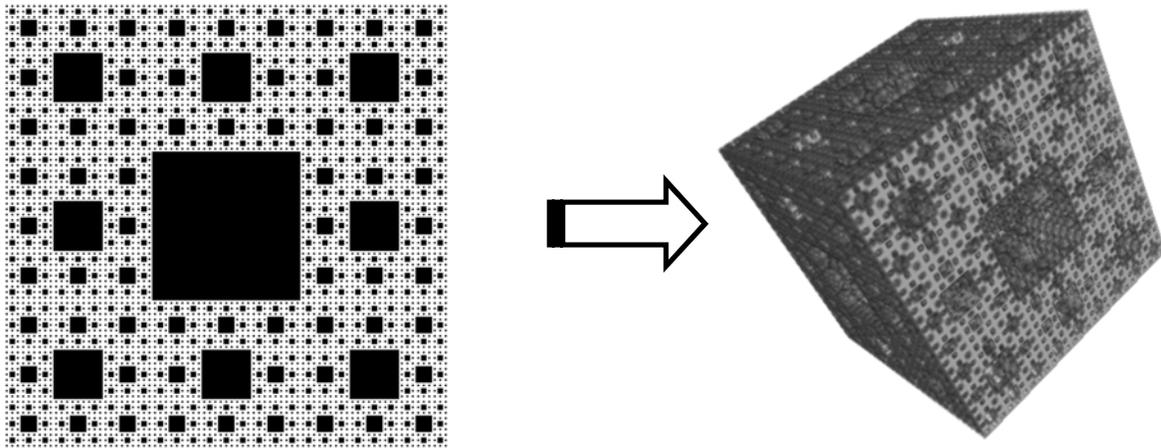


Figura16. Carpeta y cubo de Sierpinski

Este objeto se eligió por varios motivos:

- Al ser un objeto artificial su dimensión de homotecia ($\log_{20}/\log 3 \approx 2.7268$) es conocida exactamente y definida por su propio algoritmo de construcción.
- Su creación y representación computacional es sencilla pues está constituido por elementos cúbicos, evitando con ello errores por redondeo.
- Puede ser generado fácilmente a diferentes niveles de detalle, i.e. con elementos de distintos tamaños variando número de iteraciones del algoritmo de construcción.

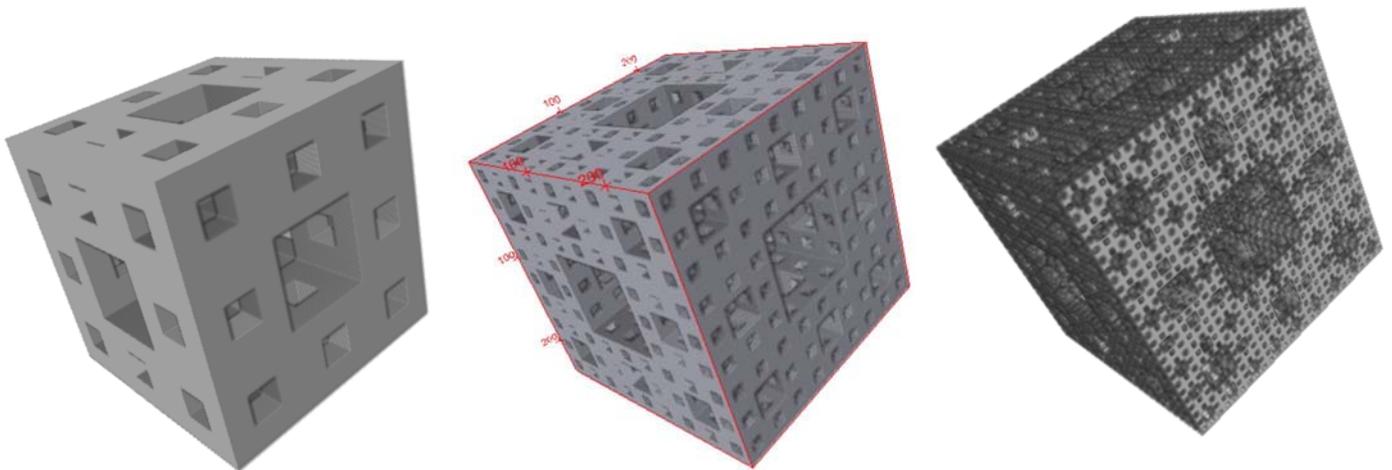


Figura17. Cubo de Sierpinski construido con tres, cuatro y cinco iteraciones (mostrados de izquierda a derecha)

El cubo fue construido con distintas resoluciones (figura 17) mediante un programa generado en Matlab8.0 en forma de una matriz cúbica y se adicionó una salida para la misma en forma de imágenes planas binarias para permitir su reconstrucción y visualización tridimensional.

Se aplicaron los métodos de conteo de cajas al objeto en distintas resoluciones, obteniendo los siguientes resultados:

Método	Tres iteraciones	Cuatro iteraciones	Cinco iteraciones
Conteo de cajas 3D simple	2.7753	2.6607	2.4979
Conteo de cajas 3D por Amalgamado(lot)	2.8205	2.9314	3.0203
Conteo de cajas 3D por Amalgamado(rand)	2.8198	2.9312	3.0546
Promedio ponderado a partir de conteo 2D	2.8493	2.7442	2.6186

Tabla 2. Resultados obtenidos de las dimensiones fractales para el cubo de Sierpinski construido con tres, cuatro y cinco iteraciones por cada uno de los métodos empleados.

Como podemos ver en la tabla 2, de entre los algoritmos tridimensionales el algoritmo estándar es el que entrega un valor más cercano al de la dimensión de homotecia (2.7268) para los cubos en sus tres niveles de detalle con la desventaja de que se subestima la dimensión fractal del objeto conforme se incrementan las iteraciones. Las estimaciones por amalgamado tienden a sobre estimar la dimensión fractal del objeto conforme aumenta su complejidad y las discrepancias en los resultados obtenidos por los dos criterios de amalgamado son mínimas.

De la misma tabla observamos que el valor obtenido de conteo de cajas bidimensionales por promedio ponderado es el más cercano al valor de la dimensión de homotecia en las tres escalas de detalle y posee una desviación estándar menor a la del método tridimensional y muy similar a la de los métodos por amalgamado.

Los resultados obtenidos tomando promedios sobre los valores de dimensión fraccionaria de las tres construcciones del cubo de Sierpinski por cada uno de los métodos empleados se muestran en la figura 18.

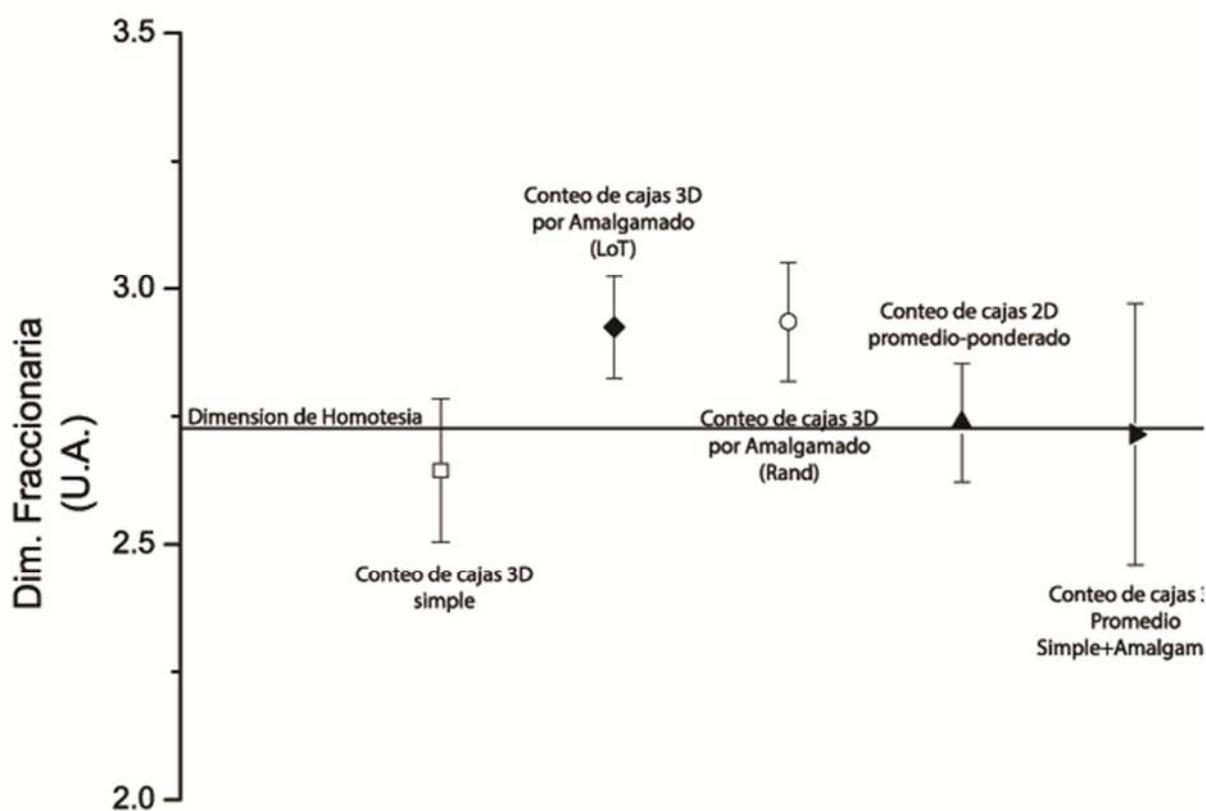


Figura 18: Dimensiones obtenidas por los distintos métodos empleados para el cubo de Sierpinski. Los puntos representan el valor promedio obtenido para los tres niveles de detalle empleados y las barras de incertidumbre sus respectivas desviaciones estándar.

6. Resultados

Los resultados obtenidos para la dimensión fractal de corteza cerebral e interfaz sustancia gris-blanca se muestran a continuación:

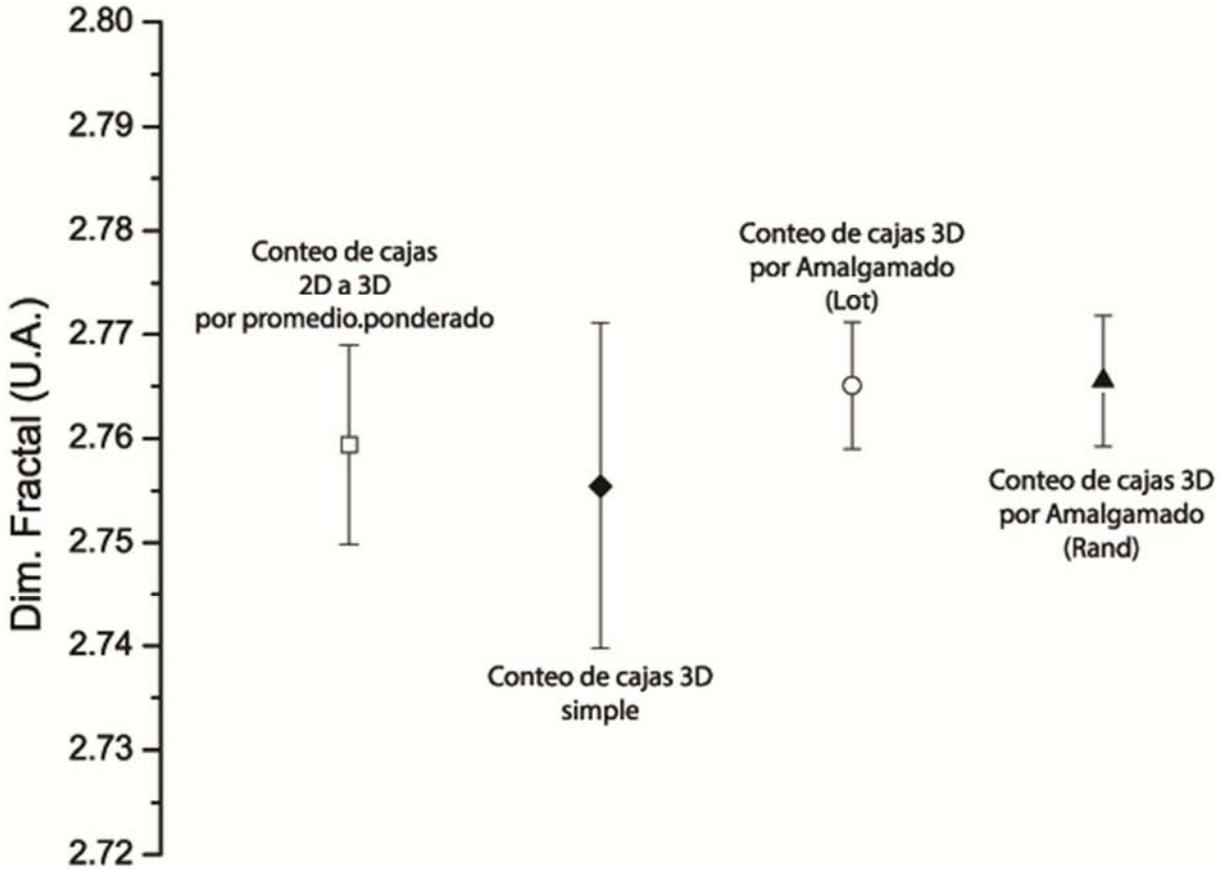


Figura 19: Resultados obtenidos para la corteza cerebral con los distintos métodos empleados

Técnica empleada	Dimensión fractal
Conteo de cajas 2D a 3D	2.7594 ± 0.0096
Conteo de cajas 3D simple	2.7554 ± 0.0157
Conteo de cajas 3D por Amalgamado (LoT)	2.7651 ± 0.0061
Conteo de cajas 3D por Amalgamado (rand)	2.7655 ± 0.0063

Tabla 3: Resultados obtenidos para la corteza cerebral con los distintos métodos empleados

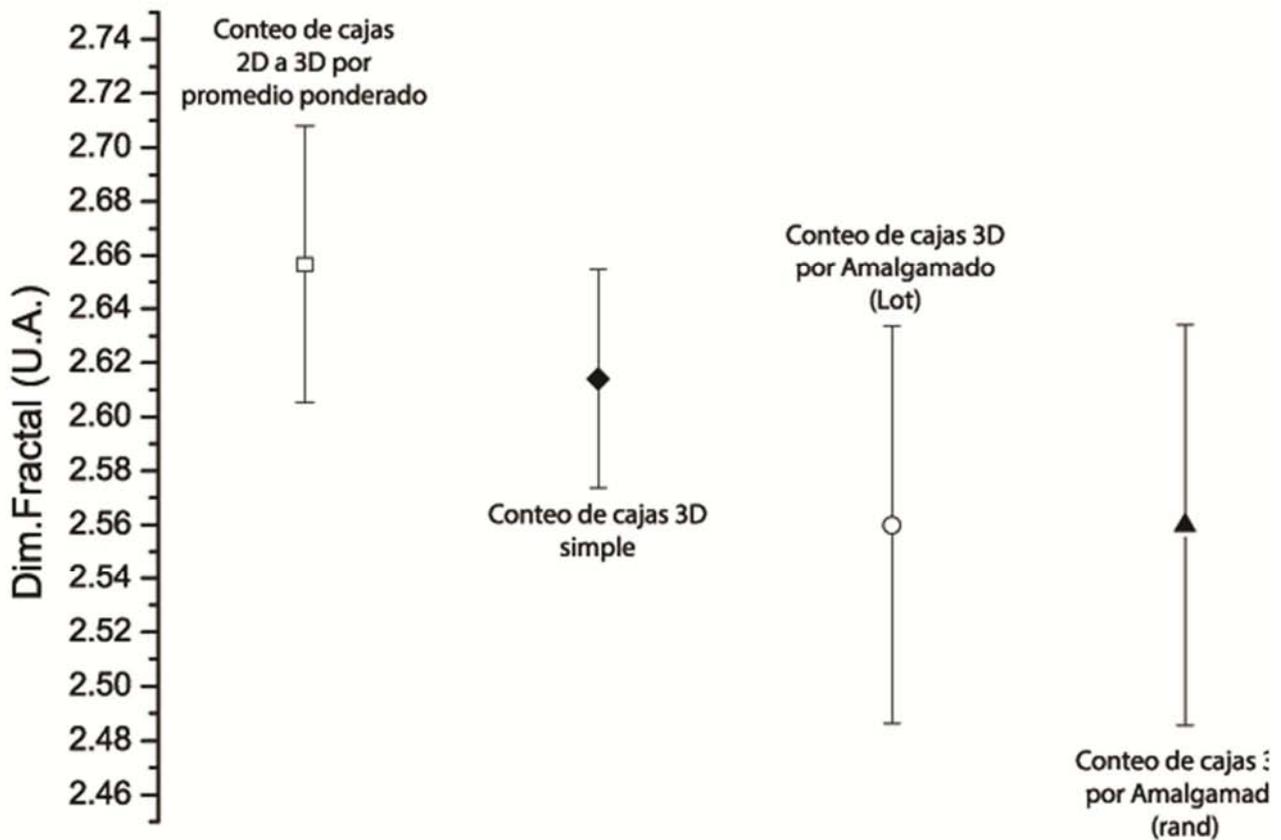


Figura 20: Resultados obtenidos para la interfaz entre sustancia gris y blanca con los distintos métodos empleados

Técnica empleada	Dimensión fractal
Conteo de cajas 2D a 3D	2.6566 ± 0.0514
Conteo de cajas 3D simple	2.6141 ± 0.0403
Conteo de cajas 3D por Amalgamado (LoT)	2.5600 ± 0.0738
Conteo de cajas 3D por Amalgamado (rand)	2.5598 ± 0.0743

Tabla 4: Resultados obtenidos para la interfaz entre sustancia gris y blanca con los distintos métodos empleados

7. Conclusiones

La caracterización de objetos mediante el cálculo de sus dimensiones fraccionarias nos ofrece una excelente alternativa para clasificar objetos irregulares, sin embargo resulta importante notar la alta sensibilidad de los métodos de conteo de cajas con respecto a los intervalos de descripción empleados como los tamaños de las cajas elegidos y ante la resolución de nuestras muestras.

La validación de los métodos de conteo de cajas empleados con respecto al cubo de Sierpinski mostró una importante dependencia con el nivel de detalle de construcción del mismo, lo que nos sugiere la necesidad de realizar pruebas más extensas con este y otros objetos de dimensión conocida a distintos niveles de detalle para poder elegir el más adecuado al objeto de estudio.

Nuestros valores obtenidos para la dimensión fractal de la corteza cerebral coinciden dentro de sus incertidumbres por el valor de 2.80 ± 0.07 obtenido por Valerig (21) mediante transformada rápida de Fourier. Ocurriendo lo mismo con respecto al reportado por Cook (11) de 2.45 ± 0.06 para la interfaz entre sustancia gris y blanca.

Llama la atención que los valores obtenidos por el método de *dimensión fractal 3D promedio-ponderada por conteo de cajas bidimensional* coincidan en sus incertidumbres con los métodos tridimensionales presentados en este trabajo y con los reportados en la literatura, reforzando la hipótesis de la corteza cerebral como un fractal isotrópico y ofreciendo una técnica de cálculo económica en cuanto a los tiempos y recursos de cómputo requeridos para la

estimación de la dimensión fractal de un objeto tridimensional en comparación con las técnicas directamente tridimensionales.

Queda como trabajo a futuro la aplicación de las técnicas de conteo de cajas tridimensionales sobre poblaciones distintas (tanto de control cómo de cierta condición de interés) que hayan sido segmentadas y procesadas mediante las técnicas estándar de normalización por morfometría basada en voxels como una medida adicional para su caracterización y se propone también el emplear un cociente entre los valores de dimensión fractal de corteza e interfaz sustancia gris-blanca para caracterizar la progresión de ciertas condiciones de interés en vista de las pruebas reportadas en la literatura (22) de que distintos padecimientos como el Alzheimer o la esclerosis múltiple afectan mayormente una de las dos interfaces estudiadas.

APENDICE 1: Procesamiento de imágenes cerebrales y dimensión fraccionaria.

La comunidad médica y otros estudiosos de las neurociencias han convenido en la conveniencia de realizar una normalización de las imágenes cerebrales de los distintos sujetos de estudio en un espacio anatómico común mediante la implementación de un campo de deformación.

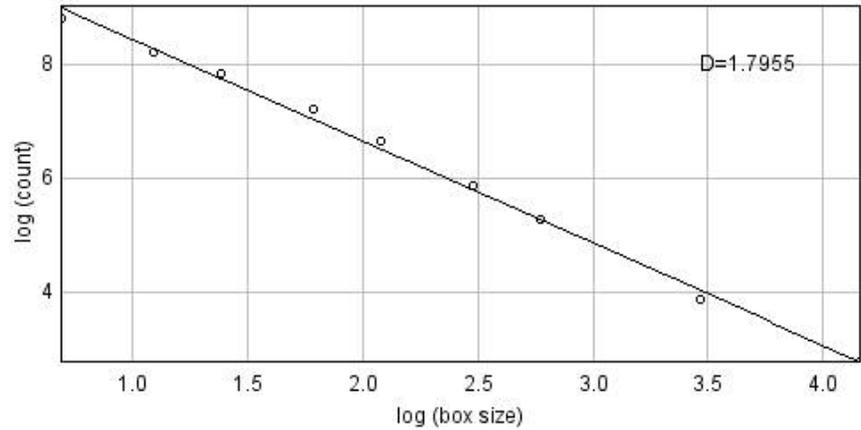
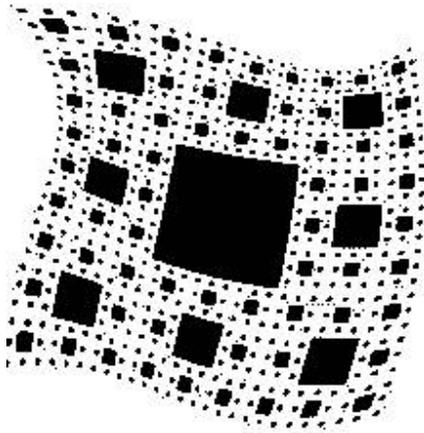
Estas técnicas permiten realizar segmentaciones de manera semiautomática de las distintas estructuras cerebrales empleando mapas de probabilidad de tejidos y hacen posible la comparación entre grupos de estudio, al remover la dependencia del volumen cerebral con el sexo y/o edad de las muestras.

La explicación a fondo de estas técnicas excede los objetivos de este trabajo. Sin embargo su existencia y gran aceptación por la comunidad científica nos llevan a preguntarnos cuan compatibles son nuestros resultados con los que se obtendrían a partir de las imágenes de cerebros normados.

La aplicación de las técnicas para la estimación de la dimensión fraccionaria presentadas en este trabajo no está a discusión, pues son claramente compatibles dada su independencia de la forma particular del objeto de estudio. Sin embargo los resultados numéricos obtenidos para la dimensión fraccionaria de estructuras cerebrales de un mismo sujeto se esperarían fueran distintos para los cálculos realizados sobre las imágenes originales en comparación con los realizados sobre imágenes normadas, simplemente por el hecho de que morfológicamente se trataría de objetos distintos.

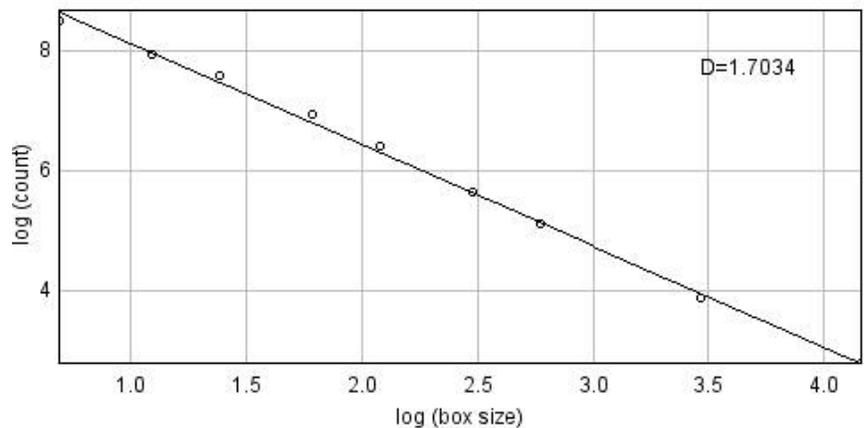
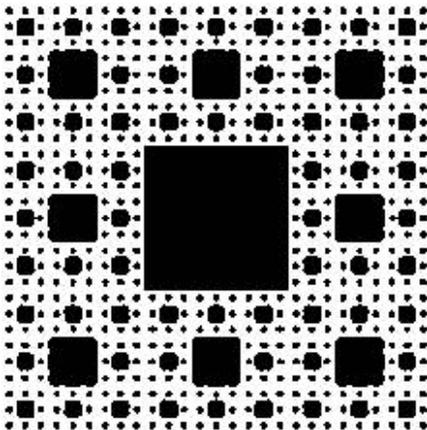
Aunque en esta tesis no se incluyeron imágenes normalizadas ni segmentadas mediante estas técnicas se decidió incluir un ejemplo para ilustrar la diferencia en los resultados que podríamos esperar:

La figura 21 ilustra un objeto **a** no ideal que nos recuerda a la carpeta de Sierpinski. La estimación de su dimensión fraccionaria por conteo de cajas bidimensional (cuyo grafico de Richardson se muestra en la figura 22) es de $D_{\text{box}}=1.7955$.



Figuras 21 y 22: Objeto **a** y su gráfico de Richardson

El objeto **a** podría ser *normalizado* para obtener un nuevo objeto mediante la aplicación de un campo de deformación, obteniendo entonces un nuevo objeto **b** (figura 23). Aplicando exactamente el mismo algoritmo de conteo de cajas al objeto **b**, obtenemos una dimensión fraccionaria de $D_{\text{box}}=1.7034$. La diferencia en la dimensión fraccionaria de los objetos **a** y **b** es de poco más del 5% de uno respecto al otro únicamente por efecto del campo de deformación aplicado.



Figuras 23 y 24: Objeto **b** y su gráfico de Richardson

8. Bibliografía

1. Goldberger A. L., Amaral L. A., Hausdorff J. M., Ivanov P. C., Peng C. K., Stanley H. E. ***Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging***. E.U.A., Proc. Natl. Acad. Sci. 2002, Suppl. 1, pp.2466–2472.
2. Perkiomaki J. S., Makikallio T. H., Huikuri H. V. ***Fractal and complexity measures of heart rate variability***. E.U.A., PubMed 2005, Clin. Exp. Hypertens, Vol. 27, pp. 149–158.
3. Masters BR. ***Fractal analysis of the vascular tree in the human retina***. Inglaterra, Annu Rev Biomed 2004. Vol. 6, pp. 427-452
4. Mandelbrot B.B. **The fractal geometry of nature**. E.U.A., W.H. Freeman and company 1982.
5. Porter, R., S. Ghosh, Lange G. D., & Smith T. G. ***A fractal analysis of pyramidal neurons in mammalian motor cortex***. E.U.A., Neurosci. Lett 1991. Vol. 130, pp.112-116.
6. Smith T.G., Marks W.B., Lange G.D., Sheriff W.H., Neale E.A. ***A fractal analysis of cell images***. E.U.A., J Neurosci Methods 1989. Vol. 27, pp. 173-180.
7. Takeda T., Ishikawa A., Ohtomo K., Kobayashi Y., Matsuoka T. **Fractal dimension of dendritic tree of cerebellar Purkinje cell during ontoand phylogenetic development**. E.U.A., Neurosci Res 1992. Vol. 13, pp. 19-31.
8. Blanton, R., Levitt, J., Thompson, P., Narr, K., Capetillo-Cunliffe, L.,Nobel, A., Singerman, J., McCracken, J., Toga, A. ***Mapping cortical asymetry and complexity patterns in normal children*** E.U.A. Psychiatr. Res. 2001. Neuroimaging Sect. Vol. 107, pp. 29-43.
9. Pereira, D., C. Zambrano, and M. Martin-Landrove. ***Evaluation of malignancy in tumors of the central nervous system using fractal dimension***. Inglaterra, Eng. Med. Biol. Soc. 2000. 22nd Annu. Intl. Conference of the IEEE Vol. 3, pp. 1775-1778.
10. Bullmore E, Brammer M, Harvey I, Persaud R, Murray R, Ron M. ***Fractal analysis of the boundary between white matter and cerebral cortex in magnetic resonance images: a controlled study of***

- schizophrenic and manic-depressive patients*. E.U.A., Psychol Med 1994. Vol. 24, pp. 771-781.
11. S. L. Free¹, S. M. Sisodiya¹, M. J. Cook, D. R. Fish¹ and S. D. Shorvon. *Three-Dimensional Fractal Analysis of the White Matter Surface from Magnetic Resonance Images of the Human Brain*. E.U.A., Cerebral Cortex 1996. Vol. 6, pp. 830-836.
 12. Thompson, P., Schwartz, C., Lin, R., Khan, A., Toga, W. *Threedimensional statistical analysis of sulcal variability in the human brain*. E.U.A., J. Neurosci. 1996. Vol. 16, pp. 4261–4274.
 13. Rybaczuk, M., & A. Kedzia. *Fractal analysis of adults cerebellum surface NMR observations*. Rep. Checa, Folia Morphol 1996. Vol. 55, pp. 431–433.
 14. Kedzia, A., M. Rybaczuk, and R. Andrzejak. *Fractal dimensions of human brain cortex vessels during the fetal period*. E.U.A., Med. Sci. Monit 2002. Vol. 8, pp. 46-51.
 15. Jing Z. L., Lu D. Zhang Y. & Guang H. *Fractal Dimension in Human Cerebellum Measured by Magnetic Resonance Imaging*. E.U.A., Biophysical Journal 2003. Vol 85, pp. 4041-4046.
 16. Cook M.J., Free S.L., Manford M.R.A., Fish D.R., Shorvon S.D., Straughan K. & Stevens J.M. *Fractal description of normal and abnormal cerebral cortex*. Berlin. Proc SMRM 1992. p. 808.
 17. Hofman, M. *The fractal geometry of convoluted brains*. Alemania, J. Hirnforschung 1991. Vol. 32, p. 103.
 18. Majumdar S. & Prasad R.R. *The fractal dimension of cerebral surfaces using magnetic resonance images*. E.U.A., Comput Phys 1988. Vol. 6, pp. 69-73.
 19. Chuang K.S., Valentino D.J. & Huang H.K. *Measurement of fractal dimension using 3D technique*. E.U.A., Proc SPIE Image Process 1991. Vol. 1445, pp. 341-347.
 20. Iftekharruddin K. M., Wei J. & Marsh R. *Fractal analysis of tumor in brain MR images*. E.U.A., Machine Vision and Applications 2003. Vol 13, Issue 5-6, pp. 352-362.
 21. Valerij G. K., Klaus R. Hann P. A. & Dorothee P. A. *Is the brain cortex a fractal?*. E.U.A., NeuroImage 2003. Vol. 20, pp. 1765-1774.

22. Esteban F.J., Sepulcre J., Ruiz de Miras J., Navas J., Vélez de Mendizabal N., Goñi J., Quesada J. M., Bejarano B. & Villoslada P. ***Fractal dimension analysis of grey matter in multiple sclerosis.*** E.U.A., Journal of the Neurological Sciences 2009. Vol. 282, Cap. 3, pp. 67-71.
23. Esteban F.J., Villoslada P., Ruiz de Miras J., Vélez de Mendizabal N., Navas J., Goñi J. & Sepulcre J. ***Fractal dimension changes in the grey matter of the normal aging brain and in Alzheimer disease.*** España, 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. 2010.
24. Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, Johnson SC, Anderson CV, Burnett BM, Parker N, Kurth S & Horn SD. ***Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life.*** E.U.A., Am J Neuroradiol 1995. Vol. 16, pp.241-251.
25. Filipek PA, Richelme C, Kennedy DN & Caviness VS Jr. ***The young adult human brain, an MRI-based morphometric analysis.*** E.U.A., Cerebral Cortex 1994. Vol 4, pp. 344-360.
26. Sisodiya SM, Free SL, Fish DR & Shorvon SD. ***MRI-based surface area estimates in the normal adult human brain: evidence for structural organization.*** E.U.A., J Anat 1996. Vol 188, pp. 425-438.
27. Mandelbrot B.B. ***How Long Is the Coast of Britain? Statistical Self-Similarity and Fractional Dimension.*** E.U.A., Science, New Series 1967. Vol 156, pp. 636-638.
28. Richardson L.F. ***The Problem of Continuity.*** E.U.A., General Systems Yearbook 6 notes 1961. pp. 139-187.
29. Falconer K. ***Fractal Geometry. Mathematical Foundations and Applications.*** E.U.A., John Wiley and Sons 1990. Caps. 1-5.
30. Herculano-Houzel S. & Lent R. ***Isotropic fractionator: a simple, rapid method for the quantification of total cell and neuron numbers in the brain.*** E.U.A., J. Neurosci. 2005. Vol 25, pp. 2518-2521.
31. Cosgrove KP, Mazure CM & Staley JK. ***Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry.*** E.U.A., Biol Psychiat 2007. pp. 847-855.

32. Bushberg J. T., Seibert J. A., Leidholdt E. M., Boone J. M. *The Essential Physics of Medical Imaging*. E.U.A., Williams & Wilkins 2002, Segunda edición. cap. 14-15, pp. 373-465.
33. Kaye B. H. *Sequential mosaic amalgamation as a strategy for evaluating fractal dimensions of a fineparticle profile*. Canada, Institute of Fineparticle Research, Laurentian University 1978 Report 21.
34. Russ John C. *Automatic editing of binary images for feature isolation and measurement*. E.U.A., Microbeam Analysis 1986.
35. J. Jiménez, J. Ruiz de Miras. **Box-counting algorithm on GPU and multi-core CPU: an OpenCL cross-platform study**. E.U.A., The Journal of Supercomputing 2013, Vol. 65, 1327-1352.
36. J. Ruiz De Miras, J. Navas, P. Villoslada, and F.J. Esteban. **UJA-3DFD: A Program to Compute the 3D Fractal Dimension from MRI Data**. E.U.A., Computers Methods and Programs in Biomedicine 2011. Vol. 104, 452-460.