



UNIVERSIDAD DE DEUSTO

TEORÍA DE GRAFOS EN LA
CARACTERIZACIÓN DE PATOLOGÍAS
CEREBRALES SOBRE IMÁGENES DE
RESONANCIA MAGNÉTICA

Tesis doctoral presentada por Fernando Jorge Hernández
dentro del Programa de Doctorado en Ingeniería Informática y Telecomunicación

Dirigida por Dra. Begoña García-Zapirain Soto



UNIVERSIDAD DE DEUSTO

TEORÍA DE GRAFOS EN LA CARACTERIZACIÓN DE PATOLOGÍAS CEREBRALES SOBRE IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Tesis doctoral presentada por Fernando Jorge Hernández
dentro del Programa de Doctorado en Ingeniería Informática y Telecomunicación

Dirigida por Dra. Begoña García-Zapirain Soto

El doctorando

La directora

Bilbao, Febrero de 2016

Teoría de Grafos en la caracterización de patologías cerebrales sobre imágenes de resonancia magnética

Autor: Fernando Jorge Hernández

Directora: Begoña García-Zapirain Soto

Texto impreso en Bilbao

Primera edición, Febrero de 2016

Resumen

En la detección de patologías cerebrales o análisis de la conectividad del cerebro, se ha extendido el uso de teoría de grafos a partir de imágenes de resonancia magnética. La teoría de grafos permite un nuevo método de representación y extracción de parámetros para la ayuda al diagnóstico de los profesionales. En la realización de esta tesis, se ha hecho uso de una base de datos de 54 pacientes donde se encuentran diferentes grupos de sujetos. Un grupo de controles, un grupo de pacientes con migraña esporádica, y un último grupo de pacientes con migraña crónica y abuso de medicamentos.

Algunos de los métodos utilizados mediante teoría de grafos en imágenes de resonancia magnética no se encuentran contrastados, por lo que en ocasiones sufren de errores que pueden ocasionar resultados inválidos.

Para ello, se ha diseñado una investigación que se centra en primer lugar en un análisis completo de teoría de grafos para el conjunto total de pacientes. En segundo lugar, se ha realizado un análisis de la confiabilidad de las propiedades de los grafos, obteniendo su robustez y rigurosidad. Por último, se han generado dos nuevos estudios de teoría de grafos a partir de la aplicación de un nuevo método. Estos estudios han sido realizados mediante la unión de los análisis convencionales y los nuevos parámetros obtenidos a partir de las fibras y tractografía del cerebro.

Finalmente, para su validación, se han utilizado diversos clasificadores y algoritmos de reducción de características con la finalidad de realizar una comparativa entre los porcentajes de clasificación de los estudios realizados, obteniendo un resultado positivo para todos ellos. Estos

resultados proporcionan además, un conjunto de parámetros validados para la ayuda al diagnóstico por parte del profesional médico.

Índice general

Índice de Figuras	ix
Índice de Tablas	xv
1 Introducción	1
1.1 Justificación de la investigación	2
1.2 Hipótesis	4
1.3 Objetivos	4
1.4 Metodología de la investigación	5
1.5 Estructura del documento	6
2 Estudio del estado del arte	9
2.1 Conceptos y definiciones	9
2.1.1 El cerebro y la resonancia magnética	10
2.1.2 Teoría de grafos	10
2.1.3 Diffusion Tensor Imaging (DTI)	11
2.1.4 Aprendizaje automático	11
2.2 Antecedentes médicos	12
2.2.1 Resonancia magnética funcional	12
2.2.2 Conectividad estructural VS Conectividad funcional	13
2.2.2.1 Definición	13
2.2.2.2 Acción - reacción	14
2.2.2.3 Estado de reposo	15
2.2.3 Métodos de post-procesado	16

ÍNDICE GENERAL

2.2.3.1	Con modelo	16
2.2.3.2	Sin modelo	17
2.2.3.3	Software	18
2.2.4	Paradigmas	20
2.2.4.1	Clasificación	20
2.2.4.2	Software para Paradigmas	21
2.3	Antecedentes técnicos	21
2.3.1	Teoría de grafos	22
2.3.2	Aprendizaje automático	27
2.3.2.1	Aprendizaje supervisado	29
2.3.2.2	Aprendizaje no supervisado	33
2.3.3	Aprendizaje	34
2.4	Revisión de investigaciones	35
2.4.1	Teoría de grafos	35
2.4.2	Aprendizaje automático	43
2.4.2.1	Estudios de clasificación	44
2.4.2.2	Clasificación particular	48
2.4.2.3	Conclusiones aprendizaje automático	49
2.5	Sumario	51
3	Base de datos	53
3.1	Población de referencia	54
3.2	Criterios de selección	54
3.3	Tamaño muestral	56
3.4	Método	56
3.4.1	Evaluación Neurológica	56
3.4.2	Exploración Neuropsicológica	56
3.4.3	Exploración con fMRI	59
3.5	Bases de datos auxiliares	60
3.6	Cluster I2Basque	61
3.6.1	Recursos	61
3.7	Sumario	62

4	Diseño	63
4.1	Diseño de alto nivel	63
4.1.1	Teoría de grafos (A)	65
4.1.2	Análisis de confiabilidad (B)	66
4.1.3	Formulación del umbral (C)	67
4.1.4	DTI en Teoría de grafos (D)	68
4.1.5	Aprendizaje automático y análisis (E)	69
4.2	Diseño de bajo nivel	70
4.2.1	Teoría de grafos (A)	70
4.2.1.1	Pre-procesado (A1)	71
4.2.1.2	Definición de nodos (A2)	77
4.2.1.3	Template (A3)	82
4.2.1.4	Procesamiento (A4)	83
4.2.1.5	Matrices y grafos (A5)	84
4.2.1.6	Propiedades de red (A6)	85
4.2.1.7	Análisis estadístico (A7)	90
4.2.1.8	Propiedades de nodo (A8)	92
4.2.2	Análisis de confiabilidad (B)	93
4.2.2.1	Definición de métodos (B1)	95
4.2.2.2	Definición de nodos (B2)	96
4.2.2.3	Procesamiento (B3)	99
4.2.2.4	Calcular ICC (B4)	100
4.2.3	Formulación del umbral (C)	102
4.2.3.1	Definición de métodos (C1)	104
4.2.3.2	Comparativa y análisis (C2)	106
4.2.4	DTI en Teoría de grafos (D)	107
4.2.4.1	Pre-procesado DTI (D1)	110
4.2.4.2	Procesado DTI (D2)	110
4.2.4.3	Conjunción de matrices de Reposo y DTI (D3)	111
4.2.5	Aprendizaje automático y análisis (E)	112
4.2.5.1	Aprendizaje automático (E1)	113
4.3	Sumario	114

ÍNDICE GENERAL

5	Resultados	115
5.1	Definición del experimento	115
5.2	Evaluación de los resultados	116
5.2.1	Teoría de grafos (A)	116
5.2.1.1	Pre-procesado	116
5.2.1.2	Umbral	118
5.2.1.3	Propiedades de red	119
5.2.1.4	Análisis estadístico I	125
5.2.1.5	Propiedades de nodo	130
5.2.1.6	Análisis estadístico II	132
5.2.2	Análisis de confiabilidad (B)	137
5.2.2.1	Pre-procesado	137
5.2.2.2	Umbral	140
5.2.2.3	Propiedades de red	141
5.2.2.4	Análisis de las propiedades	147
5.2.3	Formulación del umbral (C)	150
5.2.3.1	Pre-procesado y procesado	150
5.2.3.2	Comparativa y análisis	151
5.2.3.3	Sumario del análisis	160
5.2.4	DTI en Teoría de grafos (D)	161
5.2.4.1	Propiedades de red	162
5.2.4.2	Análisis estadístico	166
5.2.4.3	Conjunción de matrices Resting y DTI	168
5.2.5	Aprendizaje automático y análisis (E)	170
5.3	Sumario	173
6	Conclusiones	175
6.1	Conclusiones técnicas	178
6.2	Conclusiones médicas	178
6.3	Impacto científico	178
6.3.1	Artículos en revistas científicas	179
6.3.2	Capítulos de libros	180
6.3.3	Proyectos relacionados	180

ÍNDICE GENERAL

6.4	Lineas futuras	181
	Bibliografía	183

Índice de Figuras

2.1	Diferencias entre acción y reposo	14
2.2	Ejemplo de paradigma	20
2.3	Representación del proceso para la realización del grafo	22
2.4	Métodos de aprendizaje	28
2.5	Ejemplo de k-nearest neighbor	31
2.6	Resumen métodos aprendizaje automático supervisado	32
2.7	Ejemplo k-medias, muestras aleatorias	33
2.8	Ejemplo k-medias, grupos realizados	33
2.9	Resumen métodos aprendizaje automático no supervisado	34
2.10	Clasificación de artículos analizados	36
3.1	Población de referencia a la muestra.	54
4.1	Diseño de alto nivel	64
4.2	Diseño de alto nivel - Teoría de grafos	65
4.3	Diseño de alto nivel - Análisis de confiabilidad	66
4.4	Diseño de alto nivel - Formulación del umbral	67
4.5	Diseño de alto nivel - DTI en Teoría de grafos	68
4.6	Diseño de alto nivel - Aprendizaje automático y análisis	69
4.7	Fase 1: Teoría de grafos. Diseño de bajo nivel	70
4.8	Diagrama detallado de la etapa de pre-procesado (A1)	72
4.9	Imagen Estructural T1	73
4.10	Imagen Estructural T1 recortada	73
4.11	Cerebro extraído de la imagen	74

ÍNDICE DE FIGURAS

4.12 Ejemplo estimación MCFLIRT	74
4.13 Ejemplo de normalización de intensidad	76
4.14 Ejemplo de registro de imagen	76
4.15 Transformación a espacio MNI y mind-space	78
4.16 Representación del atlas AAL	78
4.17 Ejemplo de área mal aplicada sobre imagen	80
4.18 Diagrama de definición de nodos (A2)	81
4.19 Diagrama para la creación de un template (A3)	83
4.20 Diferencia entre grafos con pesos y grafos binarios.	84
4.21 Procesamiento de las imágenes fMRI	85
4.22 Diagrama de propiedades de red (A6)	87
4.23 A. Grafo original sin aplicar umbral. B. Grafo con umbral aplicado del 30%	88
4.24 Ejemplo de grafo totalmente conectado y desconectado	89
4.25 Ejemplo de aplicación de AUC	90
4.26 Diagrama de análisis estadístico (A7)	91
4.27 Diagrama de propiedades de nodo (A8)	92
4.28 Diagrama de análisis de confiabilidad (B)	94
4.29 Diagrama de definición de métodos (B1)	95
4.30 Representación de los nodos de Dosenbach	97
4.31 Representación de los nodos de funROis	99
4.32 Ejemplo ventana deslizante para SL	100
4.33 Diagrama de cálculo de ICC (B4)	101
4.34 Fase 3. Formulación del umbral. Diseño de bajo nivel	103
4.35 Diagrama de bajo nivel. Definición de métodos	104
4.36 Diagrama de bajo nivel. Comparativa y análisis	106
4.37 Ejemplo de imagen DTI probabilística	107
4.38 Ejemplo de tractos relacionados con solo vóxel	108
4.39 Diagrama de DTI en teoría de grafos (D)	109
4.40 Diagrama de bajo nivel del pre-procesado DTI	110
4.41 Diagrama de bajo nivel del procesado DTI (D2)	111
4.42 Diagrama de bajo nivel del aprendizaje automático y análisis (E) .	113

ÍNDICE DE FIGURAS

5.1	Representación del resultado del pre-procesado	118
5.2	Representación del umbral para cada sujeto	119
5.3	Variación del grado según el umbral	120
5.4	Variación de la propiedad centralidad según el umbral	120
5.5	Variación de la propiedad agrupamiento según el umbral	121
5.6	Variación de la propiedad de agrupamiento calculado mediante una matriz binaria según el umbral	121
5.7	Variación de la propiedad de transitividad según el umbral	121
5.8	Variación de la propiedad de la fuerza según el umbral	122
5.9	Variación de la propiedad de la modularidad según el umbral	122
5.10	Variación de la propiedad modularidad calculada mediante una matriz binaria según el umbral	123
5.11	Variación de la propiedad PL según el umbral	123
5.12	Variación de la propiedad EG según el umbral	123
5.13	Variación de la propiedad EL según el umbral	124
5.14	Media de las propiedades de red.	124
5.15	Representación, en diagrama de cajas, de los 3 grupos del estudio para la propiedad de Modularidad con matrices binarias.	127
5.16	Gráfica de correlación entre el agrupamiento y score_bai_1	129
5.17	Gráfica de la correlación entre la transitividad y score_msql_1	130
5.18	Nodos más importantes del grafo respecto a la propiedad del grado.	131
5.19	Nodos más importantes del grafo respecto a la propiedad de la centralidad.	131
5.20	Nodos más importantes del grafo respecto a la propiedad del agrupamiento.	131
5.21	Nodos más importantes del grafo respecto a la propiedad del agrupamiento.	132
5.22	Diagrama de cajas para la correlación con el nodo "SFGmed.L"	133
5.23	Diagrama de cajas para la correlación con el nodo "ORBinf.R"	133
5.24	Diagrama de cajas para la correlación con el nodo "TG.R"	134
5.25	Diagrama de cajas para la correlación con el nodo "HIP.R"	135
5.26	Diagrama de cajas para la correlación con el nodo "CUN.L"	135
5.27	Diagrama de cajas para la correlación con el nodo "CUN.R"	136

ÍNDICE DE FIGURAS

5.28	Diagrama de cajas para la correlación con el nodo "LING.R" . . .	136
5.29	Representación del pre-procesado realizado para las dos sesiones de cada sujeto.	138
5.30	Umbral extraído de las imágenes obtenidas en la primera sesión. .	140
5.31	Umbral extraído de las imágenes obtenidas en la segunda sesión. .	140
5.32	Variación del grado según el umbral para cada método propuesto en cada sesión	142
5.33	Variación de la centralidad según el umbral para cada método propuesto en cada sesión	143
5.34	Variación del agrupamiento según el umbral para cada método propuesto en cada sesión	143
5.35	Variación del agrupamiento binario según el umbral para cada método propuesto en cada sesión	144
5.36	Variación de la transitividad según el umbral para cada método propuesto en cada sesión	144
5.37	Variación de la fuerza según el umbral para cada método propuesto en cada sesión	145
5.38	Variación de la modularidad según el umbral para cada método propuesto en cada sesión	145
5.39	Variación de la modularidad binaria según el umbral para cada método propuesto en cada sesión	146
5.40	Variación de la eficiencia global según el umbral para cada método propuesto en cada sesión	146
5.41	Variación de la eficiencia local según el umbral para cada método propuesto en cada sesión	147
5.42	Representación del ICC obtenido para cada uno de los métodos y características	149
5.43	Diferencia propiedades ante distintos umbrales para el método M6	152
5.44	Diferencia propiedades ante distintos umbrales para el método M7	153
5.45	Diferencia propiedades ante distintos umbrales para el método M8	153
5.46	Diferencia propiedades ante distintos umbrales para el método M9	154
5.47	Diferencia propiedades entre los métodos M6 y M8 para el umbral 0,01 y 0,73	154

ÍNDICE DE FIGURAS

5.48	Diferencia propiedades entre los métodos M6 y M8 para el umbral 0 y 0,4	155
5.49	Diferencia propiedades entre los métodos M6 y M8 para el umbral 0,21 y 0,4	155
5.50	Diferencia propiedades entre los métodos M6 y M8 para el umbral 0,01 y 0,05	156
5.51	Diferencia propiedades entre los métodos M6 y M7 para el umbral 0,01 y 0,73	156
5.52	Diferencia propiedades entre los métodos M6 y M7 para el umbral 0 y 0,4	157
5.53	Diferencia propiedades entre los métodos M6 y M7 para el umbral 0,21 y 0,4	157
5.54	Diferencia propiedades entre los métodos M6 y M7 para el umbral 0,01 y 0,05	158
5.55	Diferencia propiedades entre los métodos M6, M7 y M9 para el umbral 0,01 y 0,73	158
5.56	Diferencia propiedades entre los métodos M6, M7 y M9 para el umbral 0 y 0,4	159
5.57	Diferencia propiedades entre los métodos M6, M7 y M9 para el umbral 0,21 y 0,4	159
5.58	Diferencia propiedades entre los métodos M6, M7 y M9 para el umbral 0,01 y 0,05	160
5.59	Valor del grado obtenido de imágenes DTI respecto al umbral	162
5.60	Valor de la centralidad obtenida de imágenes DTI respecto al umbral	163
5.61	Valor del agrupamiento obtenido de imágenes DTI respecto al umbral	163
5.62	Valor de la transitividad obtenida de imágenes DTI respecto al umbral	164
5.63	Valor de la fuerza obtenida de imágenes DTI respecto al umbral	164
5.64	Valor de la modularidad obtenida de imágenes DTI respecto al umbral	165

ÍNDICE DE FIGURAS

5.65	Valor de la eficiencia global obtenida de imágenes DTI respecto al umbral	165
5.66	Valor de la eficiencia local obtenida de imágenes DTI respecto al umbral	166
5.67	Grafo creado a partir de la conjunción de las imágenes de reposo y DTI	168
5.68	Medias normalizadas de las propiedades de red	169
5.69	Diagrama de cajas de la propiedad de fuerza	170

Índice de Tablas

2.1	Características de estudio en Teoría de Grafos	23
2.2	Tabla resumen artículos a revisar	36
2.3	Tabla resumen pre-procesado	39
2.4	Tabla resumen procesado	41
2.5	Características de la revisión del procesado	43
2.6	Tabla resumen aprendizaje automático en fMRI	50
3.1	Descripción de la base de datos principal	56
3.2	Variables médicas	59
3.3	Descripción de la base de datos auxiliar para el análisis de la confiabilidad	60
3.4	Descripción de la base de datos auxiliar para la formulación del umbral	61
4.1	Áreas AAL	79
4.2	Métodos para el análisis de la confiabilidad	96
4.3	Áreas del atlas de Dosenbach	97
4.4	Ejemplo de ICC	101
4.5	Métodos propuestos para la formulación del umbral	105
5.1	Resultados tras el pre-procesado de las imágenes. Desplazamiento Absoluto (DA) y el Desplazamiento Relativo (DR) expresado en milímetros	117
5.2	Datos estadísticos del pre-procesado. DA - Desplazamiento Absoluto, DR - Desplazamiento Relativo, expresados en milímetros	118

ÍNDICE DE TABLAS

5.3	Resultados del umbral	119
5.4	Resultados de las pruebas de normalidad	125
5.5	Resultados de la prueba de homogeneidad de varianzas	126
5.6	Correlaciones existentes con significancia estadística (Sig.)	128
5.7	Conjunto de significancias por nodo	132
5.8	Métodos para el análisis de la confiabilidad	137
5.9	Resultados tras el pre-procesado de las imágenes. Desplazamiento Absoluto (DA) y el Desplazamiento Relativo (DR) expresado en milímetros	138
5.10	Resultados del pre-procesado. DA - Desplazamiento Absoluto, DR - Desplazamiento Relativo, expresados en milímetros en la primera sesión	139
5.11	Resultados del pre-procesado. DA - Desplazamiento Absoluto, DR - Desplazamiento Relativo, expresados en milímetros en la segunda sesión	139
5.12	Resultados del umbral	141
5.13	Valores obtenidos por cada método y característica indicando la media y su desviación típica	148
5.14	Valores de ICC calculados para cada característica y método	148
5.15	Métodos propuestos para la formulación del umbral	151
5.16	Resultados de las pruebas de normalidad	167
5.17	Resultados de la prueba de homogeneidad de varianzas	167
5.18	Correlaciones a partir de las imágenes DTI y las variables médicas	168
5.19	Porcentaje de acierto de los clasificadores para el estudio de teoría de grafos mediante imágenes RM en estado de reposo	171
5.20	Porcentaje de acierto de los clasificadores para el estudio de teoría de grafos mediante DTI	172
5.21	Porcentaje de acierto de los clasificadores para el estudio de teoría de grafos mediante imágenes RM en estado de reposo e imágenes DTI	172
6.1	Revistas científicas I	179
6.2	Revistas científicas II	179

ÍNDICE DE TABLAS

6.3	Capítulos de libros	180
6.4	Proyecto MIGREIN	180
6.5	Proyecto MRESTING	181

Introducción

La inquietud por explorar el cerebro y buscar las causas a multitud de patologías, ha desembocado en un alto número de investigaciones, y un gran avance en los últimos años. Estudios de activaciones, conectividad, correlaciones, cambios estructurales, modos de representación, junto a la evolución de las máquinas de resonancia magnética, han permitido una mayor comprensión sobre su funcionamiento.

Esta tesis se centra principalmente en la teoría de grafos y su aplicación en la caracterización de distintas patologías. Para ello se basa tanto en las señales del cerebro, como en las características físicas extraídas a partir de distintos tipos de imágenes de resonancia magnética.

El proceso necesario para incorporación de teoría de grafos sufre de algunos métodos y variables que pueden influir negativamente en los resultados finales de cualquier investigación. Por tanto, esta tesis se centra primeramente en la realización de un estudio completo de teoría de grafos. Tras ello, se realiza un análisis de la confiabilidad de las propiedades extraídas del estudio principal, además de validar una de las variables más importantes en estos estudios como es el umbral. A continuación se propone un método a partir de la unión de distintos tipos de imágenes. Finalmente se realiza un análisis para su comprobación mediante técnicas de aprendizaje automático.

1. INTRODUCCIÓN

Con la finalidad de validar y estudiar de manera correcta el proceso llevado a cabo, toda esta investigación se encuentra enmarcada dentro de la patología de la migraña. De esta forma se pueden comprobar y establecer resultados reales a partir de un conjunto de datos de entrada ya verificados. El estudio original de la migraña que va a ser utilizado se centra en sujetos que sufren de migraña esporádica, y sujetos con migraña crónica que además abusan de medicamentos.

El resto del capítulo se encuentra organizado como sigue. La sección 1.1 describe la justificación de la investigación realizada. La sección 1.2 formula la hipótesis de esta tesis. La sección 1.3 expone los objetivos principales y secundarios identificados para la consecución de la tesis. La sección 1.4 plantea la metodología seguida durante la investigación. Finalmente, la sección 1.5 describe la estructura de este documento.

1.1 Justificación de la investigación

La investigación se centra en la caracterización de distintas patologías en el cerebro de pacientes realizando el análisis y procesado de imágenes de resonancia magnética mediante el uso de teoría de grafos. A su vez, esta tesis incluye un estudio que permite validar la confiabilidad de las investigaciones que son realizadas con teoría de grafos en el campo del procesado de imagen. En este estudio la investigación se ha centrado en la patología de la migraña.

Por lo tanto, existen tres justificaciones principales para realización de esta investigación:

1. La migraña es una patología muy frecuente en nuestra sociedad (la padecen 37.428 personas, de las cuales, los varones forman el 49% y las mujeres el 51% según un estudio publicado por el INE (Instituto Nacional de Estadística) en el año 2012. Además esto supone un importante impacto negativo tanto económico (afecta a la población joven, laboralmente activa) como sobre la salud.

Recientemente, y a medida que las exploraciones neuroradiológicas se han perfeccionado, se está comprobando que los fármacos para la migraña

1.1 Justificación de la investigación

pueden producir un daño perdurable en algunas regiones cerebrales implicadas en la percepción del dolor y de la emoción. Diversos estudios con morfometría demuestran una disminución de sustancia gris en regiones frontales, tanto dorsolaterales (DL) como orbitofrontales (OF) en pacientes migrañosos.

La obtención de unos resultados significativos en cuanto a las áreas del cerebro más relevantes en los pacientes de migraña, o los posibles daños ocasionados por el exceso de medicamentos, puede suponer un punto de partida para los neurólogos y especialistas a la hora de realizar diagnósticos o tratar al paciente.

2. La teoría de grafos consiste en la elaboración de un grafo completo del cerebro. Esto permite la representación de los pacientes tanto migrañosos como crónicos, y evaluar la conectividad objetiva de su cerebro, analizando por separado el número de nodos, conexiones por nodos, recorridos o diferentes propiedades. Sin embargo, su uso tiene distintas críticas respecto al preprocesamiento y tratamiento de las señales obtenidas de las imágenes produciendo variaciones en los resultados que normalmente se convierten en erróneos.

A partir de la combinación de teoría de grafos e imágenes conocidas como *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) se desea proveer de unos resultados que aúnen tanto la correlación entre áreas del cerebro a partir de las señales, como su correlación a partir de características físicas de los tractos que las unen.

3. La clasificación de los pacientes se realiza actualmente mediante el uso de diferentes tests psicológicos, visitas mensuales, conteo de pastillas, días de dolor, etc. Mediante esta investigación se pretende que los resultados desemboquen en un conjunto de parámetros claros, validados durante la investigación, que permitan realizar esa clasificación a partir de datos objetivos extraídos de las imágenes de resonancia magnética.

Finalmente, es importante resaltar que el uso de los métodos a desarrollar, así como otros necesarios para el pre-procesado de la información, no se limitan únicamente a su uso en el ámbito de las migrañas. Estos pueden aplicarse a

1. INTRODUCCIÓN

cualquier otro estudio tanto de MRI (Imagen de Resonancia Magnética) como de MEG (Magnetoencephalography) o EEG (Electroencephalography). Esto supone que tanto la investigación realizada, como los prototipos desarrollados para su demostración, algoritmos de normalización o el filtrado entre otros pueden ser utilizados a su vez en otras investigaciones. Actualmente existen otros estudios referentes a enfermedades como el Alzheimer [DMJ⁺15, KEBF15], donde el desarrollo de nuevos algoritmos o métodos puede ser directamente aplicado en estos estudios y viceversa.

1.2 Hipótesis

La justificación de la investigación muestra las razones más relevantes para la realización de esta tesis, de las que se extrae la siguiente hipótesis:

”Es posible desarrollar un método de caracterización de patologías cerebrales sobre imágenes de resonancia magnética basado en tractografía y teoría de grafos, a través de métodos y propiedades validados.”

1.3 Objetivos

Una vez formulada la hipótesis, se determina el objetivo principal y los objetivos secundarios. El objetivo principal de la investigación es:

”Caracterizar patologías cerebrales mediante técnicas de análisis y procesado de imágenes de resonancia magnética, a través de un método confiable que permita extraer resultados correctos”

A partir del objetivo principal, se extraen los siguientes objetivos secundarios:

- OE1: Extraer características relevantes aplicando teoría de grafos a las imágenes de resonancia magnética.
- OE2: Validar el proceso de teoría de grafos en imágenes de resonancia magnética estableciendo un proceso idóneo para su aplicabilidad.
- OE3: Validar la confiabilidad de las propiedades extraídas al aplicar distintos métodos de teoría de grafos.

- OE4: Validar la confiabilidad de las propiedades extraídas respecto al umbral establecido.
- OE5: Desarrollar un método que provea de nuevas variables a partir de teoría de grafos y tractografía.

1.4 Metodología de la investigación

La metodología utilizada en esta tesis se basa fundamentalmente en una investigación-acción [Lew92], concretamente en el modelo de Whitehead [Lat03]. Siguiendo este modelo, la investigación descrita se compone de:

- Identificar un problema.
- Imaginar la solución del problema.
- Poner en práctica la solución imaginada.
- Evaluar los resultados de las acciones emprendidas.
- Modificar la practica a la luz de los resultados.

El problema a identificar se centra en la representación del cerebro mediante teoría de grafos, la validación del proceso llevado a cabo, la extracción de características relevantes mediante un nuevo método, y el análisis y comprobación mediante aprendizaje automático.

Una vez el problema se encuentra definido, se plantea la solución posible a partir de la literatura consultada y la experiencia adquirida, y se pone en práctica. Tras su realización se evalúan los resultados obtenidos, verificado fehacientemente si los resultados son correctos, y en caso de serlo si son válidos para la investigación. En caso de que no sean correctos, se pasa a la modificación para su corrección. Una vez concluido, se vuelve de manera cíclica a la solución de nuevos problemas que surjan.

Mediante esta metodología, se sigue una estructura cíclica que permite su buen desarrollo y evaluación. Además, se dota con otros beneficios como el carácter

1. INTRODUCCIÓN

participativo a los investigadores involucrados y la posibilidad de ir aprendiendo a partir de las consecuencias observadas en los cambios de cada iteración.

En referencia a la patología utilizada para enmarcar la investigación (la migraña), esta tesis incluye un estudio retrospectivo en pacientes, dónde se establecerán tres cohortes de sujetos: pacientes con cefalea crónica y abuso de analgésicos, sujetos con migraña esporádica, y un grupo de controles sanos sin migraña ni lesión cerebral. Esto es debido a que el objetivo de esta investigación es probar una hipótesis planteada dentro del estudio de la migraña.

1.5 Estructura del documento

La presente tesis doctoral está organizada en los capítulos que se enumeran a continuación:

- Capítulo 1. Introducción. Este capítulo describe una aproximación de la investigación realizada en esta tesis doctoral. Por ello, se describe en primer lugar la justificación de la hipótesis, la propia hipótesis, los objetivos marcados que son necesarios para su consecución, y finalmente la metodología de la investigación llevada a cabo.
- Capítulo 2. Estudio del estado del arte. Este capítulo presenta en primer lugar un conjunto de conceptos y definiciones necesarios para entrar en la temática de esta tesis. Seguidamente se describe en detalle todos los antecedentes médicos y técnicos evaluados anteriormente al desarrollo de la investigación. Se realiza una comparativa entre los más relevantes, señalando en las conclusiones finales del capítulo la necesidad real existente en este campo de investigación.
- Capítulo 3. Base de datos. Este capítulo expone el conjunto de imágenes de resonancia magnética (RM) necesarios para la realización de esta tesis. Detallando el número de sujetos, grupos, patologías, tipos de imágenes y parámetros específicos utilizados para su captura.
- Capítulo 4. Diseño. Este capítulo especifica los métodos seguidos en esta tesis tanto en alto como en bajo nivel. Por ello primeramente se define la idea

1.5 Estructura del documento

de teoría de grafos y su uso en este campo. En segundo lugar, se detallan los procesos a seguir para la validación de la teoría de grafos en dos vertientes: la primera según el valor de distintos parámetros, y segundo, la variación de los resultados según el umbral utilizado en el proceso. Finalmente, esta etapa describe el uso de las imágenes de tipo *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) y su utilización para obtener información relevante en cuanto a los tractos que forma el cerebro.

- Capítulo 5. Resultados. Este capítulo muestra los resultados obtenidos en cada uno de los métodos propuestos del capítulo anterior. Se detallan cada uno de los resultados parciales generados y su evaluación.
- Capítulo 6. Conclusiones. Finalmente, este capítulo reúne las conclusiones obtenidas en esta tesis junto a una clara discusión a partir de los resultados, señalando los puntos más relevantes. Finalmente se exponen las líneas futuras que deben llevarse a cabo para profundizar en el análisis de imágenes de RM.

Estudio del estado del arte

La evolución del análisis del cerebro se encuentra actualmente ante numerosos cambios debido al avance de las tecnologías en este campo. Este capítulo define primeramente los conceptos y definiciones necesarios para la comprensión de la tesis, entrando a continuación en el estudio de los antecedentes médicos y técnicos ocurridos en los últimos años.

El resto del capítulo se encuentra organizado como sigue. La sección 2.1 describe los conceptos y definiciones básicos que deben conocerse. La sección 2.2 muestra los antecedentes médicos existentes relacionados con el procesamiento de imágenes de RM. La sección 2.3 plantea los antecedentes técnicos existentes, específicamente para Teoría de Grafos y Aprendizaje Automático. La sección 2.4 describe la revisión de investigaciones realizado con anterioridad a la tesis. Finalmente, la sección 2.5 contiene el sumario del capítulo, con las conclusiones extraídas del estado del arte analizado.

2.1 Conceptos y definiciones

Esta sección indica los conceptos y definiciones acerca de la resonancia magnética (MRI) y el aprendizaje automático. De esta manera se trata de establecer unos

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

conocimientos básicos al lector sobre el ámbito de la investigación antes de leer el documento en su totalidad.

2.1.1 El cerebro y la resonancia magnética

El cerebro es el mayor órgano del sistema nervioso central, y el encargado del control de todo el cuerpo, además de otras funciones como el pensamiento, la memoria, las emociones, el lenguaje, etc. A pesar de ello, el cerebro sigue siendo uno de los órganos menos evolucionados en cuanto a su investigación, y se desconoce hoy en día su completo funcionamiento.

El cerebro se encuentra formado por distintas áreas o regiones, las cuales independientemente realizan una tarea o tienen una función específica. Estas regiones se comunican entre sí, transportando la información necesaria y formando por tanto una red.

En el siglo XIX se comenzó a estudiar en el ámbito de la neurociencia la relación existente entre distintos síndromes o enfermedades y las lesiones cerebrales existentes en el paciente. Durante los primeros pasos de las investigaciones, se creía que las lesiones residían solamente en una parte concreta del cerebro; más tarde se ha descubierto que esto no es así, sino que el cerebro en sí forma un complejo sistema de interconexión el cual se ve mermado [BS09] ante una lesión cerebral. Este hecho se ha comprobado gracias a la RM.

El estudio de la interconexión entre regiones y las partes del cerebro involucradas en distintas acciones o sucesos son actualmente las grandes vertientes investigadoras sobre el funcionamiento del cerebro. Para ello existen diversos tipos de análisis y algoritmos.

2.1.2 Teoría de grafos

Uno de los grandes avances en el análisis de la conectividad cerebral ha sido el uso de la Teoría de grafos [SDHD⁺09, WZH10]. Estos estudios demuestran que el cerebro es una compleja red, que además está dividida en subredes que se relacionan entre sí.

Mediante la teoría de grafos, un cerebro puede describir su red de conectividad mediante un grafo $G=(V,E)$ [VDHP10] donde V son los nodos del grafo que

representan cada región cerebral, y E son las conexiones o aristas entre cada uno de los nodos.

2.1.3 Diffusion Tensor Imaging (DTI)

El método de DTI [LBMP⁺01] se basa en el movimiento del agua en tres dimensiones. En la materia blanca, específicamente, el agua se difunde en un tejido altamente direccional o anisotrópico [CGP07]. Debido a la estructura y al aislamiento característico de los haces de las fibras mielinizadas, el agua se limita en gran parte a la difusión a lo largo del eje de dicho haz. Por lo tanto, DTI puede ser utilizado para identificar y caracterizar las vías de la materia blanca, e informar sobre las propiedades de la conexión de las vías en el cerebro. Estas vías son el sustrato para las redes neuronales, viajando la información por ellas desde un área del cerebro a otro. Esta capacidad de medir la integridad de las vías es un avance muy importante, ya que proporciona un vínculo entre la anatomía y la funcionalidad de la neuroimagen.

Gracias a estos cambios microestructurales, obtenidos de las tractografías, se pueden caracterizar las posibles patologías de la sustancia blanca. Las mediciones [ALLF07] que se utilizan para DTI son FA (Fractional Anisotropy), MD (Mean Diffusivity), RD (Radial Diffusivity) y AD (Axial Diffusivity). En particular, FA es altamente sensible a los cambios microestructurales, pero no es muy específico a la hora de caracterizar dichos cambios. Con el fin de maximizar la especificidad, se recomienda usar las medidas complementarias para poder caracterizar de la mejor manera la microestructura del tejido.

El método DTI caracteriza los cambios microestructurales o las posibles diferencias con la neuropatología, pudiendo ser utilizado para caracterizar la magnitud, la anisotropía y la orientación del tensor de difusión. Gracias a este tipo de imágenes se pueden caracterizar patologías de la sustancia blanca.

2.1.4 Aprendizaje automático

El aprendizaje automático es una rama de la Inteligencia Artificial encargada de dotar de capacidad de aprender a las computadoras. En otras palabras, la posibilidad de ser capaces de extraer deducciones a partir de datos no clasificados.

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

A partir de estas técnicas se pueden hacer predicciones de futuro, diagnósticos o resumen de datos. Por ello son muy utilizadas en distintas disciplinas como detección de fraudes, motores de búsqueda, análisis de mercados, juegos, robótica o diagnósticos médicos.

El resultado de un algoritmo de aprendizaje automático puede ser de dos maneras, continuo o discreto. Se llama discreto cuando la salida del algoritmo proporciona una clasificación de un número finito de clases, y continuo cuando el resultado es una regresión.

2.2 Antecedentes médicos

Esta sección de la tesis repasa los antecedentes de la investigación dentro del marco médico. Por tanto se va a describir en profundidad la resonancia magnética funcional, los diferentes tipos de conectividad, los métodos existentes de procesado, los paradigmas utilizados durante los estudios y finalmente las enfermedades neurodegenerativas más comunes.

2.2.1 Resonancia magnética funcional

La RM utiliza imágenes para medir los pequeños y rápidos cambios metabólicos que ocurren en una parte activa del cerebro. La MR permite la evaluación funcional de regiones responsables de la percepción sensorial, motricidad, cognición, y procesos afectivos en cerebros de personas sanas y enfermas.

En la fMRI el sujeto realiza una tarea específica mientras se registran las imágenes; mientras hace esta tarea, aumenta el metabolismo del área del cerebro responsable, y esto hace cambiar la señal en la imagen de RM. Mediante la realización de tareas específicas que corresponden a distintas funciones, es posible ubicar el área del cerebro que trabaja durante esa función.

La fMRI (Imagen de resonancia magnética funcional) principalmente se basa en tres especificaciones:

- Especificación cortical. Define que una función analizada es realizada por una o varias áreas del cerebro.

- Vasodilatación cerebral local. El área cerebral que ejecuta una determinada función sufre dilatación de sus vasos arteriales y venosos microscópicos.
- Efecto magnético de la desoxihemoglobina. La desoxihemoglobina se comporta como un imán microscópico.

Las imágenes fMRI no utilizan un contraste previamente inyectado al paciente, sino que el efecto dependiente del nivel de la oxigenación funciona como contraste. Cuando se activan las neuronas, éstas necesitan de un porcentaje mayor de oxígeno, lo cual es compensado por un aumento significativo en la perfusión sanguínea.

La concentración de oxihemoglobina aumenta y la concentración de deoxihemoglobina disminuye. La deoxihemoglobina tiene características paramagnéticas, por tanto, la intensidad de las imágenes fMRI aumenta en las áreas activadas. Mientras se alternan las condiciones de estimulación y reposo del sujeto bajo análisis, la señal en los vóxeles (pixel en 3 dimensiones) activados aumenta y disminuye según el paradigma al que es sometido.

2.2.2 Conectividad estructural VS Conectividad funcional

A la hora de realizar un análisis de la conectividad cerebral, ésta puede distinguirse en conectividad estructural y conectividad funcional. Por ello, se van a definir previamente estos dos conceptos y describir los dos estados más comunes para su análisis.

2.2.2.1 Definición

Múltiples investigaciones han determinado que el cerebro se encuentra dividido en diferentes áreas cerebrales que se comunican entre sí [SVS12]. Estas áreas no trabajan de forma aislada, sino que entre ellas comparten distintas funciones trabajando de manera conjunta. Este trabajo conjunto es lo que se denominan Circuitos Dinámicos Neuronales, y son los responsables de los estados cognitivos.

Para el análisis de la conectividad, la resonancia magnética funcional, desde la aparición de nuevos equipos más potentes (1.5 y 3 Teslas) supone la mejor herramienta para su estudio.

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

La conectividad estructural se define [VDHP10] como el conjunto de conexiones físicas entre las áreas del cerebro. La técnica más utilizada actualmente para su análisis son las basadas en difusión como la tractografía. Esta técnica no invasiva permite estudiar la conectividad estructural del cerebro.

Respecto a la conectividad funcional, es importante destacar que ésta es calculada a partir de de las imágenes obtenidas en la resonancia magnética y su significado es puramente estadístico. La conectividad funcional es la correlación estadística entre las distintas redes neuronales.

2.2.2.2 Acción - reacción

A la hora de introducir a un sujeto para la realización de una fMRI, se considera una prueba acción-reacción cuando el sujeto sufre un estímulo y se analiza la reacción del cerebro ante ese estímulo. Para la realización de estas pruebas se utilizan normalmente paradigmas orientados a estos hechos concretos.

Las acciones más comúnmente estudiadas son la visual, a partir de imágenes o palabras, motora, a partir de sencillos movimientos que debe hacer el sujeto, y razonamiento, a partir de sencillos cálculos o pruebas de memoria.

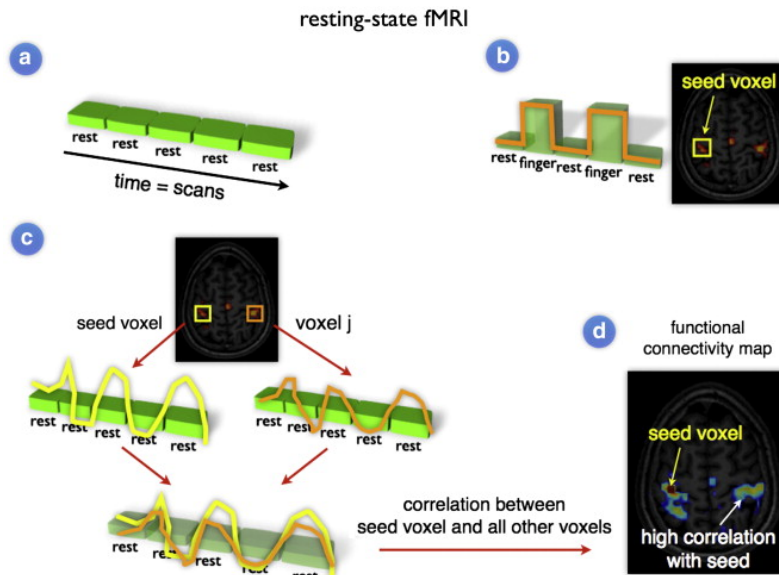


Figura 2.1: Diferencias entre acción y reposo

Fuente: M.P. van den Heuvel, H.E.H. Pol/Psiq Biol. 2011

La imagen 2.1 muestra la diferencia entre un estudio acción-reacción y reposo, sin embargo, estos dos modelos pueden complementarse realizando primeramente un estudio de acción y utilizar como semilla las áreas activadas para el estudio en reposo.

2.2.2.3 Estado de reposo

El estado de reposo es la adquisición de dinámicos de RM en los que no se aplica estímulo alguno. La conectividad funcional describe la relación entre los patrones de activación neuronal de regiones cerebrales anatómicamente separadas, por lo cual, se estudia la comunicación entre dichas regiones.

Biswal en 1995 [BYHH95] fue el primero en demostrar que en estado de reposo, un paciente durante una resonancia muestra correlaciones entre regiones del cerebro distantes. Por lo cual, existe una correlación o comunicación también durante el reposo.

Para ello, el paciente se introduce en la máquina con la única indicación de que debe estar relajado y no pensar en algo en particular.

Gracias al análisis en estado de reposo se han desarrollado numerosos estudios [WKG⁺09, BDDS05, LZK⁺08]. Estos se centran mayoritariamente en el establecimiento de mapas que describen la comunicación entre distintas regiones del cerebro que se mantienen activas durante todo el proceso.

La frecuencia de las señales analizadas en estado de reposo es de un nivel menor a las obtenidas normalmente en los estudios a partir de un paradigma. Por ello, algunos estudios citan las señales de estado de reposo como ruido producido principalmente por las oscilaciones respiratorias y cardíacas. Si bien se ha demostrado que la activación en estado de reposo existe, es cierto que estas oscilaciones provocan artefactos en la señal que conducen a una mayor complejidad a la hora de analizar las señales obtenidas.

Tras la realización de varios estudios y como nota a la hora de realizar la adquisición de imágenes en estado de reposo, éste debe ser el primer ejercicio a realizar. Se ha demostrado que la realización de un ejercicio anterior puede producir que las regiones activadas continúen su activación durante el reposo.

El estudio de la conectividad funcional en estado de reposo tiene ventajas propias. Algunas de ellas son:

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

- Se puede generar un estudio completo de la conectividad funcional **sin la necesidad de paradigmas o pruebas específicas**. Esta ventaja hace que el público objetivo crezca puesto que colectivos con deterioros cognitivos, parálisis u otros problemas no podían realizar pruebas con paradigmas pero sí un estudio en reposo.
- Una misma prueba puede ser utilizada en el estudio de **diversos circuitos cerebrales**, mientras que las pruebas de tareas analizan únicamente áreas específicas.
- Se pueden analizar **diferencias individuales** entre varios pacientes, no solo entre varias poblaciones.
- Esta técnica es compatible con estudios a corto y largo plazo, además de permitir la **reproducibilidad** de los mismos.
- El estudio de la conectividad funcional en reposo puede servir como medida a la hora de **analizar el desarrollo de la vida de un paciente**.
- **La comparación entre colectivos** con trastornos neuropsiquiátricos y colectivos de control permite analizar la conectividad funcional de estos pacientes.

2.2.3 Métodos de post-procesado

A la hora de procesar los datos adquiridos, existen diversos métodos. Para todos ellos se han realizado distintos estudios, y tras años de investigación se ha verificado que los resultados de todos ellos son solapables. Es decir, muestran resultados similares realizando distintas técnicas. Los métodos más populares se explican a continuación.

2.2.3.1 Con modelo

Los métodos dependientes o métodos con hipótesis previa, son los métodos que dependen de una región primaria para la realización del análisis.

Este tipo de análisis o también llamado ROI (Region Of Interest) es uno de los métodos para el análisis de la conectividad funcional.

Su funcionamiento se basa en la existencia de una primera región o región semilla, la cual sirve de punto de partida para analizar la conectividad del resto de regiones o vóxeles del cerebro con ella. Para ello se hace una correlación de las series extraídas a lo largo del tiempo durante la prueba. A partir de distintos criterios de similitud, se establece si una señal está relacionada con otra. La relación de esa señal indica la conectividad funcional entre dos regiones.

En este tipo de estudios, tanto la semilla como el área a comparar son grupos de vóxeles puesto que el análisis vóxel a vóxel conlleva un alto coste computacional.

La elección de la región de interés o semilla puede realizarse bien de forma arbitraria o como resultado de un estudio previo por tarea, no por reposo. Esta elección supone el mayor riesgo en este método.

Como ejemplo de un estudio mediante el método semilla, se quiere examinar las conexiones funcionales dentro de la corteza motora primaria izquierda, por lo tanto, primeramente se realiza una tarea que mueva por ejemplo la mano derecha. Los vóxeles activados durante esta prueba, forman la región semilla para el estudio en reposo. Las ventajas de este método son su simplicidad relativa y su facilidad a la hora de interpretar los resultados.

Como inconvenientes, las conexiones funcionales estudiadas son dependientes siempre de la región semilla.

2.2.3.2 Sin modelo

Al contrario de los métodos dependientes, los métodos independientes o también llamados sin hipótesis previa, permiten examinar la conectividad funcional sin definir previamente una zona región específica. Existen diversos métodos que se han aplicado los últimos años, algunos de los más utilizados son:

- Análisis de Componentes Principales (PCA). El objetivo de esta técnica es la obtención de la dirección de máxima variación. Para ello, descompone un volumen de imágenes en distintos componentes.

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

- Análisis de Componentes Independientes (ICA). Se basa en la descomposición de los datos de la MRI en componentes independientes. Es una variación de otros métodos como la Separación Ciega de Fuentes (BSS).
- Análisis de agrupamiento jerárquico.

2.2.3.3 Software

Para el análisis de las imágenes de MRI existen diversos paquetes de software. Sin embargo, actualmente se utilizan principalmente 2 paquetes: SPM [PFA⁺11] y FSL [WJP⁺09, JBB⁺12].

- *SPM (Statistical Parametric Mapping)*: utiliza herramientas de análisis estadístico basadas en el Modelo Lineal General (GLM), para establecer mapas estadísticos de activación en los cuales se presentan los vóxeles que muestran una amplitud de señal BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) superior a un valor umbral previamente establecido. Previamente al análisis estadístico es necesario realizar un procesamiento digital de las imágenes para poder extraer con alta fiabilidad y precisión la información deseada y modelar las posibles interferencias y fuentes de ruido conocidas para no tener en cuenta las desviaciones que pueden provocar en la medición. SPM utiliza diversos algoritmos para implementar los diferentes módulos de los que se componen:
 - *Realineado*: corrige la desviación causada por los movimientos del sujeto a lo largo de la prueba. Para ello se toman las imágenes funcionales y se realinean tomando como referencia la primera de ellas.
 - *Co-registro*: para que las coordenadas de los mapas de activación coincidan con las de la imagen estructural es necesario realizar una operación de corrección que calcule la correlación entre ambos volúmenes y mueva la imagen estructural para que coincida con la funcional.
 - *Segmentación*: utilizando mapas de probabilidad se extraen las zonas del cerebro que pertenecen a la materia gris, materia blanca y líquido cerebro espinal y se crean imágenes separadas para cada una de ellas.

- *Normalización*: para comparar los resultados de activación neuronal entre sujetos o grupos de control y el pacientes es necesario normalizar las imágenes funcionales a un espacio anatómico común según el modelo adecuado al grupo de estudio.
- *Modulación*: la modulación o corrección de la variación de contraste compensa el efecto de la normalización espacial.
- *Filtrado espacial*: se aplica para suavizar o convolucionar los volúmenes de imágenes con un núcleo Gaussiano de una anchura específica.
- *FSL (FMRIB Software Library)*: es un conjunto de herramientas de análisis. Entre sus módulos más importantes están:
 - *BET(Bet Extraction Tool)*: es un algoritmo de segmentación que separa el cerebro del cráneo y cuero cabelludo en datos estructurales y funcionales.
 - *SUSAN(Smallest Univalve Segment Assimilating Nucleus)*: se encarga de aumentar la relación señal a ruido mediante técnicas no lineales.
 - *FAST(FMRIB's Automated Segmentation Tool)*: implementa la segmentación del cerebro en los distintos tipos de tejidos, y la correlación del campo de contraste.
 - *FLIRT(FMRIB's Linear Image Registration Tool)*: efectúa el registro de las imágenes estructurales al espacio estereotáctico estándar elegido.
 - *FUGUE(FMRIB's Utility for Geometrically Unwarping EPIS)*: corrige la deformación geométrica en las imágenes.
 - *FEAT(FMRI Expert Analysis Tool)*: se trata de una herramienta para el análisis de datos fMRI basados en modelos de alta calidad, con una interfaz de usuario gráfica. El modelado de datos que utiliza se basa en modelos lineales generales (GLM).

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

2.2.4 Paradigmas

A la hora de realizar un estudio de acción-reacción es necesario presentar al sujeto un paradigma que estimule las zonas del cerebro que quieren analizarse mientras se encuentra en la resonancia magnética [LJO⁺09, LLD⁺10].

Estos paradigmas se realizan a partir de exhaustivas investigaciones psicológicas y neurológicas. Normalmente se componen de elementos de fijación, para llamar la atención del sujeto, y la realización de tareas que impliquen una labor cognitiva. Estas tareas pueden ser de memoria, de expresión, de movimiento, etc.

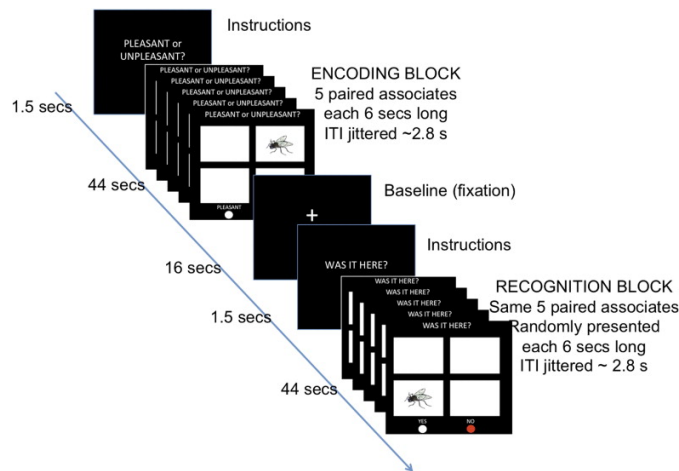


Figura 2.2: Ejemplo de paradigma

Fuente: Giovanna Zamboni, Structural and functional bases of visuospatial associative memory in older adults, *Neurobiology of Aging*, 2013

La imagen 2.2 muestra un ejemplo de paradigma donde se solicita al sujeto identificar sobre si lo que visualiza es agradable o desagradable, seguido de 16 segundos de fijación.

2.2.4.1 Clasificación

Dentro de los numerosos tipos de paradigmas existentes, estos se clasifican en paradigmas por bloques o por eventos:

- *Bloques*: el paradigma se divide en bloques de tiempo inalterables, donde se analiza cada bloque como si fuese un único evento. Por tanto, la duración de los bloques es igual para todos los sujetos que realicen el paradigma.
- *Eventos*: el paradigma contiene bloques pero no tienen un tiempo prefijado, sino que depende del sujeto. El bloque tendrá una duración de tiempo desde que se presenta el estímulo hasta que el sujeto reacciona, normalmente pulsando un mando o realizando una tarea. La duración del bloque es variable para cada usuario, y se consiguen mejores resultados pues se conoce el momento exacto en el que el sujeto ha realizado la tarea que debe analizarse.

2.2.4.2 Software para Paradigmas

Para la realización de los paradigmas normalmente es necesaria la utilización de un paquete de software especial, puesto que debe estar sincronizado con la máquina de resonancia magnética. La sincronización es un aspecto fundamental para el análisis posterior de las imágenes.

Los paquetes de software más utilizados son:

- *Presentation*: desarrollado por *Neurobehavioral Systems* para sistemas operativos Windows, ofrece estímulos visuales y auditivos con una precisión de milisegundos. Almacena tiempos de reacción y medidas de rendimiento.
- *ePrime*: desarrollado por *Psychology Software Tools*, se trata de un conjunto de aplicaciones con un entorno sencillo diseñado para garantizar la sincronización con una precisión de milisegundos.

2.3 Antecedentes técnicos

Este punto del estado del arte aborda los antecedentes existentes desde el punto de vista técnico. Por ello se comienza con una descripción acerca de qué es el aprendizaje automático, incluyendo las fases necesarias y los algoritmos utilizados, además de un completo apartado describiendo los estudios más actuales y con mayor impacto en el aprendizaje automático aplicado a MRI.

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

2.3.1 Teoría de grafos

La figura 2.3 muestra el proceso necesario para la extracción del grafo. A partir de la imagen estructural del cerebro, se extrae el valor medio de las señales de distintas zonas. En el ejemplo se realiza para todo el cerebro, sin embargo puede limitarse a unas áreas concretas para un estudio en particular. Una vez se dispone de las áreas, las cuales serán los nodos del grafo, es necesario añadir las aristas. Estas aristas representan la conectividad entre las distintas regiones o nodos. Para ello se establece un valor de correlación.

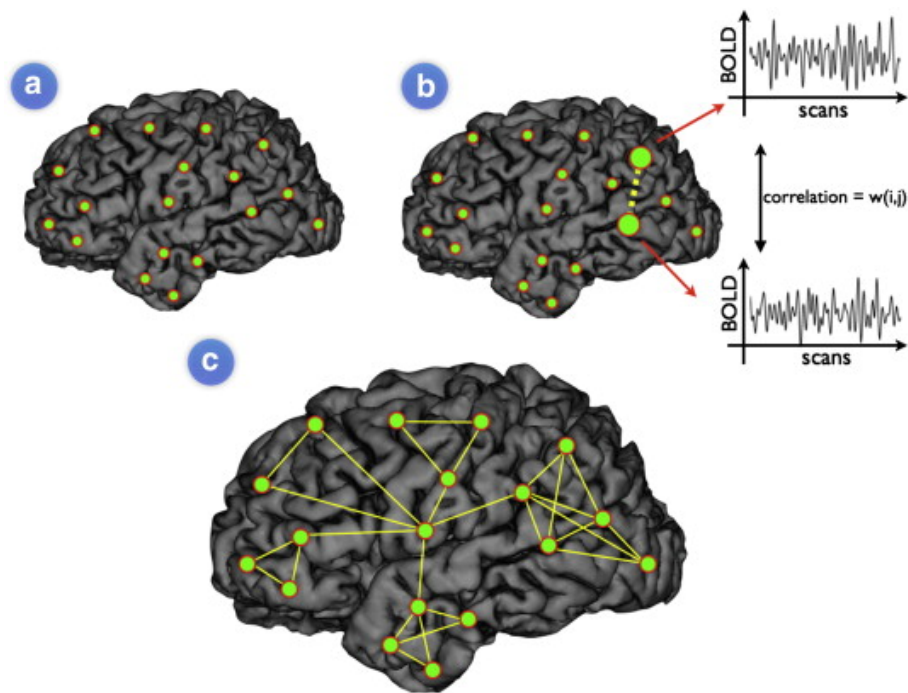


Figura 2.3: Representación del proceso para la realización del grafo

Fuente: M.P. van den Heuvel, H.E.H. Pol/Psiq Biol. 2011

La tabla 2.1, representa las características más comunes [SR07] que se analizan a partir del grafo.

Características	Descripción
Nodos	El número de áreas seleccionadas
Aristas	El número de conexiones existentes entre los nodos
Longitud del camino	La longitud total del grafo sumando todas sus aristas
Camino más corto	El camino más corto necesario para desplazarse de un nodo a otro
Agrupamiento	Representa la conexión local existente
Grado	El número de conexiones de cada nodo
Modularidad	Número de subredes creadas en el grafo.

Tabla 2.1: Características de estudio en Teoría de Grafos

Una vez obtenidos los grafos, es necesaria la aplicación de diferentes propiedades de red para extraer las características que lo definen. Para ello una de las librerías más utilizadas es la librería BCT (Brain Connectivity Toolbox) [RS10]. Para la extracción de las propiedades se puede hacer uso tanto de grafos binarios como grafos con pesos. En algunas ocasiones, es posible extraer la misma propiedad independientemente del tipo de grafo, por lo que se realiza con ambos grafos para validar el resultado.

Las propiedades se dividen en 6 grupos:

- Grado y similitud:
 - Grado (Calculado mediante matriz binaria y de pesos). Indica el número total de aristas conectadas a cada nodo. Para un nodo i su grado se calcula:

$$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij} \tag{2.1}$$
 - Fuerza (Calculado mediante matriz de pesos). Es la suma de los pesos de cada arista conectada a cada nodo del grafo.
 - "Topological overlap" (Calculado mediante matriz de pesos). Cuantifica la extensión entre un par de nodos del grafo respecto a sus nodos vecinos.

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

- Densidad:
 - Densidad (Calculado mediante matriz binaria y de pesos). Se trata de la fracción de las conexiones actuales entre las posibles conexiones.
- Agrupamiento y estructura de comunidad:
 - Coeficiente de agrupación (Calculado mediante matriz binaria y de pesos). Es una de las propiedades más utilizadas. Indica el coeficiente de agrupamiento que se genera en el grafo, es común observar como algunos nodos se agrupan generando grupos [WS98].

$$c = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} C_i = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)} \quad (2.2)$$

Donde C_i hace referencia al agrupamiento de un nodo i .

- Transitividad (Calculado mediante matriz binaria y de pesos). Se trata de una alternativa al coeficiente de agrupamiento [New03].

$$T = \frac{\sum_{i \in N} 2t_i}{\sum_{i \in N} k_i(k_i - 1)} \quad (2.3)$$

- Eficiencia local (Calculado mediante matriz binaria y de pesos). La eficiencia local es la eficiencia global calculada sobre los nodos vecinos, y se relaciona con el coeficiente de agrupamiento [LM01].

$$E_{loc} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_{loc,i} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j,h \in N, j \neq i} a_{ij} a_{ih} [d_{jh}(N_i)]^{-1}}{k_i(k_i - 1)} \quad (2.4)$$

Donde E_{loc} es la eficiencia local de un nodo i y $d_{jh}(n_i)$ es la longitud del camino más corto entre j y h .

- Modularidad (Para el cálculo de esta propiedad se utilizan 4 métodos distintos: Modularidad básica, Máxima modularidad, Modularidad de Louvain y algoritmo finetune, de los que por cada uno de ellos se ha calculado mediante matriz binaria y de pesos). La modularidad

cuantifica el grado por el cual la red puede ser subdividida en subgrupos [NG04].

$$Q = \sum_{u \in M} [e_{uu} - (\sum_{v \in M} e_{uv})^2] \quad (2.5)$$

Donde el grado es subdividido en módulos M y e_{uv} es el porcentaje de aristas que conectan los nodos u y v .

- Estructura del núcleo:
 - Asortatividad (Calculado mediante matriz binaria y de pesos). Se trata del coeficiente de correlación entre los grados de los dos nodos finales de un camino. Un coeficiente positivo indica que los nodos tienden a unirse con nodos de grado similar [NG02].

$$r = \frac{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} k_i k_j - [l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2}(k_i + k_j)]^2}{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2}(k_i^2 + k_j^2) - [l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2}(k_i + k_j)]^2} \quad (2.6)$$

- Caminos y distancias:
 - Eficiencia global (Calculado mediante matriz binaria y de pesos). Representa la media de las longitudes más cortas en la red. Se encuentra inversamente relacionada con la propiedad Longitud del camino.

$$E = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{n-1} \quad (2.7)$$

Donde E_i es la eficiencia del nodo i .

- Longitud del camino (Calculado mediante matriz binaria y de pesos). Una de las propiedades más utilizadas junto al coeficiente de agrupamiento. Permite extraer la media de caminos más cortos en la red [WS98].

$$L = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} L_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}}{n-1} \quad (2.8)$$

Donde L es la distancia media entre el nodo i y el resto de nodos del grafo.

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

- Excentricidad (Calculado mediante matriz binaria y de pesos). Representa de los caminos más cortos entre dos nodos el de máxima longitud.
- Distancia de la matriz (Calculado mediante matriz de pesos). Esta matriz contiene las longitudes de todos los caminos más cortos entre todos los nodos del grafo.

- Centralidad:

La centralidad representa la frecuencia o el número de veces que un nodo actúa como un puente a lo largo del camino más corto entre otros dos nodos.

- Centralidad de nodo (Calculado mediante matriz binaria y de pesos). Se define como la fracción de todos los caminos más cortos de la red que contienen un nodo dado.

$$b_i = \frac{1}{(n-1)(n-2)} \sum_{h,j \in N, h \neq j, h \neq i, j \neq i} \frac{P_{hj}(i)}{P_{hj}} \quad (2.9)$$

Donde P_{hj} es el número de caminos entre h y j , y $P_{hj}(i)$ es el número de caminos entre h y j que pasan por i .

- Centralidad de arista (Calculado mediante matriz binaria y de pesos). Se define como la fracción de todos los caminos más cortos de la red que contienen una arista dada.
- Centralidad "Eigenvector" (Calculado mediante matriz binaria y de pesos). Indica la referencia propia a la centralidad. Un nodo dispondrá de un valor alto si se encuentra relacionado con nodos de alta centralidad.
- Centralidad de subgrafo (Calculado mediante matriz de pesos). Para cada nodo es la suma de los pesos de las aristas que comienzan y acaban en el mismo nodo.
- Coeficiente de flujo (Calculado mediante matriz de pesos). Similar a centralidad pero basándose en vecinos locales de cada nodo.

El análisis de estas características permite caracterizar un grafo y realizar estudios grupales para la caracterización de patologías, diferencias entre sujetos, etc. Para ello es necesario estandarizar los grafos de forma que puedan ser analizados de forma grupal [vWSD10].

2.3.2 Aprendizaje automático

Para una explicación introductoria sobre el aprendizaje automático, este punto describe acerca de qué es, cómo funciona, y el modo de aprendizaje.

Existen 3 métodos principales de aprendizaje:

- **Aprendizaje supervisado:** Previamente se facilita al algoritmo un conjunto de muestra ya clasificado mediante diversas etiquetas. Por lo tanto, el algoritmo clasifica nuevas muestras según el conocimiento adquirido del primer conjunto.
- **Aprendizaje no supervisado:** No existen muestras previas ya clasificadas que sirvan como ejemplo para el clasificador. Por ello, mediante el uso de técnicas como principios de reemplazo se encuentran conceptos ocultos.
- **Aprendizaje con refuerzo:** El algoritmo aprende a partir de su entorno físico, con acciones, interactuando... Se basa en un aprendizaje a base de ensayo y error.

La figura 2.4 presenta los tipos de aprendizaje comentados y las salidas que ofrecen cada uno de ellos a partir de los datos de entrada.

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

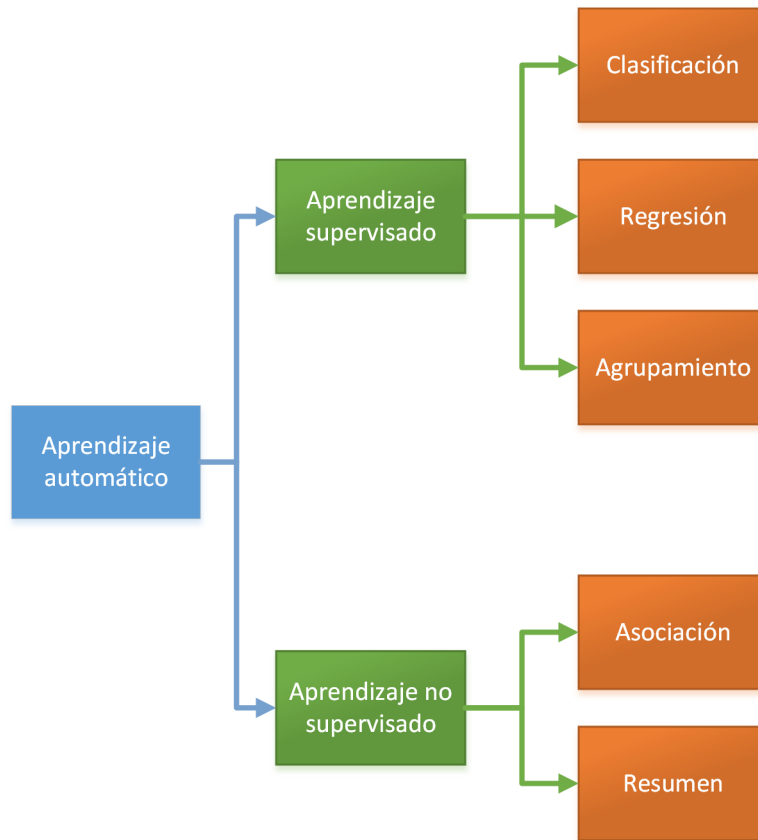


Figura 2.4: Métodos de aprendizaje

Además del método de aprendizaje, las técnicas de aprendizaje automático pueden dividirse teniendo en cuenta la forma en que aprenden, por ello hay 4 categorías:

- Pasivo: Si el agente de aprendizaje solo es observador.
- Activo: Si el agente de aprendizaje no es totalmente observable.
- En línea: La clasificación o regresión se realiza durante la generación de los datos.
- Fuera de línea: La clasificación o regresión se realiza después de la generación de los datos.

2.3.2.1 Aprendizaje supervisado

Dentro del aprendizaje automático supervisado, algunos de los métodos más utilizados son:

- *Redes neuronales*: Se trata de un modelo aproximador de funciones reales, discretas y vectoriales [BSTL07]. Son idóneas para ejemplos de datos formados por pares atributo-valor y salidas de vectores de valores discretos. Su funcionamiento básico para dos tipos de clases que deben discriminarse se basa en el cálculo de una separación lineal como se muestra en la fórmula 2.10, donde w y x pueden ser vectores o valores discretos, y se clasificará de una clase si el valor resultante $y(x) > 0$, y de otra clase si $y(x) < 0$.

$$y(x) = w_1x + w_0 \quad (2.10)$$

A partir de esta sencilla explicación existen algoritmos más elaborados como son:

- *El perceptrón*: Se trata del modelo más sencillo con una única neurona y múltiples entradas [MP69]. En este caso, w_i hace referencia al peso asignado a cada entrada 2.11.

$$y(x_0, x_1 \dots x_n) = w_0x_0 + w_1x_1 + \dots + w_nx_n \quad (2.11)$$

- *Redes multi-capa*: Consiste en aumentar la capacidad de representación de un perceptrón creando una red de perceptrones [RB93]. Existen varios algoritmos para la implementación de una red multi-capa, como son Backpropagation, Momentum, RPROP (Resilient Backpropagation) o Cascada-Correlación.
- *Redes RBF (Radial Basis Function Networks)*: La salida de la red es una combinación lineal de funciones en base radial.
- *SOM (Self Organizing Maps)*: Principalmente para uso en dos dimensiones, representa de manera discreta el espacio de entrada de las muestras de entrenamiento en forma de mapa. A partir de funciones de vecindad organiza los diferentes mapas de otras redes neuronales.

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

- *Arboles de decisión*: Se trata de unos de los métodos más utilizados. Un árbol está formado por nodos, ramas y hojas. De cada nodo surgen ramas que representan proposiciones lógicas. Por lo tanto, consiste en recorrer el árbol comenzando por el nodo raíz hasta llegar a una de las hojas.

Para la construcción del árbol es necesario una fase previa de entrenamiento. Para ello existen diversos algoritmos, entre los más importantes se encuentran:

- *ID3*: Es un método propuesto por Quinlan en 1986 [Qui86], y comienza con la elección de qué atributo debe formar el nodo raíz. Para ello realiza un test estadístico analizando la entropía (2.12), la efectividad del atributo (2.13) y la ganancia de información (2.14) que mide cómo clasifica el atributo los ejemplos.

$$S(E) = \text{info}(E) = - \sum_{j=1}^k p_j \log_2 p_j \quad (2.12)$$

$$S(E, X) = \text{info}(E, X) = - \sum_{i=1}^n \frac{E_i}{E} * \text{info}(E_i) \quad (2.13)$$

$$\text{ganancia}(E, X) = \text{info}(E) - \text{info}_{\text{atrib}}(E, X) \quad (2.14)$$

- *C4.5*: Se trata de una extensión del algoritmo ID3 mejorando algunas limitaciones existentes [Qui93] como el uso de atributos discretos y continuos, ponderación de atributos, posibilidad de poda, etc.
- *Vecino más cercano*: Es un método de aprendizaje automático no paramétrico, es decir, el número de parámetros puede crecer [PG01]. El método consiste en dos etapas, en la primera de ellas, el aprendizaje, el algoritmo únicamente memoriza todos los datos. En una segunda etapa, al etiquetar un nuevo ejemplo dado, busca los k vecinos más cercanos a donde se encuentra, siendo k el número de vecinos que debe buscar y dado por el usuario.

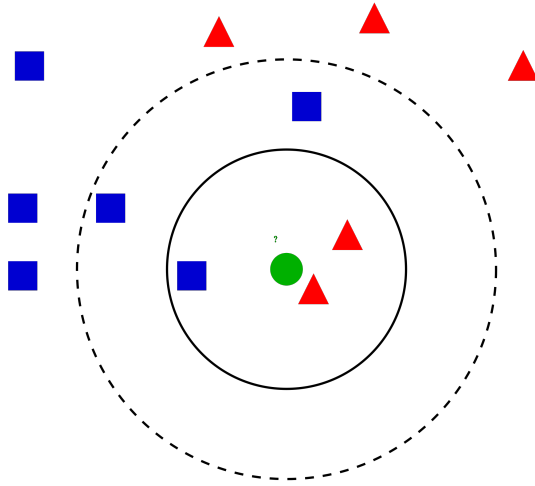


Figura 2.5: Ejemplo de k-nearest neighbor

Fuente: Wikipedia

La figura 2.5 muestra un ejemplo del algoritmo donde para $k = 2$ el nuevo ejemplo dado se clasificaría como triángulo, en cambio, con $k = 3$ el ejemplo se clasifica con cuadrado. Por tanto a una k de mayor tamaño, el resultado se suaviza.

Entre los inconvenientes de este algoritmo están el tratamiento de grupos de entrenamiento muy grandes o espacios de características muy largos.

- *Máquinas de vectores de apoyo:* SVM construye un modelo que es capaz de indicar ante una muestra nueva su clase [CV95]. Para ello, y tras un entrenamiento con muestras ya clasificadas, SVM proporciona un modelo que maximiza el margen lo máximo posible.

SVM es un clasificador lineal, sin embargo es posible resolver problemas no lineales mediante la utilización de otros métodos como "Quadratic program" mediante el uso de "kernel trick" que supone añadir una nueva dimensión.

- *Clasificación bayesiana:* Este método [BB58] presenta la idea que no existe un error de estimación al introducir una muestra, sino que se tratan como muestras de partida subjetivas para tomar decisiones respecto a nuevas muestras. Por lo tanto, para establecer la clase de una nueva muestra, se

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

modifica el conocimiento de partida puesto que se ha insertado una muestra más y se expresa un resultado.

Como si se tratase del razonamiento humano, ante un mayor número de muestras, existirá un mayor conocimiento y por tanto el error de estimación disminuye.

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)} \quad (2.15)$$

La fórmula 2.15 representa el teorema de Bayes formulado multiplicando la probabilidad de que ocurra A por la probabilidad de que ocurra B habiendo sucedido A, todo ello entre la probabilidad de que ocurra B. Algunos de los algoritmos más conocidos para el teorema de Bayes son los clasificadores: Naive Bayes, Seminaive Bayes, Naive Bayes a árbol, Clasificadores Bayesianos k-dependientes (KDB) y red Bayesiana.

La figura 2.6 muestra un resumen de los métodos descritos en este apartado así como sus algoritmos más conocidos.

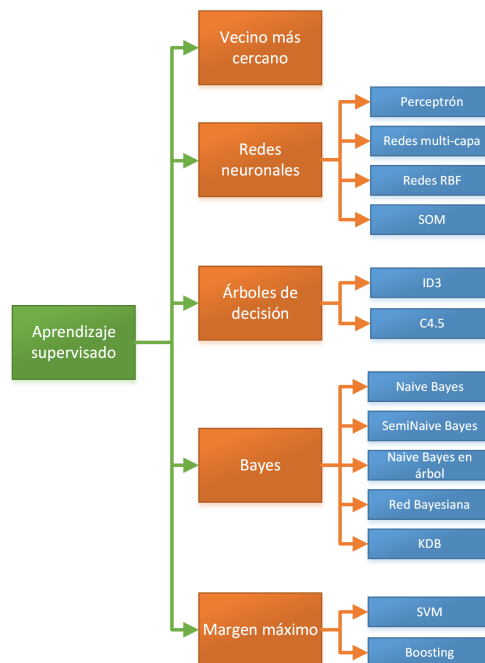


Figura 2.6: Resumen métodos aprendizaje automático supervisado

2.3.2.2 Aprendizaje no supervisado

Dentro del aprendizaje automático no supervisado, el método más relevante es el de agrupamiento. A partir de este método surgen dos algoritmos principales:

- *K medias*. Se trata de un método de agrupamiento y consiste en dividir un conjunto de muestras en k grupos. Este método supone un coste computacional alto, sin embargo, existen algoritmos ya desarrollados que permiten encontrar soluciones locales.

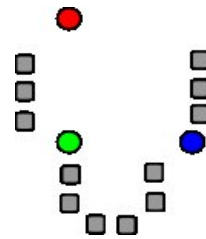


Figura 2.7: Ejemplo k-medias, muestras aleatorias

Fuente: Wikipedia

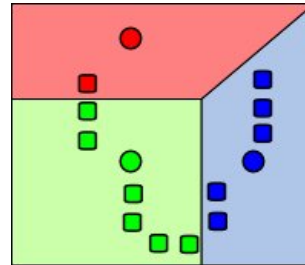


Figura 2.8: Ejemplo k-medias, grupos realizados

Fuente: Wikipedia

El algoritmo básico del k medias consiste en seleccionar k muestras centrales de manera aleatoria (figura 2.7). A partir de este momento, en un bucle iterativo se asocian a cada muestra aleatoria las muestras que se encuentran más cercanas (figura 2.8) mediante la distancia euclídea (ecuación 2.16), una vez se dispone de k grupos, se calcula el centroide de cada uno de ellos, se desplaza a ese lugar la muestra aleatoria y se vuelven a formar grupos con los más cercanos. Este proceso se realiza hasta que los grupos no varíen.

$$d_E(P_1, P_2) = \sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2} \tag{2.16}$$

Los algoritmos más utilizados en este método son Lloyd [Llo82] y Fuzzy C-Means [Dun73].

Entre los inconvenientes más importantes de este método se encuentran:

- Conocer el valor de k .

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

- Ofrece una solución de mínimo local, no global.
 - Alta dimensionalidad.
 - Carencia de una base matemática.
- *Algoritmo esperanza-maximización*: Este método [DLR77] se centra en una base probabilística mediante el uso de Gaussians y la distribución normal.

Debido a que es capaz de procesar información que no se encuentra o no clasificada, se está utilizando habitualmente en distintos campos como el aprendizaje automático o la visión artificial.

La figura 2.9 muestra un resumen de los métodos descritos en este apartado así como sus algoritmos más conocidos.

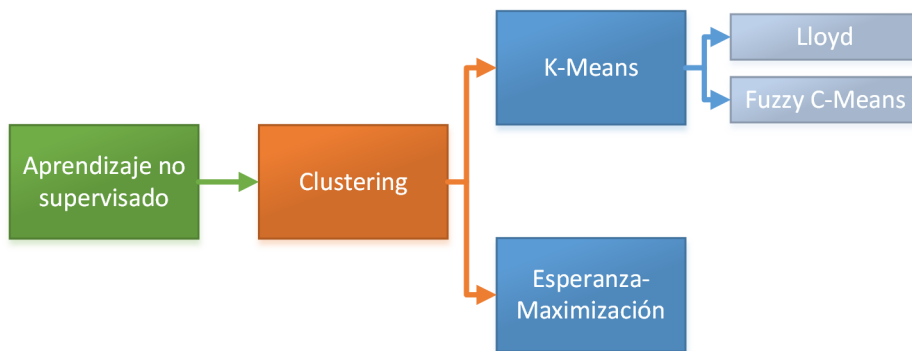


Figura 2.9: Resumen métodos aprendizaje automático no supervisado

2.3.3 Aprendizaje

Una vez se dispone de los conceptos básicos del aprendizaje automático y contextualizándose en el ámbito de MRI, para la generación de un experimento es necesario seguir cuatro fases que se detallan a continuación:

- *Extracción de características*: A partir de las imágenes de MRI obtenidas en el escáner, es necesaria la extracción de una serie de características que permitan clasificar las muestras. La elección de unas buenas características influirán notablemente en el rendimiento del clasificador.

- Selección de variables. Una vez obtenidas las características, es necesario seleccionar las más representativas del conjunto. Se debe comprobar que no se encuentran correlacionadas, de manera que aporten información relevante al clasificador. Estas características pueden ser señales a partir de las imágenes de MRI, o características extraídas a partir del análisis de las zonas de activación.
- Entrenamiento. Se realiza el entrenamiento a partir del conjunto de muestras ya clasificado, es decir, cada muestra se encuentra asociada a una única clase. En el entrenamiento, el clasificador será capaz de generar un conjunto de reglas que le sirvan para distinguir entre las distintas clases proporcionadas.
- Predicción. Una vez el algoritmo se encuentre entrenado, ante una muestra de clase desconocida, el algoritmo la clasifica.

2.4 Revisión de investigaciones

A partir de la literatura recogida, a continuación se expone la revisión de los artículos consultados. Esta revisión se centra en Teoría de Grafos y Aprendizaje automático.

2.4.1 Teoría de grafos

Para la realización de esta revisión, se han analizado en profundidad 21 artículos relacionados con el uso de la teoría de grafos en estudios de estado de reposo y DTI. La búsqueda se ha realizado a partir de dos buscadores principalmente, Google scholar y Web of Science.

Dentro de la gran cantidad de artículos existentes, se realizó una selección a partir de los siguientes criterios:

- Artículos publicados entre los años 2010 y 2014.
- Artículos indexados en Web of Knowledge.
- Estudios que describan específicamente los procesos que han seguido para la obtención de los resultados.

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

- Estudios centrados en imágenes de reposo o DTL.

La mayoría de los artículos seleccionados (Figura 2.10) se encuentran dentro de publicaciones de primer cuartil, existiendo otros de segundo, tercer y cuarto cuartil, así como dos artículos de congresos científicos, uno de ellos de ranking C y otro sin ranking.

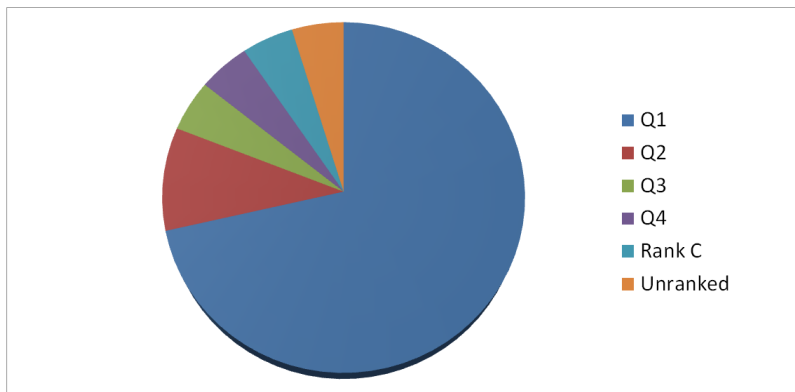


Figura 2.10: Clasificación de artículos analizados

La Tabla 2.2 recoge la información preliminar de cada uno de los estudios, incluyendo el número de sujetos del estudio, los grupos en los que se divide, rangos de edad, tipo de estudio (puede tratarse bien de un análisis de una patología particular o estudios de métodos del proceso). La edad indica la media (M) y desviación típica (SD) de cada estudio.

Tabla 2.2: Tabla resumen artículos a revisar

N	Grupos	Edad	Estudio	Ref
18	Todos controles 9 hombres 9 mujeres	M: 25,1 SD: 2,83	Estudio de acupuntura	[LCW+12]
86	43 controles 43 migrañosas Todo mujeres	Controles: M: 33,4 SD: 10,2 migrañosas: M: 32,6 SD: 11,1	Migraña	[LZL+12]

Continúa en la siguiente página

2.4 Revisión de investigaciones

Tabla 2.2 – *Continúa de la página anterior*

N	Grupos	Edad	Estudio	Ref
58	29 esquizofrenia (11 mujeres) 29 controles (11 mujeres)	Controles: M: 41,1 SD: 10,6 Esquizofrenia: M: 41,3 SD: 9,3	Esquizofrenia	[BNM+12]
61	34 cancer 27 sanas	40,94 - 74,02	Cáncer de pecho	[BHK12]
326	Grupo 1:205 Grupo 2: 90 Grupo 3: 31	Grupo 1: M: 66,4 SD: 9,8 Grupo 2: M: 74,5 SD: 7,5 Grupo 3: M: 70,7 SD: 11,4	Alzheimer	[BTF+13]
37	14 left TLE 11 right TLE 12 controles	-	Epilepsia	[CSE+14]
92	46 controles (7 mujeres) 46 autistas (7 mujeres)	Controles: M: 32,02 SD: 7,94 Autistas: M: 31,11 SD: 8,14	Autismo	[IYW+14]
301	55 controles 246 esclerosis	Controles: M: 41,7 Esclerosis 42,3	Esclerosis múltiple	[RVM+14]
115	50 controles (21 mujeres) 115 SVD (39 mujeres)	Controles: M: 70,2 SD: 9,3 SVD: M: 70,2 SD: 9,7	Lacunar infarction y leukoaraiosis	[LCM+14]

Continúa en la siguiente página

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

Tabla 2.2 – *Continúa de la página anterior*

N	Grupos	Edad	Estudio	Ref
169	47 controles (24 mujeres) 122 Epilepsia (70 mujeres)	Controles: M: 32 SD: 12 LTLE: M: 36 SD: 10 RTLE: M: 36 SD: 11	Epilepsia	[BCH+11]
86	48 mujeres 38 hombres	Mujeres: M: 20,8 SD: 1,6 Hombres: M: 20,7 SD: 1,7	Diferencia de género	[RBF+10]
44	22 epilepsia 22 controles	Epilepsia: M: 11,3 SD: 2 Controles: M: 10,5 SD: 1,6	Epilepsia	[BJO+14]
63	36 unmedicated depression 27 controles	Controles: M: 26,8 SD: 9,6 Depresión: M: 28,4 SD: 9,66	Depresión	[GCC+14]
27	15 TBI 12 controles	Controles: M: 26,4 SD: 5,8 TBI: M: 25,6 SD: 4,4	Traumatismo	[NWW+12]
89	35 controles (11 mujeres) 54 cirrosis (16 mujeres)	Controles: M: 48,8 SD: 12,5 Cirrosis: 49,5+-10,4	Cirrosis	[ZCP+15]

Continúa en la siguiente página

2.4 Revisión de investigaciones

Tabla 2.2 – *Continúa de la página anterior*

N	Grupos	Edad	Estudio	Ref
98	98 controles (56 mujeres)	M: 64,87 SD: 11,8 Controles:	Envejecimiento	[SLJAU ⁺ 14]
39	21 controles (13 mujeres) 18 AD (9 mujeres)	M: 70,7 SD: 6 AD: M: 70,7 SD: 7,2 Controles:	Alzheimer	[SASD ⁺ 10]
	18 epilépticos (8 mujeres) 18 controles (8 mujeres)	M: 8,5 SD: 1,8 Epilepsia: M: 8,9 SD: 2,1 Controles: M: 37 SD: 12	Epilepsia	[XWX ⁺ 13]
37	16 epilépticos 21 controles	Epilepsia: M: 38 SD: 13	Epilepsia	[LCBG14]
52	52 controles (26 mujeres)	M: 23,1 SD: -	Análisis de método	[LMZ ⁺ 10]

Para los artículos analizados, la tabla 2.3 contiene algunos de los parámetros más importantes que se utilizan en el pre-procesado de cada estudio.

La tabla contiene el software que han utilizado, el número de volúmenes descartados, el movimiento (mm) que se ha aplicado como máximo, el número de Teslas de la máquina de RM, el filtro paso banda utilizado para la reducción de artefactos, el filtro gaussiano utilizado, y por último, el "template", si procede en el que han referenciado todas las imágenes.

Tabla 2.3: Tabla resumen pre-procesado

Id	Software	Vols.	Mov.	T	Paso-banda	Filtro	Template
1	SPM5	5	2mm	1,5T	0,01-0,1Hz	-	MNI 3mm3

Continúa en la siguiente página

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

Tabla 2.3 – *Continúa de la página anterior*

Id	Software	Vols.	Mov.	T	Paso-banda	Filtro	Template
2	SPM5	5	1,5mm	3T	0,01-0,1Hz	-	MNI 2mm
3	FSL	3	-	3T	0,06- 0,125Hz	-	MNI
4	SPM8	-	-	3T	0,008- 0,09Hz	-	-
5	-	-	<20%	3T	Low Pass 0,1Hz	6	3mm
6	FSL	2	-	3T	0,01-0,1Hz	5	MNI
7	SPM8	-	2mm	1,5T	0,009- 0,08Hz	6	MNI 3mm3
8	SPM8	-	-	3T	0,01- 0,08Hz	-	EPI template
9	FSL MRIcro	-	-	1,5T	-	-	MNI
10	-	-	-	1,5T	-	-	standardized stereotaxic MNI 3mm3
11	SPM5	10	-	3T	0,01-0,1Hz	-	MNI 3mm3
12	SPM8 FSL	-	-	3T	0,01-0,1Hz	10	-
13	SPM8	-	3mm	3T	0,06- 0,11Hz	-	MNI 3mm3
14	AFNI Matlab	3	-	3T	0,01-0,1Hz	-	-
15	SPM8	10	1mm	3T	0,01- 0,08Hz	-	MNI 3mm3
16	FSL	5	-	3T	0,01-0,1Hz	-	MNI
17	FSL	-	-	1,5T	-	-	MNI midspace
18	SPM8	-	-	3T	-	-	MNI
19	FSL SPM8	-	-	1,5T	-	-	MNI
20	SPM8 MarsBar	5	1mm	3T	-	-	3mm3

La tabla 2.4 muestra las características más importantes a la hora de realizar el procesado, y los valores que han aplicado en cada uno de los estudios.

Tabla 2.4: Tabla resumen procesado

Id	Atlas	Correlación	Umbral	Características	Software	Análisis estadístico	Tipo de red	Redes
1	AAL90	Pearson	0,1-0,4 0,01	C, L, Eg, El, Nc, W	MatLab	ANOVA	Binaria	100
2	AAL90	Pearson	0,15-0,3 0,01	C, L, Nc, Nm	-	NBS	Binaria	-
3	AAL90	Pearson	-	S, D	Matlab BCT Matlab Boost Graph	FDA	Binaria	-
4	AAL90	-	0,41-0,5 0,1	C,L,Sw, Nd	BCT GAT	-	Binaria	2.000
5	Dosenbach	Pearson Fisher z(r)	-	C,L,Sw,M,	-	ANOVA	Binaria	10.000
6	AAL	Pearson	0,25-0,5	B, C, Eg, Nc, El	Brain Net viewer Matlab BCT	-	Binaria	-
7	Dosenbach	-	0.19-0.48 0,63	Dg,B,Eg,El,AssC,L,Sw	BCT	-	-	10.000
8	AAL116	Pearson	0-0,2, 0,01	Ndg, Eg, H, L, Ass	BCT	ANOVA	Sin pesos	100
9	AAL90		0,1	Nedg, El, Eg	BCT	t-test	Con pesos	500
10	AAL52	Pearson	0,05-0,4	C,L, B	-	-	Binaria	1000

Continúa en la siguiente página

Tabla 2.4 – *Continúa de la página anterior*

Id	Atlas	Correlación	Umbral	Características	Software	Análisis estadístico	Tipo de red	Redes
11	AAL90	Pearson	0,1-0,46 0,01	C,L,Eg,El	-	ANOVA	Binaria	100
12	PALS	-	0,01-0,75 0,01	B, M, C, L	BCT SPM	-	-	20
13	AAL90	-	0,08-0,32 0,01	Dg, Nef, B, C, L, Eg,El	BrainNetviewer	-	Binaria	-
14	MNI305	Linear correlation coefficient	0,7	C, Dy, L, Dg	BCT	t-test	Binaria	-
15	AAL90	Pearson	0,05-0,34 0,02	C,L, Dg,	-	ANCOVA	Binaria	-
16	AAL90	Pearson	0,15	W,C,L	Matlab	-	Binaria	-
17	AAL	SL	0,01-0,15 0,05	C,L	-	-	-	50
18	AAL90	-	-	S, C, L, Eg, El, Nef	SPM8, Diffusion Toolkit Brain net viewer	ANCOVA	-	1.000
19	AAL78	-	-	C, L, Eg, El, Er	BCT	-	-	1000
20	AAL90	Granger	-	Dg, B, M, C, L	-	-	-	100

Para cada uno de los artículos se muestra el atlas utilizado, la correlación aplicada, el umbral, las características extraídas, el software, análisis estadístico, el tipo de red, y por último el número total de matrices aleatorias generadas para cada propiedad.

La tabla 2.5 contiene las características referenciadas en la tabla anterior de procesado.

Tabla 2.5: Características de la revisión del procesado

Id	Nombre	Id	Nombre
Ass	Asortatividad	M	Modularidad
B	Centralidad	Nc	Centralidad de nodo
C	Agrupamiento	Nd	Grado de nodo
D	Diversidad	Ndg	Grado de red
Dg	Grado	Nedg	Aristas de red
Dy	Densidad	Nef	Eficiencia de nodo
Eg	Eficiencia global	Nm	Modularidad de red
El	Eficiencia local	P	Coeficiente de participación
Er	Eficiencia regional	S	Fuerza
Gc	Componente grande	Sw	”Small worldness”
H	Jerarquía	T	Transitividad
L	Longitud de camino	W	Conectividad interregional

2.4.2 Aprendizaje automático

En cuanto a los artículos revisados, mediante el uso de técnicas de aprendizaje automático se realizan diversos estudios.

Éstos han sido divididos en 2 categorías, estudios de clasificación y estudios de clasificación particular.

El artículo [PMB09] muestra una **visión general de los clasificadores** de aprendizaje automático usados en fMRI. En primer lugar, describe **cómo ha de realizarse un análisis de clasificación** mediante un ejemplo. Tras ello crea los ejemplos, analiza los inconvenientes potenciales así como la necesidad de disminuir el número de características.

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

Con todo lo anterior muestra cómo **realizar la elección correcta de un clasificador** y cómo ponerlo en práctica. Algunos de los ejemplos que utiliza están desarrollados mediante Gaussian Naive Bayes (GNB), Logistic Regression, Support Vector Machine (SVM) o Linear Discriminant Analysis (LDA).

Finalmente describe el método de **validación cruzada** para un entrenamiento y test óptimos así como el rediseño de las características utilizadas. Algunos de los métodos han sido "Activity", "Accuracy", "Searchlight Accuracy", "ANOVA" y "Stability".

El artículo [Bur98] describe un **completo tutorial de SVM** para el reconocimiento de patrones, comenzando con una visión general de los conceptos de dimensión y minimización del riesgo estructural.

Se describe una explicación de su aplicación tanto a nivel teórico como en entornos reales. También se describe como SVM es aplicado a grandes dimensiones de características incluso infinitas mediante el cálculo de "homogeneous polynomial" y "Gaussian radial basis function kernels".

Aunque no se demuestra el rendimiento de SVM, hay argumentos que apoyan la exactitud observada.

2.4.2.1 Estudios de clasificación

Los autores en [FMV08] mediante el análisis de las señales en fMRI, plantean la hipótesis de que **la actividad cerebral** surgida en varios lugares del cerebro **puede ser invisible para un análisis convencional** con métodos estadísticos, por lo que se plantea una solución mediante **aprendizaje automático**.

Los algoritmos de reconocimiento de patrones deben aprender a relacionar los patrones de respuesta cerebral con estados ya descritos del sujeto en forma de etiquetas de manera discreta (clasificación) o continua (regresión).

El artículo describe los fundamentos matemáticos de aprendizaje automático en fMRI, concretamente en dos métodos como el **Support Vector Machine** y **Relevance Vector Machine**. A su vez muestra ejemplos y aplicaciones de los métodos en datos fMRI.

En el artículo [MVS⁺08], los autores utilizan métodos de reconocimiento de patrones para la detección de patrones de activación cerebral **a partir de las señales** recogidas de los datos fMRI.

Cuando los vóxeles que transmiten la información son de menor proporción que el número total de vóxeles medidos, la sensibilidad de los métodos se reduce enormemente.

Para evitar este hecho, otros estudios hacen uso de selección de vóxel univariado o usan regiones de interés antes de aplicar los algoritmos de aprendizaje automático.

En cambio, en este artículo se utiliza una estrategia para la clasificación de los datos de la imagen basándose en un **algoritmo de selección de características** que utiliza **SVM**, de forma que elimine vóxeles irrelevantes y estime patrones informativos.

Además de ello, se compara esta nueva técnica con las anteriores, aplicando el nuevo método en datos reales fMRI de pacientes estimulados mediante sonidos.

Con esos datos, **el algoritmo es capaz de detectar y clasificar con precisión distintos patrones** superando, de acuerdo a la simulación, los análisis estadísticos univariantes y aprendizaje estadístico sin selección de características.

El artículo [SWLH10] hace referencia a una hipótesis de desconectividad propuesta en personas con esquizofrenia. Por ello, el objetivo es examinar los síndromes de la esquizofrenia intentando decodificarlos mediante algunos patrones en estado de reposo.

Para ello, ha diseñado **un clasificador** con aprendizaje automático **para extraer las características funcionales** que difieren en conectividad en los pacientes esquizofrénicos contra los controles sanos.

El clasificador está dividido en dos partes, en primer lugar se ha utilizado el método de coeficiente de correlación para extraer regiones altamente discriminantes y construir con ello una función de clasificación. En segundo lugar, un clasificador no supervisado para discriminar entre esquizofrénicos y sanos.

El clasificador ofrece una precisión de 93,75% para pacientes esquizofrénicos y 75% para controles sanos. Además de ello, se ha observado mayor discriminación en cuanto a la conectividad en las regiones del cerebelo y la corteza frontal evidenciando la hipótesis dada.

A su vez, el estudio demuestra que el uso de aprendizaje automático puede extraer nueva información del cerebro en estado de reposo con lo que se mejora el diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia.

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

Los autores [WHM03] clasifican los estados cognitivos de sujetos humanos en base a su actividad cerebral en una fMRI.

Se ha demostrado en artículos previos la posibilidad de **clasificar distintos estados cognitivos**, por ejemplo si el sujeto está leyendo una frase ambigua o si está leyendo un verbo.

Por tanto, esto supone ampliar los clasificadores incluso clasificando a pacientes que no hayan participado en el entrenamiento.

El artículo muestra diversos enfoques del aprendizaje automático para entrenar clasificadores y obtener unos resultados. Algunos de ellos son **GNB, SVM o k Nearest Neighbor**. Entre las características tomadas para la clasificación están la media por cada región de interés, el número de vóxeles activos en la región, o la media de activación de cada región durante las tareas. Esto se ha probado con dos conjuntos diferentes de datos de fMRI.

El objetivo del estudio [YSZ⁺13] es el de investigar los caracteres hereditarios de la esquizofrenia en pacientes en reposo mediante fMRI y compararlo con sus hermanos.

En este estudio se realiza la clasificación mediante **lineal SVM y PCA**. Al analizar las conectividades con poder discriminativo se hallaron 3 tipos de funciones de la conectividad.

El análisis de patrones multiclase logró un 62% de precisión mediante validación cruzada y sugiere que el estudio de estado de reposo de conectividades funcionales es significativo.

En el artículo [MHN⁺04] se describen los métodos de aprendizaje automático para la clasificación de estados cognitivos.

En particular, el artículo presenta estudios de **clasificadores para distinguir entre estados cognitivos** como mirar una foto o una frase, si lee una frase ambigua o no, si la palabra que lee describe comida, gente o edificios.

Los métodos utilizados son **GNB, SVM y kNearest Neighbor**.

Este artículo describe cómo aplicar con éxito los métodos de aprendizaje automático.

Los autores de [FCRF13] describen el uso de **SVM** como técnicas de aprendizaje automático para la segmentación y clasificación de imágenes médicas.

Los enfoques actuales que utilizan SVM extraen características desde el cerebro y clasifican junto a un post procesamiento para eliminar falsos positivos.

Finalmente se demuestra que el uso cuidadoso de las características y las técnicas de preprocesamiento no solo ahorra espacio de almacenamiento y tiempo de cálculo sino que conduce a una clasificación más eficaz.

Los autores del artículo [FBvC⁺13] afirman que el cerebro femenino contiene mayor tejido de materia gris mientras que el cerebro masculino tiene mayor materia blanca.

Tras tratar con un grupo de 121 sujetos (67 mujeres y 54 hombres), se ha realizado un pre procesado y después una clasificación mediante entrenamiento y test con **SVM**.

En el artículo [DRF⁺05] se realiza un estudio relativo a los **patrones de actividad cerebral durante el engaño**.

Para ello, el estudio se centra en el valor individual de cada paciente y no en promedios de grupo.

Se han aplicado métodos de clasificación de patrones para discriminar los patrones asociados a la mentira y a la verdad.

Los resultados positivos indican el potencial de las **técnicas de aprendizaje automático**, en este caso el uso de patrones no lineales de clasificación como **SVM**.

En este artículo [NPDH06] se marca como clave en la neurociencia la capacidad de asignar representaciones mentales a los patrones de actividad neuronal, mediante la aplicación de sofisticados métodos de clasificación de patrones de algoritmos a los patrones distribuidos de datos de fMRI, con el fin de decodificar la información representada en el cerebro en un instante particular de tiempo.

Los **análisis de patrones multi vóxel** (MVPA) han dado lugar a la consecución de la lectura de la mente, y son además una herramienta para avanzar en la comprensión del procesamiento de la información neural.

Los autores de [GK13] se centran en **técnicas automáticas para la detección de tumores** cerebrales mediante imágenes de fMRI.

Pese a que los radiólogos utilizan imágenes médicas para diagnosticar enfermedades con precisión, la identificación de un tumor cerebral es complicada para un radiólogo.

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

Lo principal es la segmentación de las imágenes de manera automática teniendo en cuenta la materia blanca, la materia gris y el líquido cefalorraquídeo.

Los autores de [vGMS⁺13] comentan como los médicos y científicos han identificado una serie de áreas del cerebro que se activan a partir de un estímulo concreto. Sin embargo, no existe una comprensión acerca de cómo el cerebro representa estos estímulos a partir de grabaciones directas de fMRI y **algoritmos de aprendizaje automático**, se caracterizan los patrones **que distinguen a distintos estados cognitivos**.

Los autores [HNPW03] describen un **aprendizaje automático para discriminar estados cognitivos** tales como "la observación de una imagen" frente a "la lectura de una frase", y "leer una palabra acerca de las personas" frente a "la lectura de una palabra de edificios". Para este estudio se ha hecho uso del método de aprendizaje automático **Gaussian Naive Bayes (GNB)**.

2.4.2.2 Clasificación particular

En este artículo [MGE⁺07] se realiza un estudio a partir de los resultados obtenidos en un **ICA**, a partir de los datos de fMRI. El método se divide en dos pasos, en un primer paso se asocia cada componente independiente con una representación multidimensional de características. En un segundo paso, un **algoritmo de aprendizaje automático separa las huellas creadas en seis clases** generales. Para ello se aplica al estudio un paradigma mediante caras e imágenes de control.

El estudio demuestra que las huellas utilizadas son una herramienta valiosa para la inspección, caracterización y selección de componentes independientes, además de demostrar que las clasificaciones automáticas en fMRI presentan una alta correspondencia.

Los autores [ZST⁺05] indican que las técnicas estándar para fMRI se centran en la búsqueda de zonas de activación tradicionalmente. En cambio, este artículo presenta la aplicación de métodos de aprendizaje automático para clasificar sujetos mientras observan las mismas tareas.

El estudio se centra en la **separación entre drogadictos y sujetos de control**. Para ello se analizan una serie de métodos de clasificación (**GNB, SVM y k Nearest Neighbor**) y se introduce un nuevo algoritmo a partir de la información

complementaria sobre las dosis del paciente. Las herramientas propuestas pueden proporcionar información no abordada en métodos tradicionales.

Los autores [FSD06] indican que la construcción de clasificadores que detecten estados cognitivos sufre de alta variabilidad en patrones de actividad.

Para superar esto, se identifican las regiones del cerebro relevantes en el estudio a partir de los datos de entrenamiento, y a continuación se extrae la información estadística de cada región, de forma que son robustos a variaciones de inter sujetos. Finalmente, las variaciones de diferentes muestras en cada región fueron aliviadas mediante **PCA**.

A partir de las características extraídas por cada región, se utiliza un método de selección para entrenar un clasificador de **SVM** para decodificar los estados del cerebro.

Los autores [RABVDV13] aplican **aprendizaje automático** de dos maneras, **a partir de las señales** obtenidas del estudio fMRI, y a partir de las características extraídas de la **teoría de grafos**.

Para el análisis de las zonas del cerebro que deben ser estudiadas, los autores utilizan distintas técnicas como por ejemplo **ICA o agrupamiento**. Además de ellos, para la clasificación utilizan Markov Random Field, SVM y Naive Bayes.

2.4.2.3 Conclusiones aprendizaje automático

Tras el análisis de la literatura, el uso de aprendizaje automático esta siendo usado durante los últimos 5 años para la detección de regiones de actividad cerebral.

El análisis se puede realizar directamente desde las señales recogidas o a partir de características propias extraídas.

Los métodos de aprendizaje automático más utilizados según la literatura son SVM, GNB, agrupamiento y k Nearest Neighbor por lo que se utilizan métodos tanto de aprendizaje supervisado como no supervisado.

El motivo de la clasificación de regiones mediante técnicas de aprendizaje automático en vez de los métodos convencionales estadísticos se refiere a una mayor precisión y a la búsqueda de información en patrones que pueden ser obviados en un modelo estadístico.

La tabla 2.6 muestra un resumen de los métodos más relevantes que han sido estudiados ordenados de forma creciente por el año de su creación e indicando las

2. ESTUDIO DEL ESTADO DEL ARTE

ventajas e inconvenientes más importantes, además de su vinculación a estudios de MRI.

Tabla 2.6: Tabla resumen aprendizaje automático en fMRI

Año	Método	Tipo	Ventajas	Inconvenientes	Uso fMRI
1950	Redes Neuronales	Supervisado	Múltiples implementaciones, Tiempo real, Flexibilidad.	Método lineal, Complejidad de interpretación.	-
1951	Vecino más cercano	Supervisado	Simple, Permite conceptos complejos, Tolerante a ruido en la información.	Coste computacional alto, Indicar el número K , Interpretación inexistente.	[WHM03], [MHN ⁺ 04], [ZST ⁺ 05]
1958	Bayes	Supervisado	Resultado en árbol, Fácil comprensión.	Necesidad de un gran número de muestras, Uso únicamente de variables discretas.	[PMB09], [WHM03], [MHN ⁺ 04], [HNPW03], [ZST ⁺ 05], [RABVDV13]
1973	K -Means	No Supervisado	Simple, Muestras automáticamente asignadas.	Indicar el número de clústers, Un único valor por ítem, Problemas con alta dimensionalidad.	[RABVDV13]
1977	Esperanza-Maximización	No Supervisado	Contiene las propiedades óptimas de otros métodos.	Dependiente de la distribución, Malos resultados con un número de muestras pequeño.	-
1986	Árboles de decisión	Supervisado	Múltiples implementaciones, se analizan todas las opciones, Ayuda a mejores decisiones.	Número de alternativas, Difícil de interpretar.	-
1995	Margen máximo	Supervisado	Resuelve problemas no lineales, Buen funcionamiento con alta dimensionalidad, Evita mínimos locales.	Sobre-entrenamiento, Dependiente de los parámetros del Kernel.	[RABVDV13], [PMB09], [WHM03], [MHN ⁺ 04], [ZST ⁺ 05], [Bur98], [FMV08], [MVS ⁺ 08], [YSZ ⁺ 13], [FCRF13], [FBvC ⁺ 13], [DRF ⁺ 05], [FSD06]

2.5 Sumario

En este capítulo se ha revisado por un lado los conceptos más relevantes sobre MRI y por otro lado la literatura existente sobre la teoría de grafos y el aprendizaje automático referente a este ámbito.

Por tanto, tras el estudio completo del estado del arte, puede afirmarse que:

El estudio y clasificación de áreas cognitivas en el cerebro a partir de imágenes de resonancia magnética es posible mediante el uso de teoría de grafos y técnicas de aprendizaje automático, quedando la puerta abierta en este campo a la obtención de un método con una mayor confiabilidad, de un ratio de acierto más elevado, y una extracción de características con mayor relevancia.

Base de datos

Para la realización de esta tesis, ha sido necesaria la utilización de 3 bases de datos diferentes de imágenes de resonancia magnética. La primera de las bases de datos es considerada como la principal de la investigación, las otras 2 bases de datos son auxiliares, utilizadas para dos apartados concretos de la investigación. Éstas se describen en el punto 3.5 de este mismo capítulo.

La base de datos principal se encuentra enmarcada dentro de un estudio sobre la migraña. En este estudio, los sujetos se separan en 3 grupos:

- Sujetos control que no padecen de migraña.
- Sujetos con migraña esporádica.
- Sujetos con migraña crónica y abuso de fármacos.

Hay que destacar que la elaboración de una resonancia magnética en un paciente con migrañas es inviable durante el padecimiento del dolor. El instrumental necesario emite un alto nivel de ruido, lo cual resulta imposible de soportar por el paciente.

El resto de este capítulo se encuentra organizado como sigue. La sección 3.1 describe la población de referencia existente. La sección 3.2 indica los criterios de

3. BASE DE DATOS

selección seguidos para la inclusión y exclusión de sujetos en el estudio. La sección 3.3 expone el tamaño muestral finalmente recogido para el estudio. La sección 3.4 muestra el método utilizado. La sección 3.5 indica las bases de datos auxiliares que han sido utilizadas para algunos bloques de esta tesis que así lo necesitaban. La sección 3.6 muestra información acerca del clúster utilizado para el procesamiento de las imágenes. Finalmente la sección 3.7 resume el capítulo con los sujetos que componen la base de datos.

3.1 Población de referencia

La población de referencia es definida como la población total que tiene posibilidad de pertenecer a este estudio. A partir de la población de referencia, se indican los criterios necesarios para su selección pasando a formar parte del grupo de población blanco. Este grupo contiene la población que cumple los requisitos y de la que será extraída la población de estudio final o muestra, que se utilizará durante la investigación (ver figura 3.1).

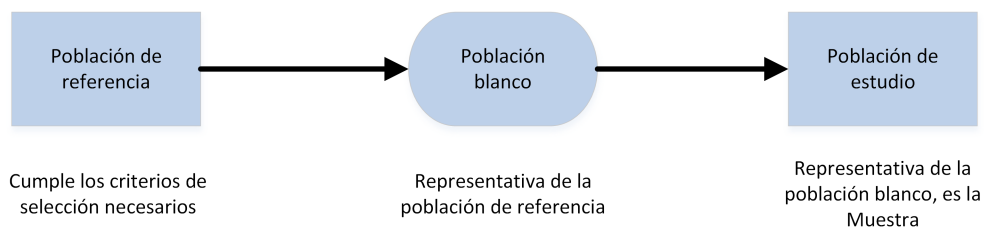


Figura 3.1: Población de referencia a la muestra.

Para esta tesis, la población de referencia está formada por los pacientes de la comarca interior de Bizkaia, atendidos concretamente en el hospital de Galdakao, cubriendo una población de aproximadamente 300.000 habitantes.

3.2 Criterios de selección

Para los criterios de selección se han seguido los criterios de clasificación de migrañas de la International Headache Society (IHS) 2004:

3.2 Criterios de selección

1. Pacientes con migraña crónica y abuso de medicación: cefalea durante más de 15 días al mes con más de 3 meses de evolución, con uso de ergóticos, triptanes, opioides, y combinación de analgésicos durante más de 10 días al mes o uso de analgésicos simples durante más de 15 días al mes.
2. Pacientes con migraña episódica: 2 a 8 episodios al mes de migraña durante más de 3 meses y sin abuso de medicación.

Para el grupo de controles se han seleccionado voluntarios sanos sin migrañas de ningún tipo que acepten participar en el estudio, procedentes de:

- Personal trabajador del hospital de Galdakao.
- Personas que acudan al hospital por diversos motivos y contesten al requerimiento de controles para el estudio.
- Pacientes de las Consultas Externas de Neurología en los que no se observe lesión cerebral por RM ni patología del sistema nervioso central.

Los **criterios de Inclusión** para todos los grupos son:

- Edad entre 18 y 50 años.
- Hombres y mujeres.
- Nivel de escolarización mínimo de 10 años.
- Firmado el Consentimiento informado, supervisado previamente por el Comité de Ética del Hospital de Galdakao.
- No presentar deterioro intelectual, enfermedad psiquiátrica previa, ni seguir tratamientos farmacológicos de tipo psiquiátrico.

Los **criterios de Exclusión** para todos los grupos son:

- Cualquier circunstancia contraria a los criterios de inclusión.
- Abuso a otro tipo de sustancias.
- Presentar una lesión focal al realizar la prueba de imagen (MRI), o cualquier circunstancia que impida la realización de la misma (marcapasos, claustrofobia, etc.).

3. BASE DE DATOS

3.3 Tamaño muestral

La muestra actual es de 54 sujetos (15 controles, 20 pacientes con migraña esporádica y 19 con migraña crónica y abuso de medicamentos).

La tabla 3.1 muestra los sujetos que son utilizados en esta investigación. Para la edad de los sujetos se muestra su media y desviación típica.

Tabla 3.1: Descripción de la base de datos principal

Grupo	Acrónimo	N	Edad	Sexo	Lateralidad
Controles	(CON)	15	47,6 (7,06)	14 mujeres	Todos diestros
Migrañosos	(MIG)	20	43,9 (8,17)	20 mujeres	2 ambidiestros
Abusadores	(ABU)	19	46,05 (7,99)	15 mujeres	Todos diestros

3.4 Método

El método seguido para la inclusión de sujetos, su diagnóstico y toma de imágenes de RM se describe a continuación.

3.4.1 Evaluación Neurológica

Realizada por 2 neurólogos del hospital de Galdakao para detectar, seleccionar y ver criterios de inclusión de los participantes en los diferentes grupos según la IHS.

3.4.2 Exploración Neuropsicológica

Al grupo de pacientes con migraña, una psicóloga pasará al inicio y final del estudio un test de Depresión (test de Hamilton) [MDRHS86] y un Test de Calidad de Vida (SF-36) [APA95].

Una vez seleccionados los pacientes y éstos hayan firmado el consentimiento informado, realizarán las siguientes tareas: En primer lugar un test de depresión y ansiedad, posteriormente la MRI. Se les entregará un calendario de migraña en donde anotarán día a día las migrañas, medicación tomada y días de trabajo perdidos por la migraña.

3.4 Método

Cada 3 meses serán evaluados por el equipo de neurología para comprobar si la migraña crónica y el abuso ceden con el tratamiento adecuado y/o pacientes con migraña esporádica se convierten en abusadores. Serán seguidos durante un año donde se hará una evaluación final, pasando de nuevo los test de depresión y calidad de vida.

Toda la información recogida permitirá clasificar los pacientes con migraña según hayan tenido buen pronóstico (esporádicos que siguen con ese tipo de migraña o abusadores que han pasado a no abusar) o mal pronóstico (abusadores que persisten o esporádicos que se han convertido a abusadores). Se comprobará posteriormente si existía alguna diferencia en la activación prefrontal, relacionando lo observado en la MRI con el resultado clínico.

Todos los sujetos con migraña incluidos en el estudio han acudido a consultas trimestrales con su médico, de forma que se han acumulado un conjunto de variables que describen lo ocurrido durante 3 meses. Además de estas variables, se añaden las extraídas de los tests realizados. Todas ellas se encuentran en la siguiente tabla (Ver tabla 3.2).

Nombre	Descripción
MIDTOT_1	Test MIDAS referente a la gravedad del dolor
MID5A_1	Test MIDAS referente a los días de dolor
MID5B_1	Test MIDAS referente al sentimiento emocional
CAL1_1	Dolor mes 1
CAL2_1	Número de pastillas mes 1
CAL3_1	Dolor mes 2
CAL4_1	Número de pastillas mes 2
CAL5_1	Dolor mes 3
CAL6_1	Número de pastillas mes 3
pf_1	Funciones físicas
rp_1	Rol físico
bp_1	Índice de dolor
gh_1	Test SF-36 referente a la percepción general de la salud
vt_1	Vitalidad
sf_1	Funciones sociales
re_1	Rol emocional
mh_1	Índice salud mental
pcs_1	Componente físico
mcs_1	Componente mental

Continúa en la página siguiente...

3. BASE DE DATOS

Nombre	Descripción
score_msq1_1	Calidad de vida (Específico de migraña)
score_bai_1	Test de ansiedad
score_bdi_1	Test de dependencia
score_cuestdepen_1	Cuestionario dependencia
score_trc_cont	Reserva cognitiva en continuo
score_bdi_cat_1	Categorico (CAT) dependencia
score_bai_cat_1	CAT ansiedad
MIDTOT_cat_1	Test MIDAS gravedad dolor CAT
dias_dolor_total	Días de dolor totales
analgésicos_total	Analgésicos totales
dif_pf	Diferencias SF-36 entre las 3 visitas
dif_rp	Diferencias SF-36 entre las 3 visitas
dif_bp	Diferencias SF-36 entre las 3 visitas
dif_gh	Diferencias SF-36 entre las 3 visitas
dif_vt	Diferencias SF-36 entre las 3 visitas
dif_sf	Diferencias SF-36 entre las 3 visitas
dif_re	Diferencias SF-36 entre las 3 visitas
dif_mh	Diferencias SF-36 entre las 3 visitas
dif_pcs	Diferencias SF-36 entre las 3 visitas
dif_mcs	Diferencias SF-36 entre las 3 visitas
dif_bai	Diferencia ansiedad entre las 3 visitas
dif_bdi	Diferencia dependencia entre las 3 visitas
RC	Reserva cognitiva CAT
Resultado_CRC	Reserva cognitiva continua
media_pf	Media SF-36 entre las 3 visitas
media_rp	Media SF-36 entre las 3 visitas
media_bp	Media SF-36 entre las 3 visitas
media_gh	Media SF-36 entre las 3 visitas
media_vt	Media SF-36 entre las 3 visitas
media_sf	Media SF-36 entre las 3 visitas
media_re	Media SF-36 entre las 3 visitas
media_mh	Media SF-36 entre las 3 visitas
media_pcs	Media SF-36 entre las 3 visitas
media_mcs	Media SF-36 entre las 3 visitas
media_msq1	Media calidad de vida
media_bai	Media ansiedad
media_bdi	Media dependencia
media_MIDTOT	Media MIDAS total
media_MID5A	Media días de dolor

Continua en la página siguiente...

Nombre	Descripción
media_MID5B	Media emocional

Tabla 3.2: Variables médicas

3.4.3 Exploración con fMRI

La RM se adquiere en un sistema de 3 Teslas (Philips Achieva TX 3.0T). Los pacientes se colocan en decúbito supino. Se adquieren imágenes T1 3D en proyección sagital, con una secuencia Eco de gradiente T1 3D (TI=900 ms, TR=2070 ms, TE=4.13 ms, ángulo 7°).

La secuencia morfológica utilizada es un TFE T1 3D, imágenes T1 con reconstrucciones de la anatomía del paciente de alta resolución. No contienen información sobre las áreas activas del cerebro, pero sirven para localizar sobre el cerebro del paciente las zonas de correlación neuronal una vez obtenidas. Para cada paciente se realiza una imagen T1, compuesta por 250 cortes con una resolución de 256x256 píxeles, siguiendo el formato Philips DICOM.

Para las imágenes en estado de reposo, la secuencia funcional utilizada es un EPI-BOLD (Echo-Planar Imaging Blood Oxygen Level Dependent) con los siguientes parámetros: TR 2100; TE 29; 30 cortes con un grosor de 3 mm. Resolución en plano de 3x3 mm. 214 mediciones dinámicas, con una duración total de la secuencia de 7 minutos y 39 segundos.

Tras el paso por la resonancia magnética lo que se obtiene es un conjunto de imágenes en 2D que conjuntamente forman la imagen 3D del cerebro analizado. Éstas están formadas por una imagen T1, la cual es la descripción estructural del cerebro, y por un conjunto de imágenes BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) las cuales son tomadas en distintos intervalos del estudio y describen la actividad funcional registrada.

La mayor parte del software actual para el análisis de estas imágenes requiere que se conviertan a un estándar llamado NIFTI-1, el cual es un formato de fichero binario para almacenar datos de imágenes médicas. Tras la conversión se obtiene por cada paciente su imagen T1 y el conjunto de imágenes BOLD. Sin embargo, aún es necesario realizar unas pequeñas modificaciones en las imágenes antes del análisis.

3. BASE DE DATOS

A la hora de la realización de la resonancia, la instrumentación mediante la interacción con el propio radiólogo escanea completamente la cabeza del paciente; por lo que para un correcto análisis es necesario eliminar previamente de la imagen la zona inferior al cerebro.

Además de esta pequeña modificación y debido a la posible variabilidad de las imágenes (1-4mm), es necesario ajustar todas las imágenes a un punto fijo (realineado). Aunque el paciente permanece con la cabeza bloqueada, son inevitables ligeros movimientos del orden de milímetros que interfieren a la hora del posterior estudio.

3.5 Bases de datos auxiliares

Como se verá en el próximo capítulo, es necesaria la validación de 2 estudios de la manera más exhaustiva posible. Por lo tanto se ha hecho uso del proyecto **”1000 Functional Connectomes Project”** [Y CZ⁺13], el cual contiene 1000 imágenes de RM disponibles para su uso de manera libre. Las imágenes se encuentran disponibles en conjuntos ya publicados en diversos artículos de centros de investigación y universidades de primer nivel en el campo de la neuroimagen.

Para validar los resultados de esta tesis se han utilizado dos bases de datos auxiliares:

- Para el estudio de Análisis de la confiabilidad, se ha utilizado la base de datos **”NKI-RS - Multiband Imaging Test-Retest Pilot Dataset”** [Mil12]. Esta base de datos tiene la particularidad que sus sujetos controles disponen de dos imágenes de resonancia realizadas con varios días de diferencia. Este hecho es muy útil para el estudio que se quiere realizar en esta tesis puesto que permite la realización de un estudio de confiabilidad. La siguiente tabla muestra una descripción de la base de datos.

Tabla 3.3: Descripción de la base de datos auxiliar para el análisis de la confiabilidad

Grupo	Acrónimo	N	Edad	Sexo	Lateralidad
Controles	(CON)	24	34,38 (12,91)	6 mujeres	2 ambidiestros 3 zurdos

- Para el estudio de la formulación del umbral, se ha utilizado la base de datos "Beijing_Zang" con 198 sujetos de control, de los cuales 76 son varones y 122 mujeres. El rango de edad se encuentra entre 18 y 26 años. El TR ("Repetition Time") es de 2 segundos, y cada imagen cuenta con 225 volúmenes. Esta base de datos fue utilizada para la validación de la herramienta REST [SDL⁺11], muy conocida en el procesamiento de imágenes de RM. La siguiente tabla muestra una descripción de la base de datos.

Tabla 3.4: Descripción de la base de datos auxiliar para la formulación del umbral

Grupo	Acrónimo	N	Edad	Sexo
Controles	(CON)	198	21,16 (1,83)	122 mujeres

3.6 Cluster I2Basque

Debido a la gran carga computacional necesaria para el análisis de las imágenes, se ha hecho uso del clúster I2Basque del Gobierno Vasco. Se trata de un supercomputador con 1.024 procesadores y 90 TB de almacenamiento, que proporcionan una potencia de cálculo sostenida de 11 Teraflops (11 billones de operaciones por segundo).

Este supercomputador se encuentra dentro de la Red Académica I2Basque, la cual proporciona su acceso a grupos de investigación del Gobierno Vasco que soliciten su uso.

3.6.1 Recursos

Los recursos que dispone el clúster de I2Basque son los siguientes:

- Cluster gt3
 - 80 nodos, 1.072 cores
 - 24 TB disco, 1.688 TB RAM
 - 6,367 TFlops

3. BASE DE DATOS

- Gigabit Ethernet
- Sun Grid Engine
- CentOS 5.3

3.7 Sumario

En este capítulo se ha descrito la población de referencia que va a utilizarse en los principales métodos de esta tesis. Además se han numerado los criterios de selección, tamaño muestral y método seguido para la realización de las imágenes de RM.

Finalmente, se han indicado las bases de datos auxiliares que van a utilizarse, y el uso del clúster I2Basque. Este es necesario para la realización de los procesos que requieren un alto nivel de computación.

Capítulo

4

Diseño

Este capítulo contiene la descripción pormenorizada de los métodos utilizados en esta tesis, los cuales han sido desarrollados y aplicados con la finalidad de validar la hipótesis planteada inicialmente.

Mediante la utilización de estos métodos se desea aplicar la teoría de grafos en imágenes de resonancia magnética, validar la confianza de su aplicación mediante distintos parámetros, formular una expresión que permita analizar los cambios producidos y, finalmente, extraer características propias de imágenes DTI para dotar de nueva información a los grafos creados.

El resto del capítulo se encuentra organizado como sigue. La sección 4.1 describe el diseño de alto nivel de los bloques que forman esta tesis. La sección 4.2 aborda el diseño de bajo nivel para cada uno de los bloques, descomponiéndolos a su vez en diagramas más completos para una mejor comprensión. Finalmente, la sección 4.3 describe el sumario del capítulo.

4.1 Diseño de alto nivel

El diseño de esta tesis se divide en cinco grandes bloques (Figura 4.1) que contienen la totalidad de la investigación. Estos bloques son: Teoría de grafos aplicada a imágenes de MRI en estado de reposo, Análisis de la confiabilidad de los métodos

4. DISEÑO

utilizados actualmente en Teoría de grafos, Formulación del umbral utilizado para la generación de grafos, DTI en teoría de grafos y por último, Aprendizaje Automático.

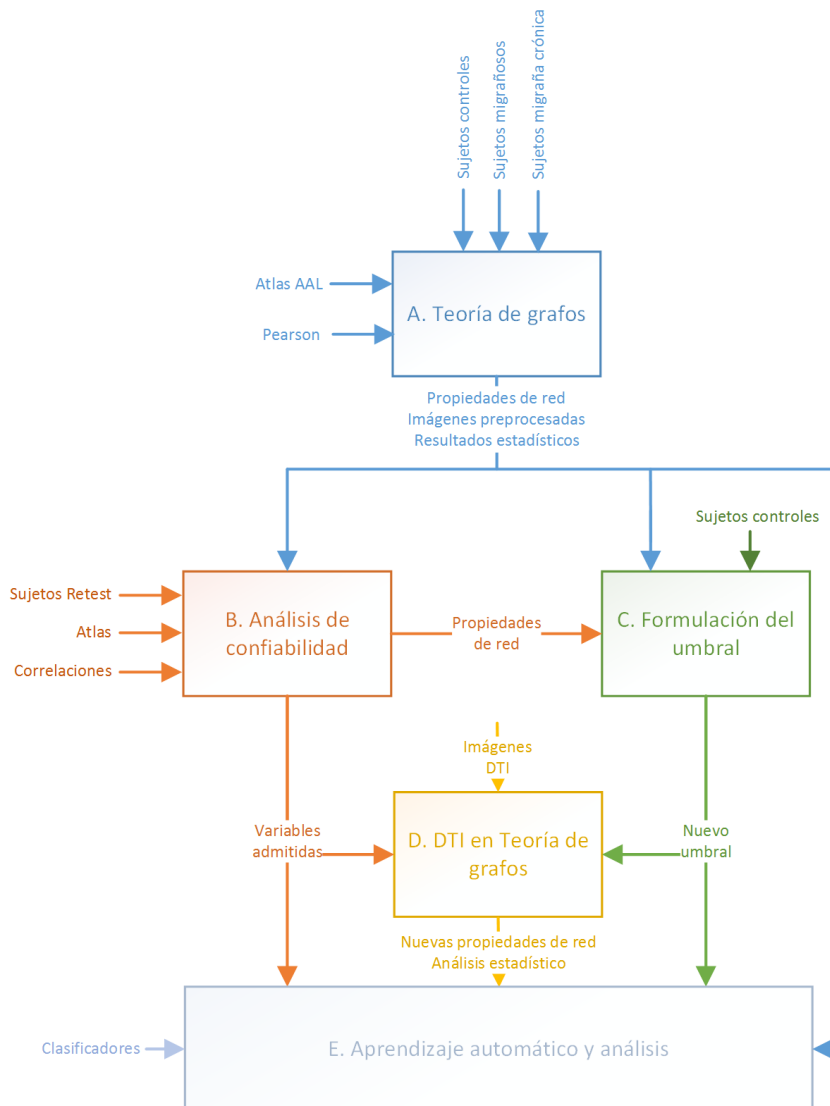


Figura 4.1: Diseño de alto nivel

A continuación se describe cada uno de los bloques que forman el diagrama de alto nivel, indicando su funcionamiento, y la descripción de las entradas y salidas de cada uno de ellos.

4.1.1 Teoría de grafos (A)

Dentro del bloque A se realiza un estudio completo de Teoría de grafos para imágenes de resonancia magnética, en imágenes adquiridas mientras el paciente se encuentra en estado de reposo, sin paradigma alguno, ni realizando ninguna acción y con los ojos cerrados.

Para la realización de este proceso, es necesario aplicar un pre-procesado de las imágenes. Estas imágenes están representadas como entradas en la figura 4.2. Son 54 imágenes divididas en 3 grupos: un grupo control con pacientes sanos, un grupo de pacientes con migraña esporádica y finalmente, un grupo de pacientes con migraña crónica y abuso de medicamentos.

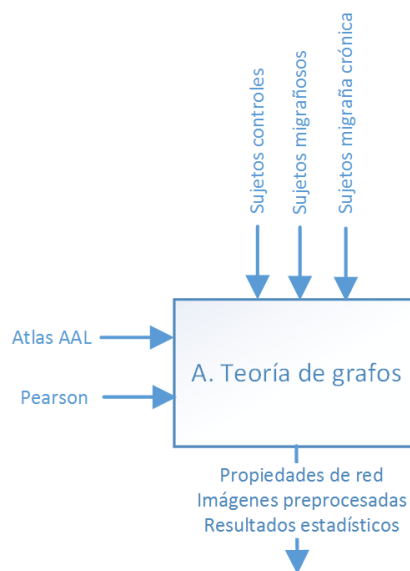


Figura 4.2: Diseño de alto nivel - Teoría de grafos

Una vez se encuentran preprocesadas las imágenes, es necesario definir las áreas en las que se va a dividir el cerebro, cada una de las cuales serán un nodo del grafo. En este caso, se ha utilizado el atlas AAL (Automated Anatomical Labeling) [BPE⁺12]. Este atlas divide el cerebro en 116 áreas, de las que se descartan 26 de ellas que se encuentran próximas a la zona del cerebelo, siendo estas más propensas a contener artefactos y ruidos que pueden distorsionar los resultados.

Una vez se obtienen las señales correspondientes a cada área, se utiliza la correlación de Pearson para calcular la correlación existente entre cada una de las

4. DISEÑO

áreas, obteniendo la matriz de correlaciones. El resultado de ésta es la correlación existente entre cada área o nodo, es el valor de la arista que las une al formar un grafo con toda la matriz.

A partir del grafo generado, se calculan un conjunto de propiedades que permiten caracterizar los grafos de cada uno de los sujetos del estudio.

Una vez se obtienen todas las propiedades, mediante la realización de un análisis estadístico, se estudia: la normalidad y homogeneidad de los datos, las posibles diferencias significativas entre grupos, y las posibles correlaciones existentes entre las variables médicas descritas en el capítulo anterior, y los resultados obtenidos de las propiedades del grafo.

4.1.2 Análisis de confiabilidad (B)

Tras el estudio de Teoría de grafos (A) en el bloque anterior, se obtienen un conjunto de resultados. Sin embargo, tras su estudio, se observa que la modificación de algunos parámetros como los filtros usados en el procesado, los distintos atlas o incluso correlaciones, indican que pueden provocar resultados distintos de los obtenidos.

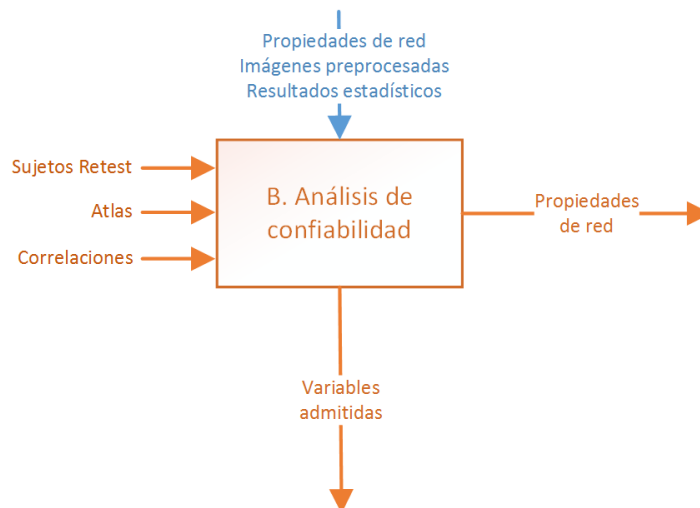


Figura 4.3: Diseño de alto nivel - Análisis de confiabilidad

Por ello, en este apartado B, se pretende formalizar esta primera intuición con la elaboración de un exhaustivo Análisis de confiabilidad. Para este análisis se han

diseñado, en primer lugar, un total de 5 alternativas variando tanto el uso de atlas como las correlaciones, cubriendo el mayor número de casos posibles.

Para cada uno de los métodos, se ha realizado un estudio individual de Teoría de Grafos similar al del bloque A, extrayendo para cada uno de ellos todas las propiedades de red que definen los grafos propios de cada método.

En la comparación de los distintos métodos, se hace uso del coeficiente de correlación intra-clase. Esto es debido a que el uso de una correlación simple podría llevar a resultados erróneos. Para el uso de este coeficiente es necesario disponer de dos capturas distintas en diferente espacio temporal.

Una vez obtenido el coeficiente por cada sujeto y método del estudio, se realiza un análisis estadístico para la búsqueda de diferencias significativas entre ellos.

4.1.3 Formulación del umbral (C)

En el análisis de la confiabilidad, se han estudiado algunos parámetros y atlas que provocan diferentes resultados dependiendo de su aplicación. Sin embargo, se ha dejado fuera de ese punto una propiedad tan importante como el umbral. Dependiendo del umbral establecido a la hora de reducir las matrices para convertirlas en grafos, los resultados sufren altas variaciones. Debido a que el umbral es una propiedad que requiere un estudio más amplio, se dedica este bloque para ello.

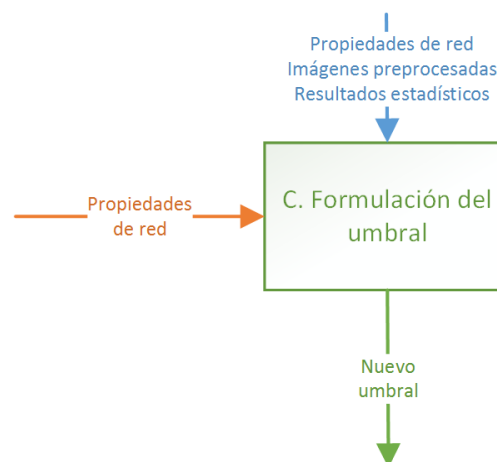


Figura 4.4: Diseño de alto nivel - Formulación del umbral

4. DISEÑO

Para el estudio del umbral, se han diseñado 4 métodos seleccionando diversos rangos de umbrales que permitan comprobar la diferencia existente respecto al uso de un atlas concreto o una correlación. Estos métodos se han establecido tras el análisis del estado del arte realizado anteriormente. Al igual que en el apartado anterior, es necesario realizar el análisis completo de Teoría de Grafos similar al bloque A para cada uno de los métodos propuestos.

4.1.4 DTI en Teoría de grafos (D)

Una vez se ha realizado un estudio a fondo de teoría de grafos en el bloque A, y se han analizado la confiabilidad tanto de las propiedades de los grafos y correlaciones, como de los umbrales utilizados. En este bloque se muestra el diseño para la aplicación de teoría de grafos en imágenes DTI.

Las imágenes DTI han sido adquiridas en las mismas sesiones que las imágenes en reposo. Estas imágenes muestran los tractos del cerebro, de los que mediante un complejo procesado y el uso de tractografía probabilística, pueden calcularse las relaciones entre distintas áreas formando un nuevo grafo.

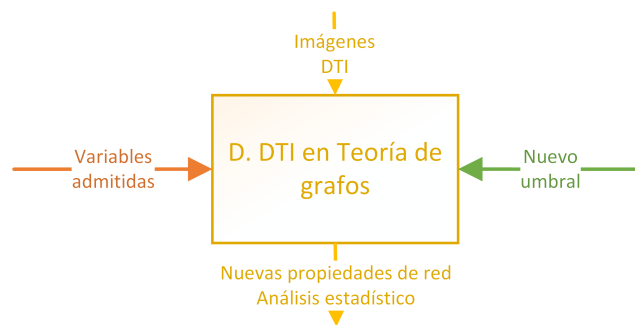


Figura 4.5: Diseño de alto nivel - DTI en Teoría de grafos

De esta manera, este bloque consiste en la construcción de grafos a partir de las imágenes DTI y su posterior análisis. Una vez estos grafos se encuentren extraídos, se pretende realizar una conjunción entre los grafos obtenidos en el bloque A, y los obtenidos en el bloque D. El objetivo es construir un grafo que represente al mismo tiempo tanto las imágenes en estado de reposo como las de DTI produciendo, por tanto, un grafo que define en mayor medida las características del sujeto. De

esta manera se intenta paliar los posibles errores inducidos por artefactos o las propiedades y umbrales que se han visto anteriormente.

4.1.5 Aprendizaje automático y análisis (E)

Una vez se ha concluido los bloques anteriores, es necesario reordenar los resultados parciales que se han obtenido en los diferentes bloques. Por un lado se dispone de un completo estudio de teoría de grafos a partir de imágenes en estado de reposo. Por otro lado, se han construido un conjunto de grafos y sus propiedades a partir de las imágenes DTI de los sujetos. Y finalmente, se ha construido otro conjunto de grafos a partir de la conjunción de los dos grupos anteriores.

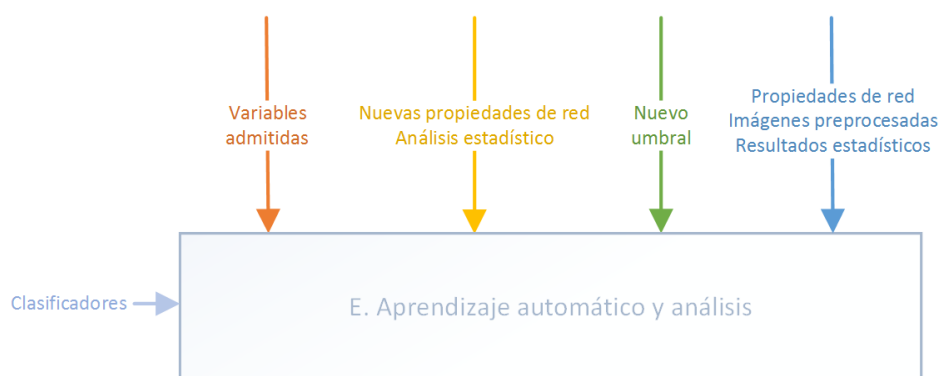


Figura 4.6: Diseño de alto nivel - Aprendizaje automático y análisis

Por otro lado, también se dispone del análisis de confiabilidad que ha expuesto dictado cuáles son las propiedades más robustas a los cambios. El estudio del umbral ha analizado qué propiedades son también más robustas, pero en este caso, ante los posibles cambios del umbral.

Sin embargo, es necesario hacer un análisis que permita distinguir entre los 3 grupos de grafos extraídos, indicando cuál de ellos es el que resulta más eficiente a la hora de realizar otro estudio. Para ello, mediante el uso de clasificadores automáticos y métodos de reducción de características, se va a analizar qué conjunto provee la mejor clasificación dentro de la patología de la migraña.

4. DISEÑO

4.2 Diseño de bajo nivel

En este apartado se va a especificar cada uno de los bloques que componen el diseño de alto nivel visto anteriormente. Para cada uno de ellos se detalla exhaustivamente el proceso que se realiza, las entradas que recibe cada bloque, y sus salidas. Además de esta descripción, cada uno de los sub-bloques más importantes detallados se representará con un diagrama de flujo para una mejor comprensión.

4.2.1 Teoría de grafos (A)

La primera fase de esta investigación, se divide a su vez en 8 sub-bloques necesarios para su definición.

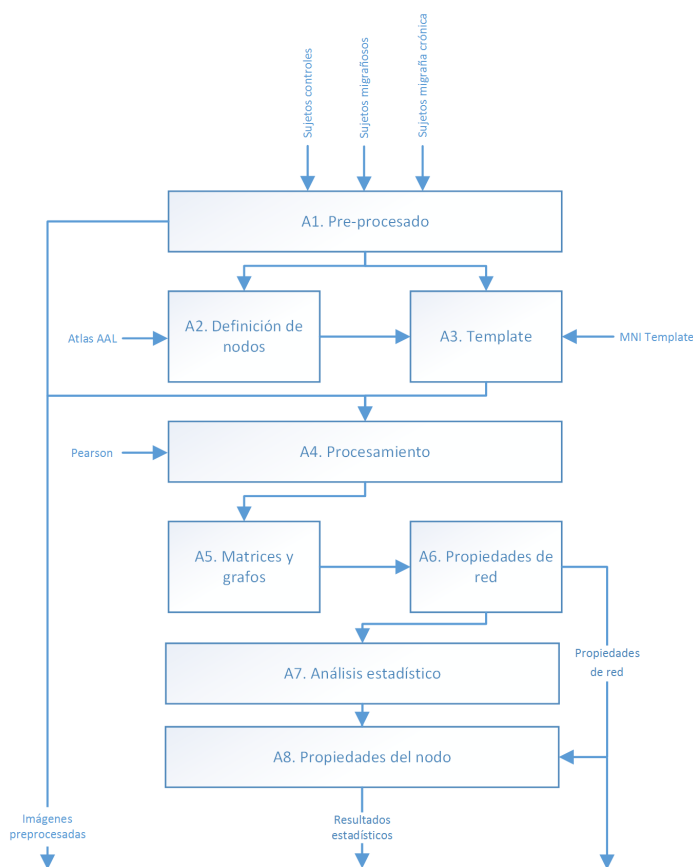


Figura 4.7: Fase 1: Teoría de grafos. Diseño de bajo nivel

Inicialmente, es necesario pre-procesar las imágenes obtenidas en la máquina de resonancia y definir las áreas o nodos que van a ser analizados en las imágenes.

Ocasionalmente, es necesaria la creación de un "template" (Plantilla a partir de todas las imágenes de los pacientes) que contenga la media de las todas las imágenes disponibles para ser usado como referencia. El uso de de este tipo de imágenes suele ser muy frecuente en otro tipo de patologías, y muy común en estudios con niños. Esto es debido a que al no encontrarse totalmente desarrollado su cerebro, el estándar que se usa habitualmente no es adecuado, puesto que ofrecerá resultados erróneos al intentar registrar las imágenes funcionales con las de referencia. De todas formas, al crear el "template" nos aseguramos que el análisis se adecúa perfectamente a dicha patología.

El siguiente paso consiste en el procesamiento. A partir del uso de la correlación de Pearson, se extraen los valores de correlación entre los nodos o áreas que forman el grafo. Por tanto, tras el procesamiento, se forman un conjunto de matrices dependiendo del umbral utilizado del que pueden ser construidos sus grafos correspondientes.

Estos grafos extraídos son caracterizados mediante distintas propiedades de red. Las matrices pueden ser tratadas como matrices binarias, o matrices con pesos, de manera que algunas de las propiedades pueden ser calculadas con ambos métodos, tanto para matrices binarias como para matrices con pesos.

Una vez estas propiedades son calculadas, se realiza un análisis estadístico para la comprobación de la normalidad de los datos, y de las diferencias significativas entre los grupos estudiados.

A continuación, se describe cada uno de los sub-bloques que forman el bloque de Teoría de grafos:

4.2.1.1 Pre-procesado (A1)

Antes de empezar con el procesamiento de las imágenes, es necesario realizar un proceso previo para tratar las imágenes, evitando posibles ruidos debido a movimientos del sujeto, ritmo cardíaco, parpadeo o posibles defectos de las imágenes. El siguiente diagrama, (Ver figura 4.8) muestra el proceso necesario para su realización.

4. DISEÑO

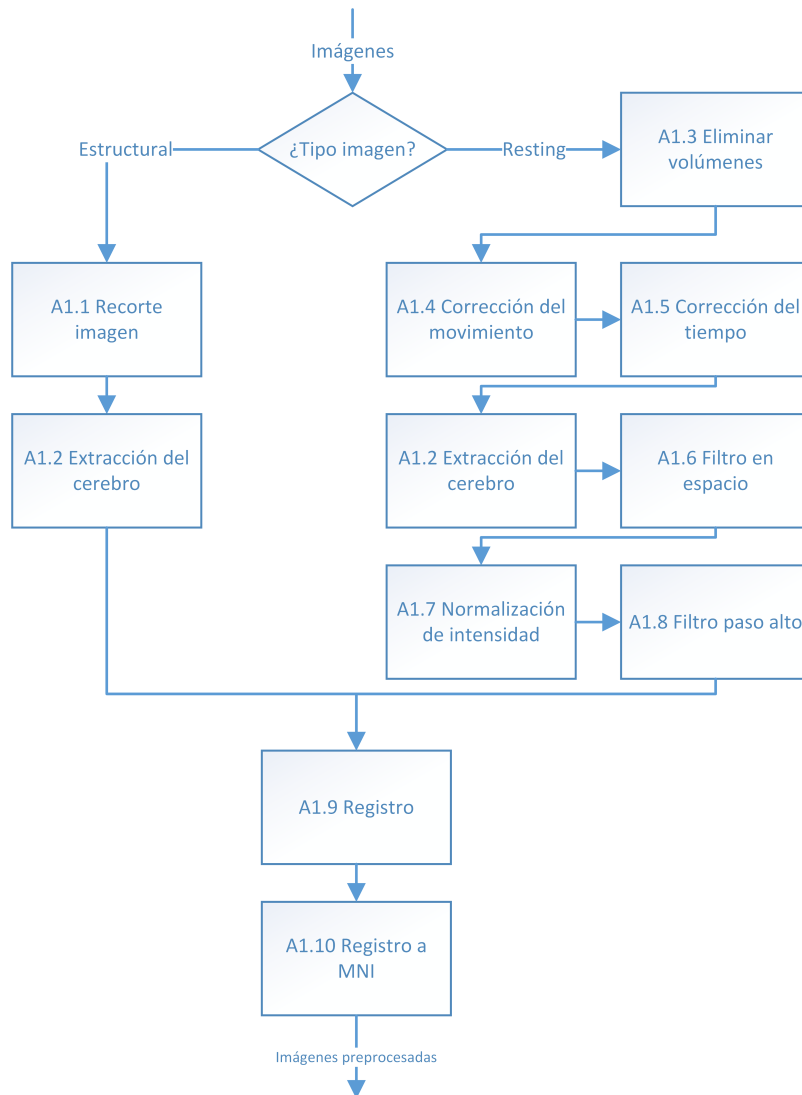


Figura 4.8: Diagrama detallado de la etapa de pre-procesado (A1)

Este proceso se divide en los siguientes puntos:

- Recorte de la imagen estructural (A1.1)

La imagen estructural contiene la representación del cráneo, con una resolución de imagen mayor que las imágenes funcionales (Ver figura 4.9). Comúnmente, esta imagen es utilizada como referencia a la hora de realizar distintos procesos con las imágenes funcionales. Su adquisición requiere de un tiempo mayor, y es por ello que dispone de una resolución más alta.



Figura 4.9: Imagen Estructural T1

A pesar de la alta calidad, para un correcto análisis y uso, es conveniente realizar un recorte en esta imagen, de manera que únicamente contenga la parte completa del cerebro, ignorando el resto de la imagen. Para ello se ha hecho uso del programa MRICron [Ror08] (Figura 4.10). De esta manera, se facilita al resto de procesos la adquisición del cerebro.

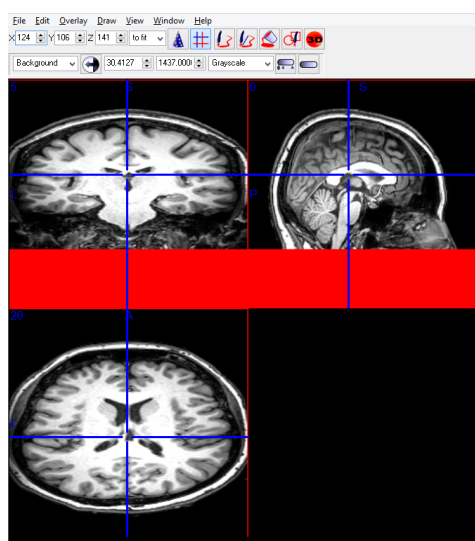


Figura 4.10: Imagen Estructural T1 recortada

- Extracción del cerebro (A1.2)

A partir de la imagen estructural recortada, se extrae el cerebro mediante la utilización de la herramienta BET (Brain Extraction Tool) [Smi02] del software FSL. Es necesario indicar el umbral de estimación, para indicar el nivel que debe tener en cuenta a la hora de eliminar la corteza. Para

4. DISEÑO

este análisis se ha introducido un valor de 0,3 de intensidad tras consultar la literatura existente.

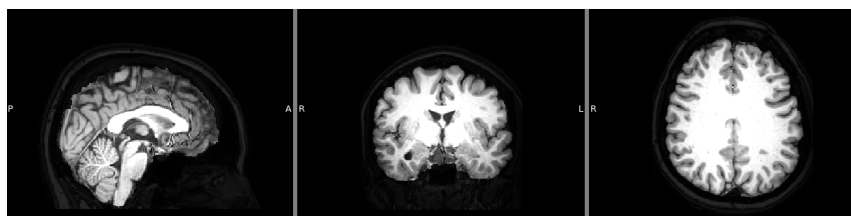


Figura 4.11: Cerebro extraído de la imagen

La figura 4.11 muestra la imagen estructural después de extraer el cerebro mediante la herramienta BET.

- Eliminar volúmenes (A1.3)

En las imágenes funcionales se realizan 219 capturas en intervalos de dos segundos por cada una. Es común, y así lo confirma la literatura vista en el Capítulo 2, eliminar los primeros volúmenes con la finalidad de evitar posibles artefactos o ruidos, provenientes de las primeras capturas.

- Corrección del movimiento (A1.4)

Para la captura de las imágenes se indica al sujeto que se mantenga inmóvil. Sin embargo, es inevitable que se produzcan pequeños movimientos que deben ser corregidos. Para ello se realiza mediante la herramienta MCFLIRT del software FSL (Ver figura 4.12).

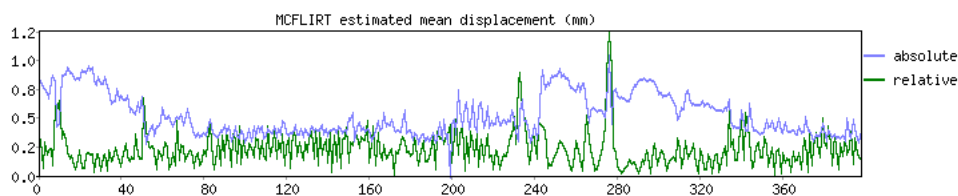


Figura 4.12: Ejemplo estimación MCFLIRT

Se trata de una tarea muy importante, puesto que estos movimientos pueden suponer alteraciones en el nivel de oxígeno en sangre (la señal BOLD), y

producir resultados erróneos. Esta herramienta recoge las señales de las imágenes tomando como valor de referencia la imagen central. A partir de esa imagen, realiza una búsqueda de movimientos con un límite de 8mm, seguido de otra búsqueda de 4mm.

- Corrección del tiempo (A1.5)

Cada imagen se divide en varios volúmenes (x). Cada uno de ellos a su vez, se compone de un conjunto (y) de vóxeles (píxeles de 3 dimensiones). Por tanto, recogiendo el mismo vóxel de cada volumen, se pueden formar y señales como vóxeles existen en cada volumen de una longitud de x valores. Cada uno de los volúmenes se captura dependiendo del TR (tiempo de captura). Este proceso se realiza mediante un algoritmo de ventana deslizante que permite suavizar los valores de los vóxeles, siendo necesario indicar si la máquina de resonancia magnética realiza las capturas de manera ordenada ascendente, descendente o alternando volúmenes.

- Filtro en espacio (A1.6)

Este proceso se realiza por cada volumen de cada imagen de manera independiente. Consiste en reducir el ruido existente en las imágenes sin alterar las activaciones reales existentes. Para ello, mediante la introducción de un determinado espacio descrito en mm (milímetros), realiza un suavizado normalizando de los datos con sus adyacentes dentro del espacio indicado. En caso de estudios generales o activaciones grandes, este método se usa de manera común, pero en caso de activaciones pequeñas o muy exactas, este valor debe ser lo más mínimo posible o se perderán activaciones de interés.

- Normalización de intensidad (A1.7)

Debido a las características de las máquinas, no todas las imágenes tienen el mismo nivel de intensidad. En caso de no normalizarse, los datos se encontrarían sesgados antes de comenzar el procesado. Por tanto, este proceso consiste en calcular la intensidad media de cada imagen y todos sus volúmenes, convirtiendo ese valor medio en la constante de todas las imágenes.

4. DISEÑO

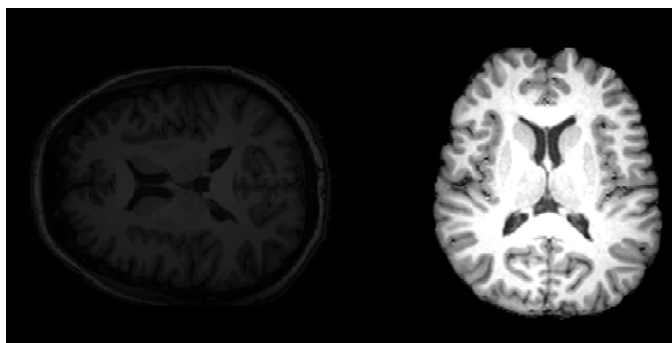


Figura 4.13: Ejemplo de normalización de intensidad

- Filtro paso alto (A1.8)

Elimina los artefactos o ruidos de baja frecuencia de las imágenes. En caso de imágenes de sujetos en estado de reposo, este filtro puede resultar problemático, pues las frecuencias bajas son las que recogen la activación cerebral en este tipo de adquisiciones de imágenes.

- Registro (A1.9)

Es común normalizar las imágenes funcionales a partir de la imagen estructural de cada sujeto. Para ello, se realiza un registro lineal mediante la herramienta FLIRT del software FSL. Esto permite evitar algunos problemas como el movimiento, lo que puede producir que distintos volúmenes que forman una misma imagen se encuentren desalineados.

Una de las mejores formas de solucionar este problema es realizar un registro con otra imagen de referencia. Al tratarse de la imagen estructural, de más calidad, y del propio sujeto, permite evitar problemas al registrarse con su propio cerebro del mismo sujeto.

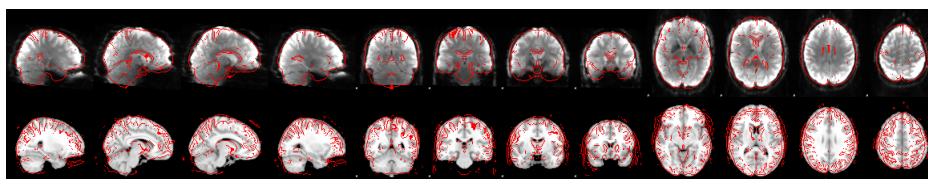


Figura 4.14: Ejemplo de registro de imagen

- Registro a MNI (A1.10)

Para la realización de operaciones y tratamiento de las imágenes, normalmente se transforman las imágenes a un espacio estándar para todos los sujetos. Actualmente, el más utilizado es el espacio MNI (Montreal Neurological Institute) [Bre99]. Para este estudio se ha utilizado el espacio MNI de 2mm de resolución (tamaño del vóxel).

De esta manera, todas las imágenes se encuentran en el mismo espacio estandarizado. Además, como se mostrará más adelante, es necesario el uso de uno o varios atlas, siendo conveniente establecer un espacio común para todos, y usar un espacio estandarizado que facilite todas las operaciones.

4.2.1.2 Definición de nodos (A2)

A la hora de segmentar el cerebro en distintas zonas o áreas, se utiliza, por norma general, uno o varios atlas ya estandarizados. En estudios más concretos, pueden utilizarse áreas específicas no estandarizadas, siempre justificando que se deben a un factor determinado. Por ejemplo, es común encontrarse este hecho en estudios sobre el dolor [ISWB⁺14], donde las zonas de interés normalmente varían entre sujetos.

Para la comparación entre las imágenes disponibles y los atlas, existen dos formas de realización (Figura 4.15). La primera de ellas, consiste en transformar tanto el atlas como la imagen a un espacio en común, y la segunda es realizar el procesado en el espacio propio de cada sujeto. La diferencia entre una alternativa u otra, es que con la primera alternativa se han transformado a un espacio de referencia estándar MNI. Mientras que en la segunda alternativa se ha transformado a un espacio creado a partir de la media de todas las imágenes cerebrales que componen el estudio.

4. DISEÑO

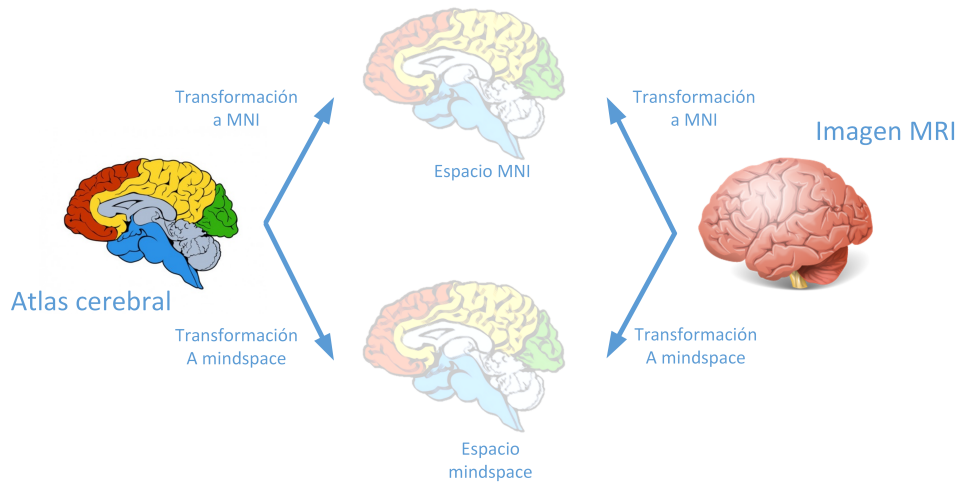


Figura 4.15: Transformación a espacio MNI y mind-space

Para este estudio, se hizo uso del atlas AAL (Automated Anatomical Labeling) de 90 áreas. Se trata de uno de los atlas más utilizados actualmente (Figura 4.16). Fue publicado en el año 2001 [TMLP⁺02] y se encuentra dividido en 54 áreas por hemisferio, mas 8 áreas de la línea media.

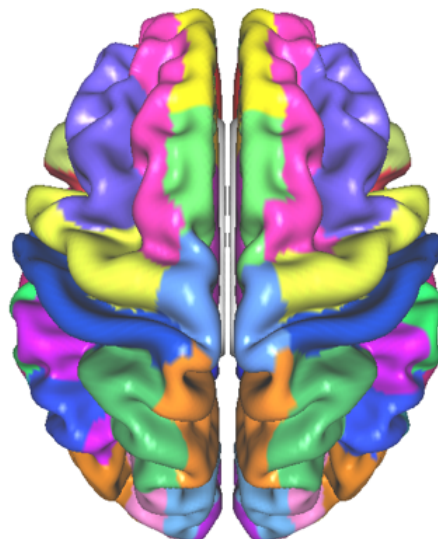


Figura 4.16: Representación del atlas AAL

Fuente: <http://mgui.wikidot.com/user-tutorial-meshes>

4.2 Diseño de bajo nivel

A la hora de utilizar este atlas, es común en los estudios [MCP⁺15, GKB15, YWB15] el uso de 2 alternativas, una con las 116 áreas que componen el atlas completo, y otro con únicamente 90 áreas, quedando eliminadas las referentes a la parte del cerebelo. Este hecho, como se ha comentado anteriormente, tiene la finalidad de evitar posibles errores derivados de la mayor probabilidad de movimiento y ruido, que se produce en el cerebelo a la hora de recoger las imágenes. Las áreas que componen este atlas pueden consultarse en la siguiente tabla:

Tabla 4.1: Áreas AAL

Nombre Área	Nombre Área	Nombre Área
Precentral_L	ParaHippocampal_R	Heschl_R
Precentral_R	Amygdala_L	Temporal_Sup_L
Frontal_Sup_L	Amygdala_R	Temporal_Sup_R
Frontal_Sup_R	Calcarine_L	Temporal_Pole_Sup_L
Frontal_Sup_Orb_L	Calcarine_R	Temporal_Pole_Sup_R
Frontal_Sup_Orb_R	Cuneus_L	Temporal_Mid_L
Frontal_Mid_L	Cuneus_R	Temporal_Mid_R
Frontal_Mid_R	Lingual_L	Temporal_Pole_Mid_L
Frontal_Mid_Orb_L	Lingual_R	Temporal_Pole_Mid_R
Frontal_Mid_Orb_R	Occipital_Sup_L	Temporal_Inf_L
Frontal_Inf_Oper_L	Occipital_Sup_R	Temporal_Inf_R
Frontal_Inf_Oper_R	Occipital_Mid_L	Cerebelum_Crus1_L
Frontal_Inf_Tri_L	Occipital_Mid_R	Cerebelum_Crus1_R
Frontal_Inf_Tri_R	Occipital_Inf_L	Cerebelum_Crus2_L
Frontal_Inf_Orb_L	Occipital_Inf_R	Cerebelum_Crus2_R
Frontal_Inf_Orb_R	Fusiform_L	Cerebelum_3_L
Rolandic_Oper_L	Fusiform_R	Cerebelum_3_R
Rolandic_Oper_R	Postcentral_L	Cerebelum_4_5_L
Supp_Motor_Area_L	Postcentral_R	Cerebelum_4_5_R
Supp_Motor_Area_R	Parietal_Sup_L	Cerebelum_6_L
Olfactory_L	Parietal_Sup_R	Cerebelum_6_R
Olfactory_R	Parietal_Inf_L	Cerebelum_7b_L
Frontal_Sup_Medial_L	Parietal_Inf_R	Cerebelum_7b_R
Frontal_Sup_Medial_R	SupraMarginal_L	Cerebelum_8_L
Frontal_Med_Orb_L	SupraMarginal_R	Cerebelum_8_R
Frontal_Med_Orb_R	Angular_L	Cerebelum_9_L
Rectus_L	Angular_R	Cerebelum_9_R

Continúa en la página siguiente

4. DISEÑO

Tabla 4.1 – *Proviene de la página anterior*

Nombre Área	Nombre Área	Nombre Área
Rectus_R	Precuneus_L	Cerebelum_10_L
Insula_L	Precuneus_R	Cerebelum_10_R
Insula_R	Paracentral_Lobule_L	Vermis_1_2
Cingulum_Ant_L	Paracentral_Lobule_R	Vermis_3
Cingulum_Ant_R	Caudate_L	Vermis_4_5
Cingulum_Mid_L	Caudate_R	Vermis_6
Cingulum_Mid_R	Putamen_L	Vermis_7
Cingulum_Post_L	Putamen_R	Vermis_8
Cingulum_Post_R	Pallidum_L	Vermis_9
Hippocampus_L	Pallidum_R	Vermis_10
Hippocampus_R	Thalamus_L	
ParaHippocampal_L	Thalamus_R	

Tras la realización del proceso que se describe a continuación, es conveniente revisar las imágenes y las áreas extraídas. Es bastante frecuente la existencia de un área del atlas que se sitúa en una zona de la imagen donde no existen vóxeles, dando lugar a los valores erróneos. Puede verse un ejemplo de este hecho en la figura 4.17.

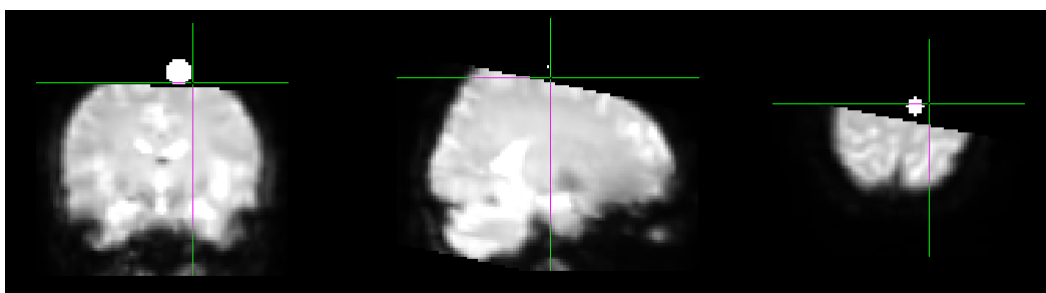


Figura 4.17: Ejemplo de área mal aplicada sobre imagen

El proceso seguido para aplicar un atlas a las imágenes que se disponen y extraer las señales, está descrito en el siguiente diagrama (Figura4.18).

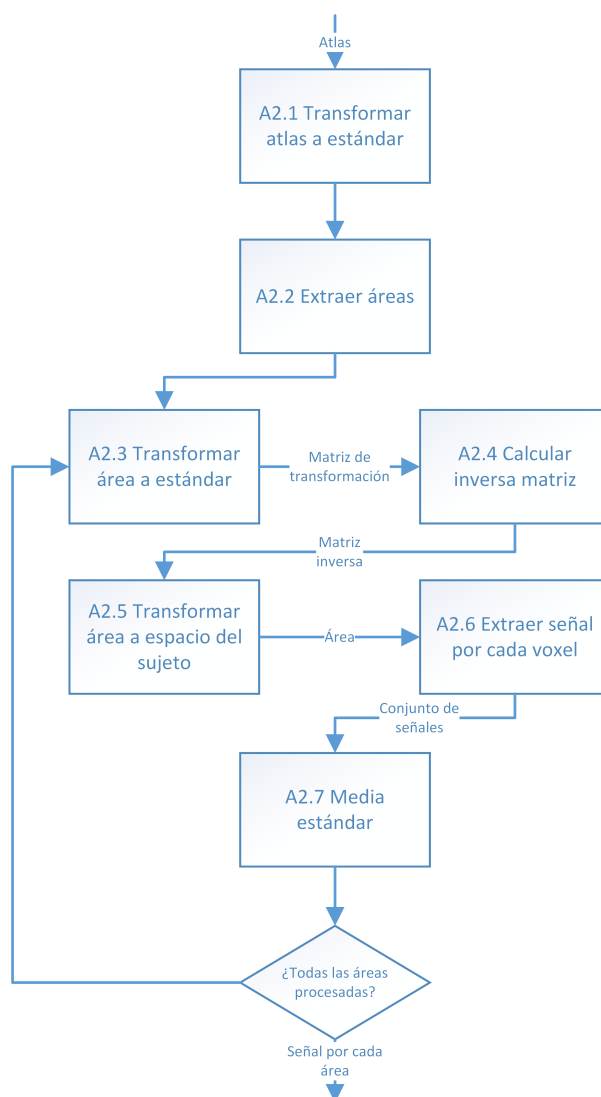


Figura 4.18: Diagrama de definición de nodos (A2)

- Transformar atlas a estándar (A2.1)

El primer paso consiste en registrar el atlas AAL en el espacio estándar MNI, con la finalidad de facilitar los posteriores procesos.

- Extraer áreas (A2.2)

El atlas original está compuesto por las 90 áreas correspondientes al AAL. Para diferenciar entre cada una de ellas, estas poseen una intensidad distinta. Por lo tanto, es necesario extraer cada área en una imagen distinta.

4. DISEÑO

Tras realizar este proceso, se dispondrá de un conjunto de 90 imágenes independientes que contienen una única área cada una.

- Transformar imagen a estándar (A2.3)

En este paso, se transforma cada imagen funcional que va a utilizarse en el estudio al espacio MNI. De este proceso es importante extraer la matriz de transformación que se aplicará para convertir la imagen al nuevo espacio.

- Calcular matriz inversa (A2.4)

Se calcula la matriz inversa de la matriz de transformación extraída en el paso anterior.

- Transformar área a espacio del sujeto (A2.5)

A partir de la matriz de transformación inversa obtenida en el espacio anterior, cada área del atlas AAL extraída en el paso A2.2 son transformadas al espacio propio de cada sujeto.

- Extraer señal por cada vóxel (A2.6)

Cada imagen se compone de un número de volúmenes capturados en distintos instantes de tiempo. En este paso se extrae por cada vóxel de la imagen (pixel de 3 dimensiones), los valores correspondientes a un vóxel en los distintos volúmenes. Se forma, por tanto, una señal en el tiempo por cada vóxel de la imagen.

- Media estándar (A2.7)

Con todas las señales obtenidas por cada área, se calcula una media con todas ellas. De esta manera se obtiene una única señal por cada área del atlas, en total 90 señales.

4.2.1.3 Template (A3)

Paralelamente a la elección de los atlas a utilizar en la segmentación de las imágenes, diversos estudios [GGSFR14, GZGCS⁺16] contemplan la opción de crear un template propio formado por todas las imágenes estructurales de todos los sujetos del estudio.

Este template creado, a diferencia del espacio MNI, se encuentra ubicado en las dimensiones propias de la captura inicial de las imágenes ("mindspace"). De esta manera, son las zonas de los atlas las que son llevadas a esta nueva dimensión para ser posteriormente analizadas.

Con la finalidad de contemplar posibles diferencias con este método, se ha aplicado para el atlas AAL con 90 nodos.

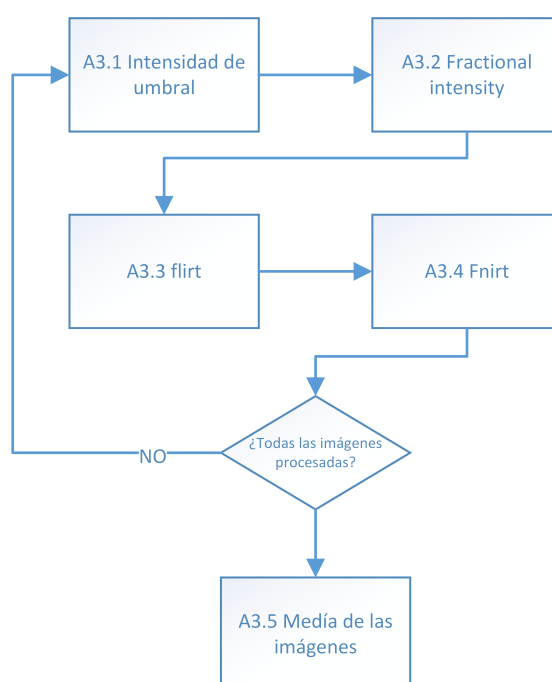


Figura 4.19: Diagrama para la creación de un template (A3)

4.2.1.4 Procesamiento (A4)

Una vez las imágenes se encuentran pre-procesadas y se dispone de los atlas seleccionados, es necesario extraer las señales de las imágenes mediante la herramienta flsmaths de FSL [JBB⁺12]. Las imágenes 3D en estado de reposo se encuentran divididas a su vez en 214 imágenes en 2D tomadas en intervalos de tiempo de 2,1 segundos. Tomando un valor por cada imagen, se forma una señal de 214 elementos.

Por tanto, se extraen tantas señales como áreas tenga el atlas en cada sujeto. Estas señales son las que se utilizan desde este momento para el resto del

4. DISEÑO

procesado.

Para el cálculo de la conectividad entre las distintas zonas del cerebro, se realiza la correlación entre señales. En este estudio se ha utilizado la correlación de Pearson:

- Pearson (ecuación 4.1). Donde $\sigma(X, Y)$ es la covarianza de (X, Y) , σ_X es la desviación típica de X y σ_Y es la desviación típica de Y . Esta correlación permite calcular la relación lineal entre dos señales. Un valor obtenido de 1 o -1 representa la máxima correlación, 1 si se trata de una correlación positiva y -1 negativa. 0 es indicativo de nula correlación.

$$P_{x,y} = \frac{\sigma(X, Y)}{\sigma_X \sigma_Y} \quad (4.1)$$

Para el procesamiento de las imágenes se han implementado todos algoritmos y técnicas necesarios mediante Matlab y Bash.

4.2.1.5 Matrices y grafos (A5)

Tras la realización de las correlaciones, se dispone, por cada atlas, de una matriz compuesta por tantas filas y columnas como áreas se divida. Por ejemplo, en el caso del atlas AAL90, la matriz se encuentra formada por 90x90 elementos.

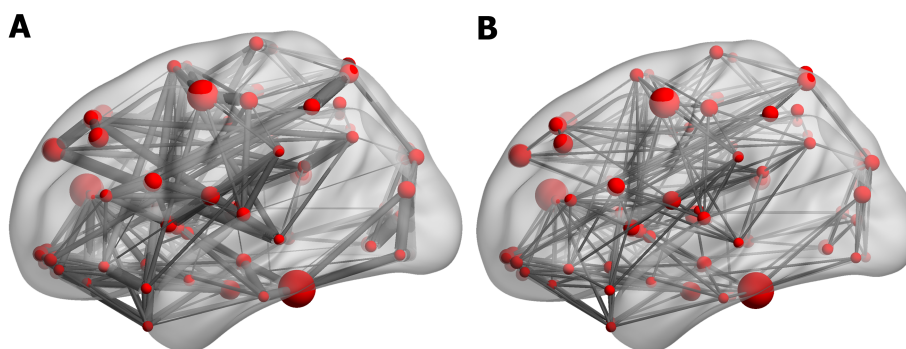


Figura 4.20: Diferencia entre grafos con pesos y grafos binarios.

A partir de cada una de las matrices se genera un grafo. Un grafo G que se define como $G = (V, E)$ donde V son los vértices o nodos del grafo, y E son las

aristas o arcos que los relacionan. A partir de este momento, las áreas o zonas pasan a denominarse nodos del grafo, y las correlaciones calculadas se convierten en las aristas que unen los nodos.

Las matrices generadas a partir de las correlaciones se dividen en matrices binarias, donde únicamente se hace referencia a si existe correlación o no; y matrices con pesos donde el valor de la correlación indica el peso de la arista que une dos nodos.

El proceso completo se describe en la figura 4.21.

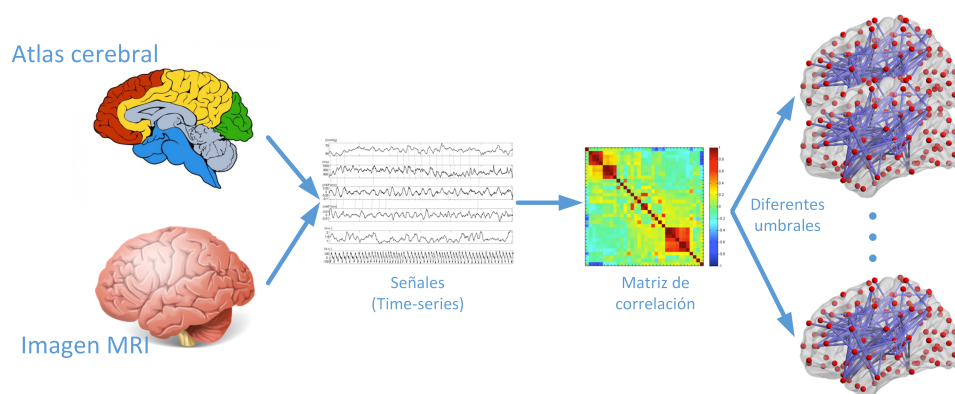


Figura 4.21: Procesamiento de las imágenes fMRI

4.2.1.6 Propiedades de red (A6)

Una vez obtenidos los grafos, es necesaria la extracción de diferentes propiedades de red para extraer las características que lo definen. Para ello se ha hecho uso de la librería BCT (Brain Connectivity Toolbox) [RS10]. Para la extracción de las propiedades se ha hecho uso tanto de grafos binarios como de grafos con pesos. En algunas ocasiones, es posible extraer la misma propiedad independientemente del tipo de grafo, por lo que se ha realizado con ambos grafos para validar el resultado.

En el capítulo de Estado del Arte se mostraron el conjunto total de características o propiedades que son utilizadas en estudios similares. Para este estudio en particular se van a utilizar un subconjunto de ellas:

- Grado. Indica el número total de aristas conectadas a cada nodo. Para un

4. DISEÑO

nodo "i" su grado se calcula:

$$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij} \quad (4.2)$$

- Centralidad. Cuantifica la frecuencia o el número de veces que un nodo actúa como un puente a lo largo del camino más corto entre otros dos nodos.

$$b_i = \frac{1}{(n-1)(n-2)} \sum_{h,j \in N, h \neq j, h \neq i, j \neq i} \frac{P_{hj}(i)}{P_{hj}} \quad (4.3)$$

Donde P_{hj} es el número de caminos entre h y j , y $P_{hj}(i)$ es el número de caminos entre h y j que pasan por i .

- Agrupamiento (Calculado mediante matriz binaria y de pesos). Es una de las propiedades más utilizadas. Indica el coeficiente de agrupamiento que se genera en el grafo. Es común observar cómo algunos nodos se agrupan generando grupos [WS98].

$$c = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} C_i = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)} \quad (4.4)$$

Donde C_i hace referencia al clustering de un nodo i .

- Transitividad (Calculado mediante matriz binaria y de pesos). Se trata de una alternativa al coeficiente de clustering [New03].

$$T = \frac{\sum_{i \in N} 2t_i}{\sum_{i \in N} k_i(k_i - 1)} \quad (4.5)$$

- Fuerza (Calculado mediante matriz de pesos). Es la suma de los pesos de cada arista conectada a cada nodo del grafo.
- Modularidad (Calculado mediante matriz binaria y de pesos). La modularidad cuantifica el grado por el cual la red puede ser subdividida en subgrupos [NG04].

$$Q = \sum_{u \in M} u \in M [e_{uu} - (\sum_{v \in M} e_{uv})^2] \quad (4.6)$$

Donde el grado es subdividido en módulos M y e_{uv} es el porcentaje de aristas que conectan los nodos u y v .

- Longitud del camino (PL) (Calculado mediante matriz binaria y de pesos). Una de las propiedades más utilizadas junto al coeficiente de agrupamiento. Permite extraer la media de caminos más cortos en la red [WS98].

$$L = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} L_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}}{n-1} \quad (4.7)$$

Donde L es la distancia media entre el nodo i y el resto de nodos del grafo.

- Eficiencia global (Calculado mediante matriz binaria y de pesos). Representa la media de las longitudes más cortas en la red. Se encuentra inversamente relacionada con la propiedad PL.

$$E = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{n-1} \quad (4.8)$$

Donde E_i es la eficiencia del nodo i .

- Eficiencia local. La eficiencia local es la eficiencia global calculada sobre los nodos vecinos, y se relaciona con el coeficiente de agrupamiento [LM01].

$$E_{loc} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_{loc,i} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j,h \in N, j \neq i} a_{ij} a_{ih} [d_{jh}(N_i)]^{-1}}{k_i(k_i-1)} \quad (4.9)$$

Donde E_{loc} es la eficiencia local de un nodo i y $d_{jh}(n_i)$ es la longitud del camino más corto entre j y h .

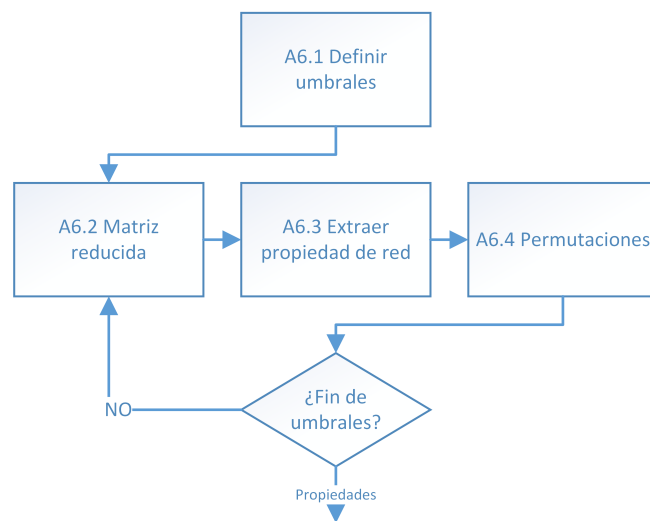


Figura 4.22: Diagrama de propiedades de red (A6)

4. DISEÑO

El proceso llevado a cabo para calcular cada una de las propiedades se describe en la figura 4.22.

- Definir umbrales (A6.1)

Una vez se dispone de las matrices y los grafos construidos, es necesario aplicar un umbral para reducir la matriz. El valor de este umbral es algo crítico, puesto que su elección puede suponer importantes diferencias en los resultados finales.

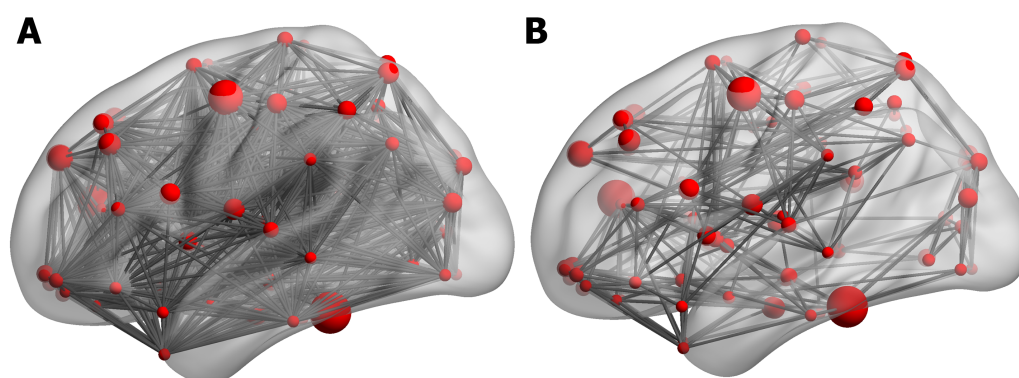


Figura 4.23: A. Grafo original sin aplicar umbral. B. Grafo con umbral aplicado del 30%

Uno de los métodos más utilizados se centra en eliminar inicialmente todas las correlaciones negativas del grafo.

Esta técnica supone, actualmente, un intenso debate entre los investigadores, pues un sector opina que las correlaciones deberían tratarse como valores absolutos. Sin embargo, en la mayoría de los estudios, éstas siguen siendo eliminadas.

Para la elección del umbral, uno de los métodos más utilizados es el de marcar un intervalo de umbrales a partir del valor obtenido con el número de aristas del grafo entre el número de aristas posibles totales, entre el máximo valor de umbral posible sin que el grafo quede desconectado.

Es decir, que algún nodo se quede aislado, sin ninguna arista que lo relacione con otro (Figura 4.24).

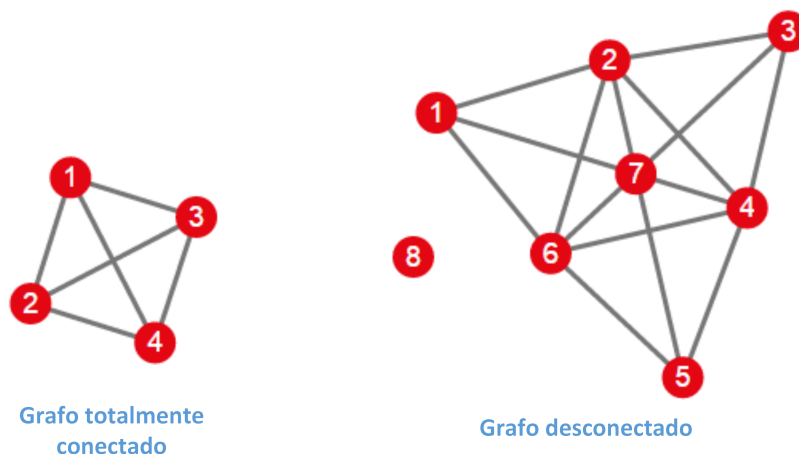


Figura 4.24: Ejemplo de grafo totalmente conectado y desconectado

- Matriz reducida (A6.2)

Una vez se encuentran definidos los umbrales, el proceso a seguir consiste en construir un conjunto de matrices por cada intervalo existente entre los umbrales. En este caso, se extrae una matriz por cada intervalo de 0.01.

- Extraer propiedad de red (A6.3)

Una vez se dispone del intervalo del umbral, el método más robusto es el de AUC (Area Under Curve). Este método consiste en calcular el área debajo de la curva que forman los valores de la propiedad para cada instante del umbral. (Ver figura 4.25)

Existen otros métodos, como el establecimiento de un valor fijo para reducir la matriz, y extraer las propiedades; u otro método como identificar un rango de valores y realizar la media entre ellos.

4. DISEÑO

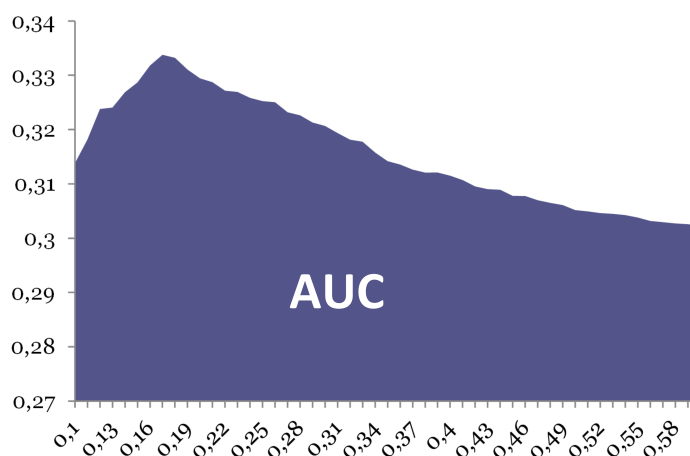


Figura 4.25: Ejemplo de aplicación de AUC

Para esta investigación, se calcula para cada propiedad su valor AUC por cada sujeto. Este método se considera más preciso, puesto que abarca un rango mayor que utilizando un único valor del umbral.

- Permutaciones (A6.4)

Con la finalidad de normalizar los resultados obtenidos en cada propiedad calculada, se realiza un conjunto de permutaciones, que consisten en permutar la matriz resultante por cada umbral. En este caso, el proceso se realiza un total de 100 veces calculando, de nuevo, su propiedad de red para cada nueva matriz resultante. De esta manera, se consigue obtener un valor normalizado, menos propenso a posibles errores o alteraciones.

4.2.1.7 Análisis estadístico (A7)

Para la realización del análisis estadístico se va a seguir el procedimiento mostrado en la figura 4.26:

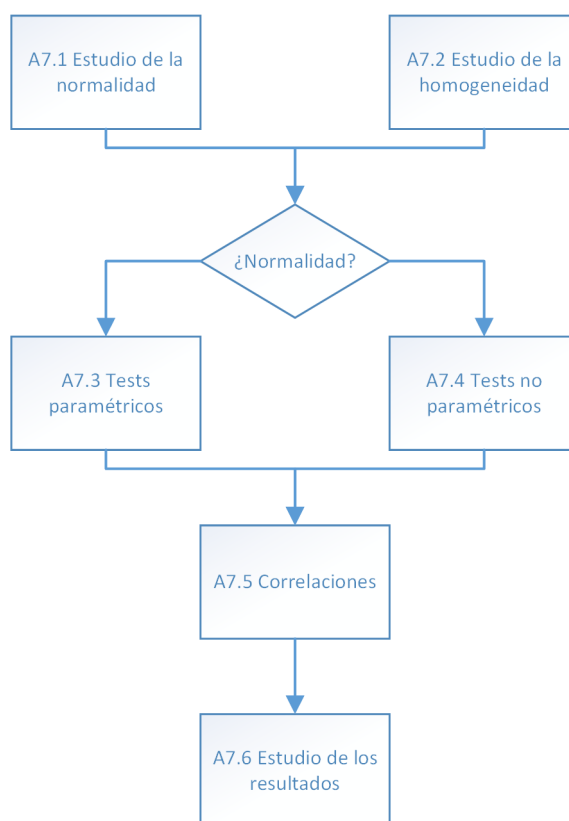


Figura 4.26: Diagrama de análisis estadístico (A7)

- Estudio de la normalidad (A7.1)

En primer lugar, para todos los datos recogidos, se comprueba la normalidad de los mismos. Para ello, se utiliza el test de Kolmogorov-Smirnov [Lil67].

- Estudio de la homogeneidad (A7.2)

Mediante este proceso, se comprueba la homogeneidad de las varianzas de los datos recogidos. En caso de que las pruebas de normalidad y homogeneidad no indiquen resultados anómalos, se opta por el uso de tests paramétricos. En caso contrario, se utilizarán tests no paramétricos.

- Tests paramétricos (A7.3)

Para la realización de tests diferenciando 3 grupos (pacientes con migraña crónica y abuso de medicamentos, controles y pacientes con migraña

4. DISEÑO

esporádica), se utiliza el test de ANOVA [DH87]. Una vez analizados, y en caso de necesidad de análisis por parejas, se usa el test de pares (T test).

- Tests no paramétricos (A7.4)

Para la realización de tests diferenciando 3 grupos (pacientes con migraña crónica y abuso de medicamentos, controles y pacientes con migraña esporádica), se utiliza el test de Kruskal Wallis [Bre70]. Una vez analizados, y en caso de necesidad de análisis por parejas, se usa el test de Mann Whitney [B⁺55].

- Correlaciones (A7.5)

Tras obtener los resultados, y mediante el uso de las características médicas descritas en el Capítulo 3, se realizan correlaciones mediante Pearson (paramétrico) y Spearman (no paramétrico) dependiendo de la normalidad y homogeneidad, con el fin de obtener nuevos valores que permitan comprender con mayor facilidad los resultados.

- Estudio de los resultados (A7.6)

Una vez se dispone de todos los resultados, se realiza una valoración de todo el conjunto, buscando tendencias, diferencias y posibles causas que expliquen las hipótesis previas existentes para la patología de la migraña en este caso.

4.2.1.8 Propiedades de nodo (A8)

Una vez se ha realizado el análisis general del grafo, el siguiente paso consiste en analizar cuáles son las zonas o nodos más importantes. Para ello, los pasos a seguir son los descritos en la figura 4.27:

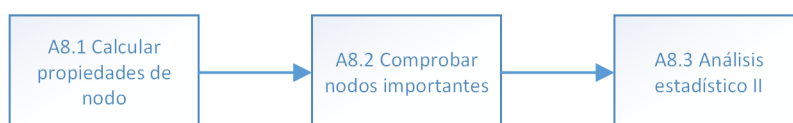


Figura 4.27: Diagrama de propiedades de nodo (A8)

- Calcular propiedades de nodo (A8.1)

De las propiedades calculadas anteriormente, se dividen generalmente en propiedades globales y locales. Para el estudio de los nodos en particular, se calcula el valor de cada propiedad, con la diferencia de que no se realiza la media aritmética de todos los nodos, sino que se almacena el resultado individual de cada uno de ellos.

Las propiedades más comunes a calcular son:

- Grado del nodo
 - Centralidad del nodo
 - Agrupamiento del nodo
- Comprobar nodos importantes (A8.2)

Una vez se obtienen los valores de las propiedades, para cada uno de los nodos, se calcula la media aritmética, y se enumeran los nodos que tienen un valor mayor.

- Análisis estadístico II (A8.3)

A partir de los nodos marcados como más importantes, se calcula su significancia estadística mediante el test de Kruskal Wallis entre los 3 grupos del estudio.

4.2.2 Análisis de confiabilidad (B)

Una vez completado el bloque anterior, se ha observado que la posible utilización de algunos parámetros con otros valores, tales como el filtro paso banda del pre-procesado, el umbral, la correlación usada o incluso el atlas, puede suponer que los resultados finales hayan variado enormemente. Debido a esta razón, se realiza este bloque de Análisis de confiabilidad.

Tras comprobar las múltiples opciones que podían haber sido elegidas en la fase anterior, en esta segunda fase de la investigación, se va a realizar un análisis exhaustivo de la confiabilidad cubriendo todas las alternativas posibles. La figura 4.28 describe los pasos necesarios para su realización.

4. DISEÑO

Con la necesidad de realizar un estudio lo más completo posible, para este bloque no se utilizan los sujetos del bloque anterior, sino que se hace uso de una base de datos libre, descargada del proyecto "1000 Functional Connectomes Project INDI" que contiene 254 sujetos controles ya utilizados en otras investigaciones, por lo que se encuentran verificadas correctamente [YCZ⁺13].

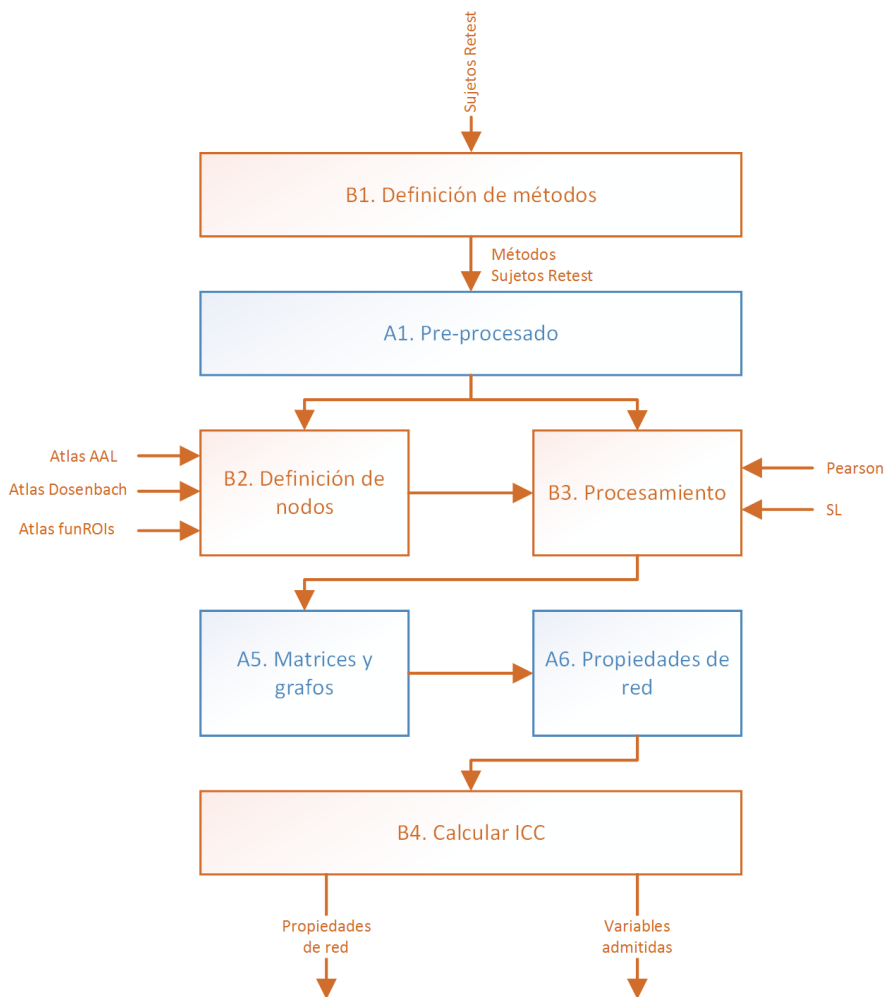


Figura 4.28: Diagrama de análisis de confiabilidad (B)

Puesto que este proceso se centra en la confiabilidad de los análisis de teoría de grafos, algunos de los bloques de la figura se corresponden con los ya comentados anteriormente en el bloque A.

En primer lugar, se definen los métodos que se van a utilizar para su

comparación, es decir, se deciden 5 métodos, alternando distintas características como atlas, correlaciones, filtros, etc., cubriendo el mayor número de posibilidades previsto. Para cada uno de estos métodos, se realiza el análisis de teoría de grafos completo. Por ello, y similar al bloque A, se realiza un pre-procesado previo.

En segundo lugar, se hace una nueva definición de nodos, incluyendo dos atlas nuevos: Dosenbach (160 nodos) y funROIs (264 nodos). Tras esta definición, se realiza un procesamiento mediante la correlación de Pearson y Synchronization Likelihood (SL). La composición de las matrices y los grafos, así como la extracción de las propiedades de red, es similar al bloque A.

Tras obtener estos valores, se realiza el cálculo del ICC (Intraclass Correlation Coefficient - Coeficiente de Correlación Intraclass) para cada método del estudio definidos en el bloque B1. Tras ello, se realiza un nuevo estudio estadístico con los datos obtenidos por cada método.

A continuación se describe cada sub-bloque individualmente.

4.2.2.1 Definición de métodos (B1)

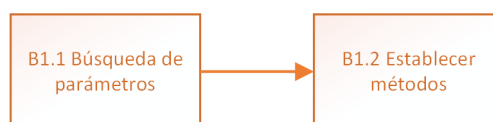


Figura 4.29: Diagrama de definición de métodos (B1)

- Búsqueda de parámetros (B1.1)

Tras el estudio del estado del arte realizado al comienzo y durante el estudio, se han analizado distintos parámetros de los cuales varían sus valores o sus usos. Estos son los parámetros que deben utilizarse en los distintos métodos.

- Establecer métodos (B1.2)

La tabla 4.2 contiene los 5 métodos que se han diseñado para su análisis mediante Teoría de grafos.

4. DISEÑO

Tabla 4.2: Métodos para el análisis de la confiabilidad

Método	Atlas	Correlación	AUC/Media
M1	AAL90	Pearson	AUC
M2	AAL116	Pearson	AUC
M3	Dosenbach	Pearson	AUC
M4	funROIs	Pearson	AUC
M5	AAL90	SL	AUC

Para la definición de los métodos a analizar, se han alternado distintas variantes para incluir el uso de los siguientes elementos:

- 4 atlas distintos (AAL 90 nodos, AAL 116 nodos, Dosenbach y funROIs).
- 2 tipos de correlaciones (Pearson y SL).
- Un único modo de cálculo de los umbrales (AUC).
- Un único rango de filtro paso banda en el pre-procesado.

4.2.2.2 Definición de nodos (B2)

El proceso seguido para la extracción de las señales de cada usuario por cada atlas es similar al descrito en el bloque A2 en este mismo capítulo, con la diferencia que, en esta ocasión, se van a utilizar las imágenes de la nueva base de datos para este bloque.

A la hora de elegir los atlas a utilizar en los estudios, se han establecido 4 atlas:

- AAL de 90 nodos
- AAL de 116 nodos
- Donsebach de 160 nodos
- funROIs de 264 nodos

La figura 4.30 muestra la disposición de los nodos que van a ser utilizados en el atlas de Dosenbach.

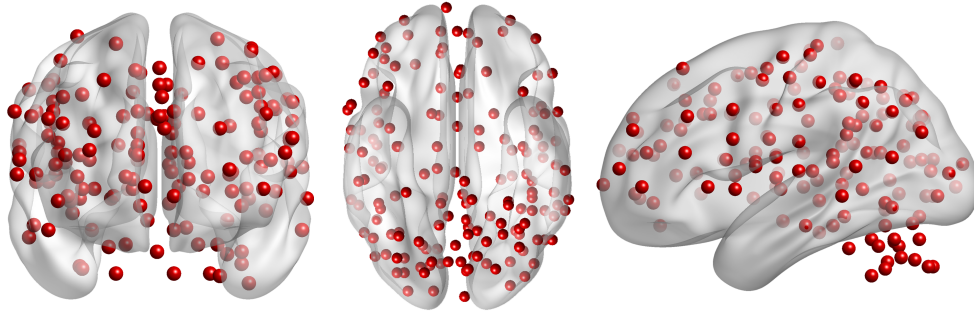


Figura 4.30: Representación de los nodos de Dosenbach

Tabla 4.3: Áreas del atlas de Dosenbach

ID	Nombre	ID	Nombre	ID	Nombre
1	vmPFC	55	IPS	109	parietal
2	mPFC	56	aPFC	110	precentralgyrus
3	aPFC	57	vPFC	111	temporal
4	vmPFC	58	ACC	112	parietal
5	vmPFC	59	vFC	113	postinsula
6	vmPFC	60	antinsula	114	parietal
7	vmPFC	61	dACC	115	parietal
8	ACC	62	antinsula	116	parietal
9	vIPFC	63	basalganglia	117	postparietal
10	supfrontal	64	mFC	118	temporal
11	supfrontal	65	vFC	119	temporal
12	inftemporal	66	basalganglia	120	supparietal
13	inftemporal	67	basalganglia	121	occipital
14	postcingulate	68	vFC	122	occipital
15	fusiform	69	midinsula	123	occipital
16	precuneus	70	thalamus	124	temporal
17	postcingulate	71	thalamus	125	occipital
18	inftemporal	72	thalamus	126	occipital
19	occipital	73	midinsula	127	occipital
20	postcingulate	74	midinsula	128	occipital
21	precuneus	75	basalganglia	129	occipital
22	precuneus	76	postinsula	130	occipital
23	postcingulate	77	temporal	131	occipital

Continua en la página siguiente

4. DISEÑO

Tabla 4.3 – *Proviene de la página anterior*

ID	Nombre	ID	Nombre	ID	Nombre
24	postcingulate	78	postcingulate	132	occipital
25	precuneus	79	fusiform	133	occipital
26	postcingulate	80	precuneus	134	occipital
27	angulargyrus	81	parietal	135	postoccipital
28	angulargyrus	82	temporal	136	postoccipital
29	precuneus	83	parietal	137	postoccipital
30	IPS	84	suptemporal	138	postoccipital
31	occipital	85	angulargyrus	139	postoccipital
32	occipital	86	temporal	140	postoccipital
33	occipital	87	TPJ	141	postoccipital
34	occipital	88	frontal	142	postoccipital
35	aPFC	89	dFC	143	latcerebellum
36	aPFC	90	vFC	144	latcerebellum
37	ventaPFC	91	pre-SMA	145	infcerebellum
38	ventaPFC	92	vFC	146	latcerebellum
39	vIPFC	93	SMA	147	medcerebellum
40	dIPFC	94	frontal	148	infcerebellum
41	ACC	95	precentralgyrus	149	infcerebellum
42	dIPFC	96	midinsula	150	medcerebellum
43	vPFC	97	precentralgyrus	151	latcerebellum
44	dIPFC	98	parietal	152	medcerebellum
45	dFC	99	precentralgyrus	153	infcerebellum
46	dFC	100	precentralgyrus	154	medcerebellum
47	dFC	101	precentralgyrus	155	infcerebellum
48	IPL	102	parietal	156	medcerebellum
49	IPL	103	midinsula	157	medcerebellum
50	postparietal	104	midinsula	158	infcerebellum
51	IPL	105	temporal	159	infcerebellum
52	IPL	106	parietal	160	infcerebellum
53	IPL	107	parietal		
54	IPS	108	parietal		

La anterior tabla contiene las regiones que componen el atlas de Dosenbach.

La figura 4.31 muestra los nodos del atlas funROIs:

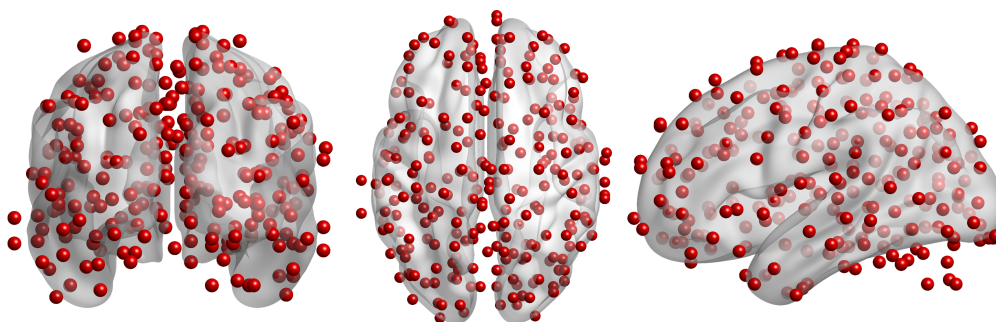


Figura 4.31: Representación de los nodos de funROIs

A diferencia de los atlas anteriormente utilizados, el atlas funROIs se compone de 264 regiones que no corresponden con porciones estructurales del cerebro, sino que se encuentran extraídas a partir de las regiones más comunes para activaciones funcionales.

4.2.2.3 Procesamiento (B3)

A la hora de correlacionar las distintas señales extraídas en el punto anterior, existen diversos tipos de correlación, siendo el más utilizado la correlación de Pearson descrita en el bloque A. Sin embargo, otras técnicas como SL o la correlación de Granger han sido utilizadas en diversas publicaciones de la literatura. Debido a que Granger tiene un contenido más orientado a ámbitos económicos no ha sido introducido en el estudio. Sin embargo, sí se incluye en los métodos descritos la correlación mediante SL (Ecuación 4.10).

$$SL = \frac{2}{N(N-w)p_{ref}} \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+w}^{N-w} \theta(r_x - |X_i - X_j|) \theta(r_y - |Y_i - Y_j|) \quad (4.10)$$

Donde $\theta(X) = 0$ si $X \geq 0$, y $\theta(X) = 1$ si $X < 0$.

Mediante SL (Ecuación 4.32) se correlacionan las señales con el uso de la técnica de ventana deslizante, de forma que se busquen secciones de la señal en distintos momentos de la misma.

4. DISEÑO

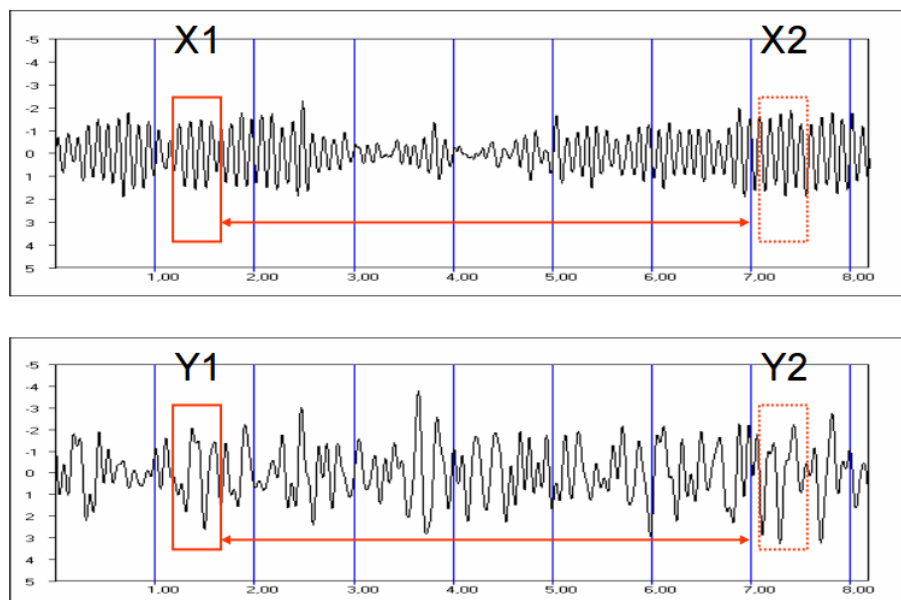


Figura 4.32: Ejemplo ventana deslizante para SL

A la hora de realizar su cálculo, se han establecido las siguientes constantes:
 $w = 1, l = 1, m = 6, pref = 0,05$.

4.2.2.4 Calcular ICC (B4)

Para poder comparar los distintos métodos, es necesario establecer un coeficiente que permita describir todas las características por igual. Para este análisis, se ha utilizado el ICC.

El uso de ICC en vez de otros coeficientes de correlación como Pearson, se debe al tipo de correlación que se desea analizar. Esta diferencia puede verse en el siguiente ejemplo, extraído del artículo *"La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas: el coeficiente de correlación intraclase"* [PLC98].

La tabla 4.4 muestra la tensión arterial sistólica de 30 pacientes recogida con dos métodos diferentes.

Tabla 4.4: Ejemplo de ICC

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125
B	83	83	94	93	100	103	112	114	121	127
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
A	110	120	130	140	110	130	135	140	145	150
B	111	123	128	148	113	132	139	144	152	157
	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
A	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200
B	156	171	164	179	181	184	190	196	203	206

Si se realiza una correlación de Pearson, el valor de correlación es 1 entre las muestras. Sin embargo, no se puede afirmar que exista una correlación real, puesto que para la misma variable surgen 2 valores totalmente distintos. Si este estudio se analiza mediante ICC, el valor obtenido es de 0,959, el cual describe con mayor exactitud la relación entre las medidas analizadas.

La figura 4.33 contiene los pasos que deben seguirse para su cálculo:

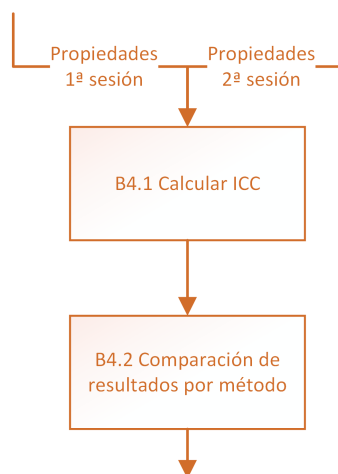


Figura 4.33: Diagrama de cálculo de ICC (B4)

- Calcular ICC (B4.1)

A partir de las propiedades de red obtenidas para cada una de las sesiones, se realiza el cálculo del ICC. Este coeficiente puede ser calculado mediante

4. DISEÑO

distintos métodos. Para este análisis, se ha utilizado el $ICC(3, 1)$ "Two-way mixed, single measure".

- Comparación de resultados por método (B4.2)

Como entrada de este bloque se obtiene el valor de ICC para cada propiedad por cada método descrito en el bloque B1. Por tanto, este bloque se encarga de realizar la comparación necesaria entre los métodos, buscando si existen realmente diferencias o no.

4.2.3 Formulación del umbral (C)

La elección del umbral es uno de los puntos más críticos a la hora de realizar un estudio de Teoría de grafos. Se trata de una medida que puede ocasionar resultados muy variados, por lo que es necesario establecerlo siguiendo un criterio uniforme para que los resultados finales no se vean discutidos.

Debido a la alta importancia que tiene el umbral a la hora de realizar un estudio con teoría de grafos, este bloque en su totalidad, contiene un análisis completo de los cambios producidos en distintos métodos al variar el umbral.

En este apartado se utiliza una base de datos diferente al resto de la tesis. Esta es la conocida como "Beijing Zang" dentro del proyecto "1000 Functional Connectomes Project" [YCZ⁺13], con un total de 198 sujetos controles. El uso de esta base de datos en particular se debe a que era necesario el uso de sujetos controles, disponiendo de imágenes en estado de reposo; y que contuviera un gran número de sujetos con el fin de que los resultados sean lo mayor robustos posibles.

La figura 4.34 describe los pasos necesarios para llevar a cabo este apartado. Algunos de los sub-bloques necesarios son similares a los ya utilizados anteriormente en el bloque A.

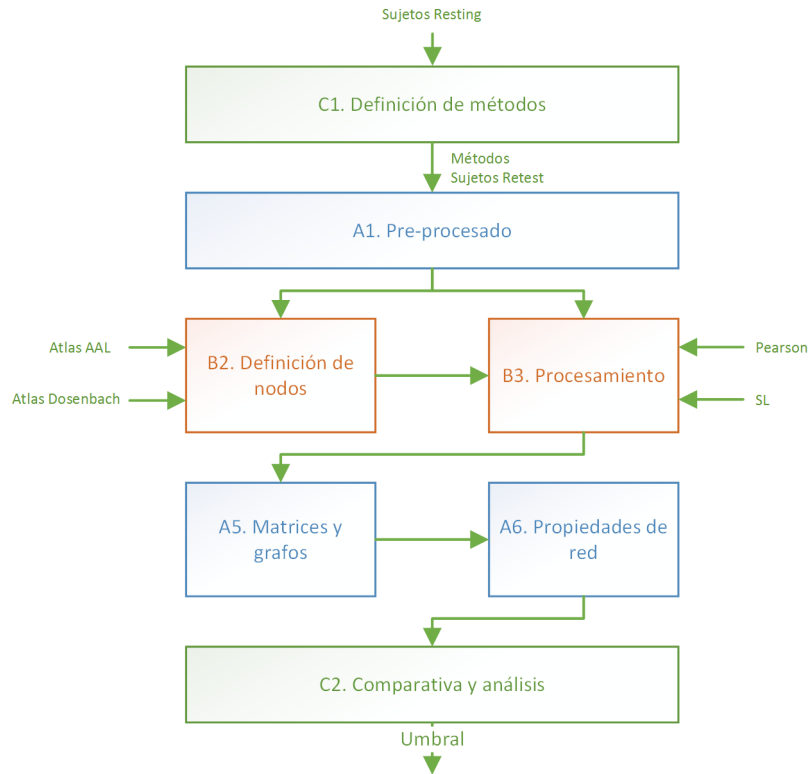


Figura 4.34: Fase 3. Formulación del umbral. Diseño de bajo nivel

En primer lugar, es necesario establecer un conjunto de métodos o alternativas que van a llevarse a cabo para comprobar las variaciones existentes entre realizar el estudio con una u otra posibilidad. Una vez estos métodos se encuentran definidos, se da paso al pre-procesado de las imágenes de forma similar al utilizado en el bloque A.

Tras el pre-procesado, se establecen los atlas que van a ser utilizados. En este apartado se hace uso del atlas AAL, tanto en 90 como 116 nodos, y el atlas de Dosenbach. Tras ello, se da paso al procesamiento aplicando el umbral concreto para cada método. Se utilizan las correlaciones de Pearson y SL ya conocidas de los bloques anteriores. Una vez realizado, se construyen las matrices y los grafos, y se calculan las propiedades de red de manera similar al bloque A.

Finalmente, el último bloque de este apartado se compone de la comparativa de los métodos y su análisis.

4. DISEÑO

4.2.3.1 Definición de métodos (C1)

Este apartado contiene los métodos que van a definirse para su posterior utilización en el análisis del umbral. La figura 4.35 contiene el diagrama con los sub-bloques necesarios.

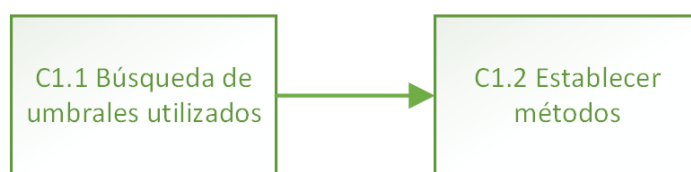


Figura 4.35: Diagrama de bajo nivel. Definición de métodos

- Búsqueda de umbrales utilizados (C1.1)

Al igual que en la definición de métodos del bloque anterior, la búsqueda de los umbrales se realiza gracias al estudio del estado del arte realizado tanto al comienzo como durante el estudio, aplicando los umbrales más utilizados y su aplicación.

Estos umbrales han sido seleccionados a partir de la literatura analizada en el Capítulo 2.

- Establecer métodos (C1.2)

La tabla 4.5 contiene los 5 métodos que se han diseñado para su análisis mediante Teoría de grafos.

Tabla 4.5: Métodos propuestos para la formulación del umbral

Método	Atlas	Correlación	Umbral
M6	AAL90	Pearson	0,01-0,73
	AAL90	Pearson	0-0,4
	AAL90	Pearson	0,21-0,4
	AAL90	Pearson	0,01-0,05
M7	AAL116	Pearson	0,01-0,73
	AAL116	Pearson	0-0,4
	AAL116	Pearson	0,21-0,4
	AAL116	Pearson	0,01-0,05
M8	AAL90	SL	0,01-0,73
	AAL90	SL	0-0,4
	AAL90	SL	0,21-0,4
	AAL90	SL	0,01-0,05
M9	Dosenbach	Pearson	0,01-0,73
	Dosenbach	Pearson	0-0,4
	Dosenbach	Pearson	0,21-0,4
	Dosenbach	Pearson	0,01-0,05

En la definición de los métodos a analizar se han alternado distintas variantes para incluir el uso de los siguientes elementos:

- 3 atlas distintos (AAL 90 nodos, AAL 116 nodos y Dosenbach).
- 2 tipos de correlaciones (Pearson y SL).
- 4 rangos de umbrales:
 - * 0,01 – 0,73
 - * 0 – 0,4
 - * 0,21 – 0,4
 - * 0,01 – 0,05

4. DISEÑO

4.2.3.2 Comparativa y análisis (C2)

Una vez realizado el estudio completo de Teoría de grafos para cada método y umbral específico, se establecen los siguientes pasos para la comparativa y análisis. La figura 4.36 indica los pasos necesarios para la realización de este bloque. De esta manera, se pretende analizar individualmente cada caso con la finalidad de clarificar las conclusiones.

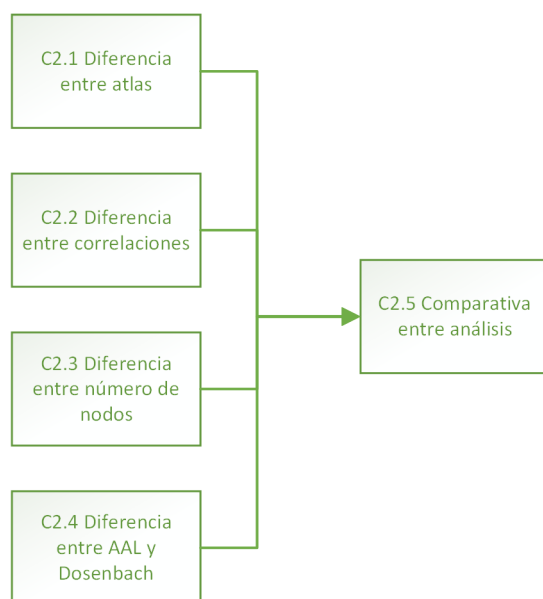


Figura 4.36: Diagrama de bajo nivel. Comparativa y análisis

- Diferencia entre atlas (C2.1)

Los métodos propuestos se distinguen principalmente por el atlas a utilizar. Por tanto, este primer bloque describe las diferencias existentes en las propiedades al utilizar distintos atlas en el análisis.

- Diferencia entre correlaciones (C2.2)

Dentro de este bloque se analiza el comportamiento de las propiedades de los grafos ante el uso de distintas correlaciones.

- Diferencia entre número de nodos (C2.3)

Cada atlas utilizado tiene un número diferente de nodos. Por lo tanto, se pretende analizar su incidencia en las propiedades de red analizadas.

- Diferencia entre AAL y Dosenbach (C2.4)

Como se ha visto en el Capítulo 2 de esta tesis, referente al estado del arte, existen múltiples investigaciones que utilizan los atlas AAL y Dosenbach. Este bloque analiza, en profundidad, la diferencia de las propiedades de red calculadas con estos atlas.

- Comparativa entre análisis (C2.5)

Una vez los anteriores bloques han sido completados, se realiza una comparativa entre los análisis obtenidos.

4.2.4 DTI en Teoría de grafos (D)

A la vista de los bloques realizados anteriormente, es necesaria la introducción de un nuevo método capaz de validar los resultados obtenidos, y demostrar su consistencia. Para ello, se va a hacer uso de las imágenes DTI (Diffusion Tensor Imaging) adquiridas a los pacientes en la misma sesión que las imágenes de estado de reposo.

Las imágenes DTI son obtenidas a partir de las moléculas de agua que transcurren por los tractos del cerebro. En la imagen 4.37 se puede observar un ejemplo de los tractos obtenidos a partir de una tractografía.

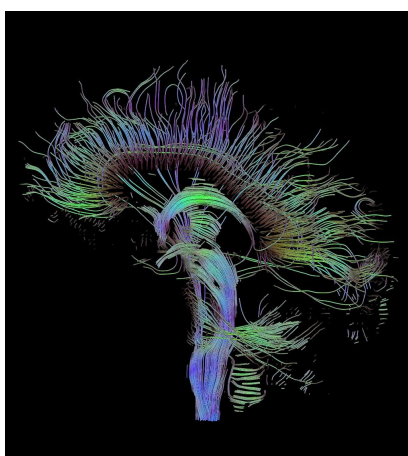


Figura 4.37: Ejemplo de imagen DTI probabilística

Fuente: Wikipedia

4. DISEÑO

Mediante la realización de un estudio de DTI probabilístico, se pueden calcular los tractos existentes entre dos puntos del cerebro. La realización de este proceso tiene un coste computacional muy alto, pues para un solo vóxel del cerebro el número de fibras que transcurren por él alcanza las 10.000 fibras. La figura 4.38 muestra un ejemplo de los tractos que se encuentran relacionados con un solo vóxel tras la realización de un estudio de DTI probabilístico.

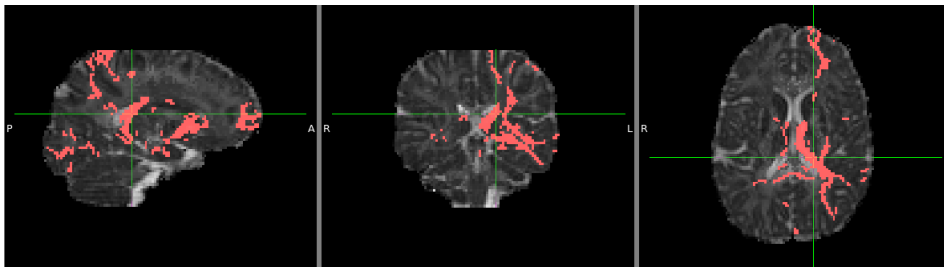


Figura 4.38: Ejemplo de tractos relacionados con solo vóxel

Este bloque se divide en 2 partes fundamentales. Por un lado, a partir de las imágenes DTI que se disponen del estudio de migraña, se va a realizar un estudio de DTI probabilístico, en el que se extraen todas las fibras existentes entre todas las áreas del atlas AAL utilizado anteriormente. Este estudio provee de una matriz de 90 filas x 90 columnas que contiene, en cada intersección, la relación probable entre dos áreas. Tras ello, se estudian sus propiedades de red, y se realiza un estudio de análisis estadístico para validar las posibles diferencias existentes.

Por otro lado, y a partir de matrices ya obtenidas, se va a realizar una conjunción de las matrices del bloque A, y las obtenidas en este bloque. De esta manera se pretende crear un grafo que haya sido formado a partir de las características tanto de las imágenes de DTI como de reposo. Así, se provee de un grafo con una mayor información y más robusto puesto que su composición no proviene únicamente de un conjunto de imágenes de un solo tipo, sino que se ha formado a partir de la unión de distintos tipos de imágenes (reposo y DTI).

La figura 4.39 describe el proceso seguido para ello. A partir de las imágenes de DTI, se realiza un pre-procesado previo. Este pre-procesado es diferente al realizado en bloques anteriores, puesto que este tipo de imágenes requiere de unos métodos concretos. Una vez se han pre-procesado, se calculan las fibras existentes

entre las 90 áreas que contiene el atlas AAL formando una matriz de correlación por sujeto conteniendo por cada celda su probabilidad de conexión.

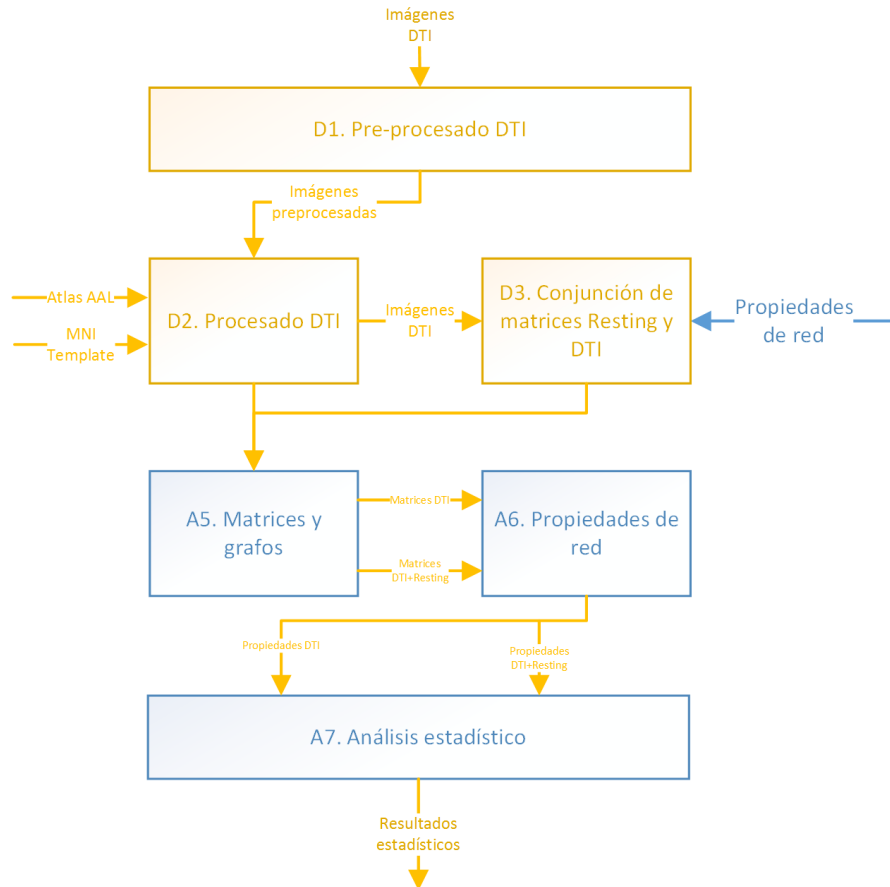


Figura 4.39: Diagrama de DTI en teoría de grafos (D)

Una vez se dispone de las matrices de correlación, los pasos a seguir son similares a los del bloque A, en los que es necesario formar la matriz y los grafos, para extraer las propiedades de red pertinentes. A partir de esas propiedades, se hace un estudio de análisis estadístico donde comprobar las posibles diferencias.

Tras la generación de las matrices de correlación, estas son unidas a las matrices provenientes del estudio del bloque A, formando un nuevo grafo. Una vez se encuentra formado, se vuelven a realizar los pasos relativos al bloque A, es decir, la generación del grafo, extracción de las propiedades y su análisis estadístico.

4. DISEÑO

4.2.4.1 Pre-procesado DTI (D1)

El pre-procesado necesario (Figura 4.40) para las imágenes DTI se realiza de forma diferente al visto anteriormente para imágenes en estado de reposo. En primer lugar se realiza una corrección de las imágenes para evitar posibles artefactos inducidos por movimientos no deseados. Seguidamente se extrae la máscara en formato binario del cerebro del sujeto, y finalmente se calculan las fibras del cerebro a partir de varios métodos.



Figura 4.40: Diagrama de bajo nivel del pre-procesado DTI

- "Eddy current" (D1.1)

Mediante la herramienta FDT de FSL se corrigen las distorsiones de los posibles estiramientos surgidos al realizar las imágenes. Además de ello, mediante esta herramienta, se realiza una corrección de las imágenes a partir de un volumen de referencia.

- Extraer máscara de la imagen (D1.2)

Es necesario extraer la máscara binaria de la imagen DTI. Ésta máscara es muy importante para las futuras correcciones a realizar.

- "Bedpostx" (D1.3)

"Bedpostx" es una herramienta del paquete de software FSL. Esta herramienta hace uso de estimación Bayesiana para la construcción de distribuciones de difusión en cada vóxel del cerebro. Este proceso demanda un alto nivel computacional, y su ejecución puede demorarse en muchas horas, incluso días.

4.2.4.2 Procesado DTI (D2)

Una vez se realiza el pre-procesado, es necesario procesar las imágenes para el estudio probabilístico de las fibras que componen el cerebro. Para ello es necesario

realizar 2 pasos (Figura 4.41). En primer lugar, calcular el número de fibras que transcurren entre dos áreas distintas del cerebro. En segundo lugar, se genera la matriz de correlación que se usará posteriormente para la extracción de las propiedades de red.



Figura 4.41: Diagrama de bajo nivel del procesado DTI (D2)

- Calcular fibras existentes entre áreas (D2.1)

Mediante la herramienta PROBTRACKX de FSL, se extraen las fibras que se encuentran entre cada par de áreas extraídas del atlas AAL90. Este método analiza la tractografía del cerebro de manera repetida, siguiendo las distribuciones de cada vóxel del cerebro.

- Generar matriz de correlación (D2.2)

A partir del número de fibras obtenido por cada par de áreas del sub-bloque anterior, se calcula la correlación probabilística entre ellos, formando una matriz de correlaciones que posteriormente será convertida en grafo.

4.2.4.3 Conjunción de matrices de Reposo y DTI (D3)

Como tercera alternativa a la hora de realizar estudios con teoría de grafos, en este sub-bloque se va a realizar la unión entre los grafos obtenidos de las imágenes en estado de reposo, y las imágenes DTI. De esta manera, se da lugar a un nuevo grafo que va a ser analizado y comparado junto a los grafos anteriormente obtenidos.

Para la realización de este nuevo grafo se va a construir una nueva matriz de correlaciones a partir de 3 matrices ya generadas anteriormente. Estas son:

- Matriz de correlaciones del estudio de teoría de grafos a partir de imágenes en estado de reposo ($A(i, j)$).

4. DISEÑO

- Matriz de correlaciones del estudio de teoría de grafos a partir de imágenes DTI ($B(i, j)$).
- Vector con el número de fibras existentes en el cerebro dentro de cada zona definida mediante el atlas AAL90 ($F(i)$).

Dentro de esta tesis, parte de **la contribución está en la propuesta de esta técnica** para la unión de las 3 matrices, como se muestra en las ecuaciones siguientes, donde $C(i, j)$ es la matriz de correlaciones resultante.

$$Si A(i, j) \leq 0 \rightarrow C(i, j) = 0 \quad (4.11)$$

$$Si F(i) \leq 0 \rightarrow C(i, j) = 0 \quad (4.12)$$

$$Si A(i, j) > 0 \rightarrow C(i, j) = \frac{A(i, j) \cdot B(i, j)}{F(i)} \quad (4.13)$$

4.2.5 Aprendizaje automático y análisis (E)

Tras concluir todos los bloques anteriores, se han creado 3 estudios de teoría de grafos distintos:

- Teoría de grafos a partir de imágenes en estado de reposo.
- Teoría de grafos a partir de imágenes DTI.
- Teoría de grafos a partir de la conjunción de las dos anteriores.

Es necesario, llegados a este punto, realizar una comparativa de los 3 estudios, y poder establecer cual de ellos ofrece una mayor confianza a la hora de realizar otro estudio alternativo.

Para evaluar esta confianza, se va a hacer uso de técnicas de reducción de características y aprendizaje automático que permitan distinguir entre los 3 grupos dentro de los sujetos (pacientes con migraña crónica y abuso de medicamentos, Controles y pacientes con migraña esporádica), a partir de las propiedades obtenidas del grafo para cada uno de los estudios.

La figura 4.42 muestra los pasos a seguir para la realización de este análisis.

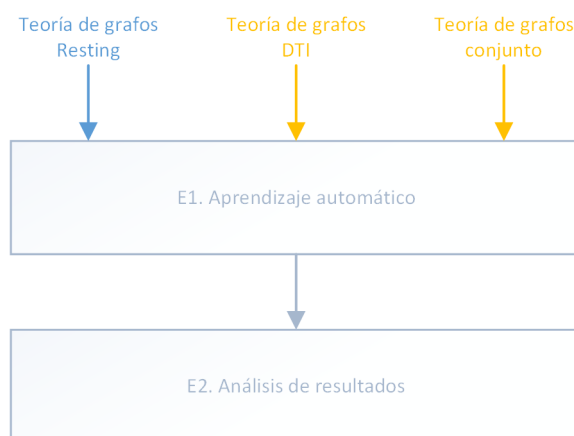


Figura 4.42: Diagrama de bajo nivel del aprendizaje automático y análisis (E)

A continuación se describe cada uno de los sub-bloques (E1 y E2).

4.2.5.1 Aprendizaje automático (E1)

En primer lugar, para cada uno de los 3 métodos, se va a realizar una reducción de características. En este caso las características son las propiedades obtenidas de los grafos. Estas propiedades son:

- Grado [Sei83]
- Centralidad [Fre77]
- Agrupamiento [WS98]
- Transitividad [New03]
- Fuerza [Gra73]
- Modularidad [NG04]
- Eficiencia global [IMSCR⁺08]
- Eficiencia local [LM01]

Los métodos a seguir para la reducción de características son:

4. DISEÑO

- Gradient Tree Boosting [Bot10]
- L1-based feature selection [Mur12]
- Removing features with low variance [DK95]
- Random forest [Bre01]
- Recursive feature elimination [Qui90]
- Tree-based feature selection [Q⁺92]
- Univariate features selection [KZP07]

Una vez se ha realizado la reducción de características, se va a realizar la clasificación mediante la comparativa de 4 clasificadores distintos:

- Support Vector Machine (SVM) [Joa98]
- ADA Boost [Die00]
- Redes neuronales (NN) [MST94]
- Naive Bayes (NB) [Lew98]

Para la ejecución de cada uno de ellos, se aplica validación cruzada con 8 iteraciones. Debido a que el número de pacientes con migraña es mayor que el de controles, se ha diseñado un balanceado, de forma que a la hora de entrenar y validar, siempre haya el mismo número de sujetos de cada grupo. Para un total de 54 sujetos, se destinan 41 de ellos para el entrenamiento, y 13 sujetos para cada una de las iteraciones.

4.3 Sumario

En este capítulo se ha detallado el diseño empleado para la realización de esta tesis. Para una mejor comprensión, las fases llevadas a cabo durante la investigación se han dividido en 5 grandes bloques.

Estos bloques, a su vez, se han dividido en sub-bloques y diagramas de flujo que muestran con exactitud todos los pasos a seguir para su realización, así como el valor de los parámetros necesarios para la ejecución de diversos métodos.

Resultados

Este capítulo describe los resultados obtenidos a partir del diseño descrito en el capítulo anterior. Se encuentra organizado como sigue. La sección 5.1, describe la muestra utilizada en esta tesis. La sección 5.2, aborda el conjunto de resultados para cada uno de los bloques descritos en el diseño: Teoría de grafos, Análisis de confiabilidad, Formulación del umbral, DTI en teoría de grafos y Aprendizaje automático y Análisis. Finalmente, la sección 5.3 describe el sumario del capítulo.

5.1 Definición del experimento

La muestra actual es de 54 sujetos (15 controles, 20 pacientes con migraña esporádica y 19 pacientes con migraña crónica y abuso de medicamentos).

Para la realización de los bloques B (Análisis de la confiabilidad) y C (Formulación del umbral), es necesaria la utilización de sujetos que dispongan de dos adquisiciones separadas en un corto periodo de tiempo, con el que realizar las correlaciones necesarias. Por ello, se ha utilizado la base de datos pública dentro del proyecto **”1000 Functional Connectomes Project”**, la cual contiene 1000 imágenes de RM disponibles para su uso de manera libre. Las imágenes se encuentran disponibles y, éstas han sido ya publicadas en diversos artículos de centros de investigación y universidades de primer nivel en el campo de la

5. RESULTADOS

neuroimagen. La especificación de estas muestras se encuentra recogida en el Capítulo 4: Base de datos.

5.2 Evaluación de los resultados

En este apartado se van a describir los resultados obtenidos a partir de los procesos diseñados en el capítulo anterior. De esta manera, se describen, primeramente, los resultados provenientes de la aplicación de teoría de grafos en las imágenes de los grupos de pacientes con migraña, migraña crónica y controles. Para ello, se muestran los resultados intermedios de este bloque: los valores del pre-procesado, elecciones del umbral, grafos extraídos, valores de las propiedades de red, y finalmente, los resultados estadísticos extraídos.

Tras ello, se describe el análisis de confiabilidad de las propiedades, la formulación del umbral, teoría de grafos aplicada a imágenes DTI, y por último, el aprendizaje automático y análisis.

5.2.1 Teoría de grafos (A)

5.2.1.1 Pre-procesado

En la primera etapa dentro de la Teoría de grafos, se realiza el pre-procesado previo de las imágenes, el cual es necesario antes de cualquier operación. Mediante el uso de herramientas para el registro lineal de las imágenes, se corrigen algunos artefactos comunes como, por ejemplo, el movimiento de la cabeza o la respiración a la hora de realizar la resonancia.

Este proceso se realiza mediante el uso de la herramienta MCFLIRT del paquete de software FSL, del cual se obtienen los resultados correspondientes al Desplazamiento Absoluto (DA) y el Desplazamiento Relativo (DR) para cada uno de los sujetos del estudio (Ver tabla 5.1).

5.2 Evaluación de los resultados

Tabla 5.1: Resultados tras el pre-procesado de las imágenes. Desplazamiento Absoluto (DA) y el Desplazamiento Relativo (DR) expresado en milímetros

Sujetos	DA	DR	Sujetos	DA	DR	Sujetos	DA	DR
ABU01	0,52	0,04	CON01	0,54	0,06	MIG01	0,49	0,03
ABU02	0,57	0,08	CON02	0,43	0,03	MIG02	0,66	0,04
ABU03	0,47	0,06	CON03	0,86	0,13	MIG03	0,51	0,04
ABU04	0,41	0,05	CON04	0,45	0,03	MIG04	0,61	0,05
ABU05	0,73	0,05	CON05	0,41	0,04	MIG05	0,51	0,03
ABU06	0,51	0,03	CON06	0,44	0,04	MIG06	0,46	0,05
ABU07	0,39	0,03	CON07	0,53	0,03	MIG07	0,49	0,06
ABU08	0,45	0,03	CON08	0,38	0,03	MIG08	0,57	0,05
ABU09	0,34	0,04	CON09	0,52	0,04	MIG09	0,57	0,04
ABU10	0,33	0,03	CON10	0,48	0,07	MIG10	0,48	0,02
ABU11	0,65	0,03	CON11	0,44	0,03	MIG11	0,58	0,03
ABU12	0,33	0,06	CON12	0,45	0,1	MIG12	0,41	0,03
ABU13	0,54	0,1	CON13	0,36	0,06	MIG13	0,59	0,03
ABU14	0,83	0,12	CON14	0,56	0,04	MIG14	0,3	0,03
ABU15	0,63	0,14	CON15	0,57	0,04	MIG15	0,41	0,03
ABU16	0,71	0,23				MIG16	0,46	0,06
ABU17	0,46	0,04				MIG17	0,45	0,04
ABU18	0,41	0,04				MIG18	0,48	0,06
ABU19	0,48	0,07				MIG19	0,43	0,02
						MIG20	0,39	0,03

Los valores se encuentran dentro de los parámetros normales, por lo que no se ha excluido ningún sujeto del estudio.

A continuación, se muestra su representación gráfica, que permite observar los datos de una manera más sencilla (Ver figura 5.1).

5. RESULTADOS

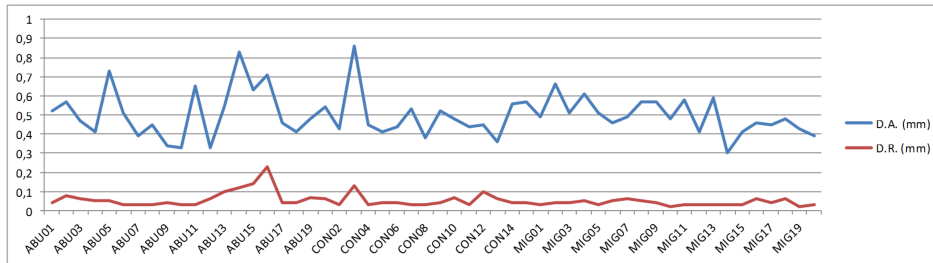


Figura 5.1: Representación del resultado del pre-procesado

La tabla 5.2 muestra los resultados del pre-procesado.

Tabla 5.2: Datos estadísticos del pre-procesado. DA - Desplazamiento Absoluto, DR - Desplazamiento Relativo, expresados en milímetros

Desplazamiento absoluto (mm)		Desplazamiento relativo (mm)	
Media	0,500	Media	0,052
Error típico	0,015	Error típico	0,005
Mediana	0,48	Mediana	0,04
Moda	0,41	Moda	0,03
Desviación estándar	0,115	Desviación estándar	0,036
Varianza de la muestra	0,013	Varianza de la muestra	0,001
Mínimo	0,3	Mínimo	0,02
Máximo	0,86	Máximo	0,23
Cuenta	54	Cuenta	54

5.2.1.2 Umbral

Una vez se ha completado el pre-procesado, se procede a realizar el estudio del umbral. Como se ha mencionado en el capítulo anterior, el rango elegido para el umbral se centra en dos partes. Por un lado, el máximo valor del umbral es el máximo valor para el cual el grafo no quede desconectado, es decir, que algún nodo no tenga arista que lo una con otro nodo.

Por este motivo, se ha calculado el valor máximo del umbral de cada grafo perteneciente a cada uno de los sujetos. Esto puede verse en la siguiente gráfica (Figura 5.2).

5.2 Evaluación de los resultados

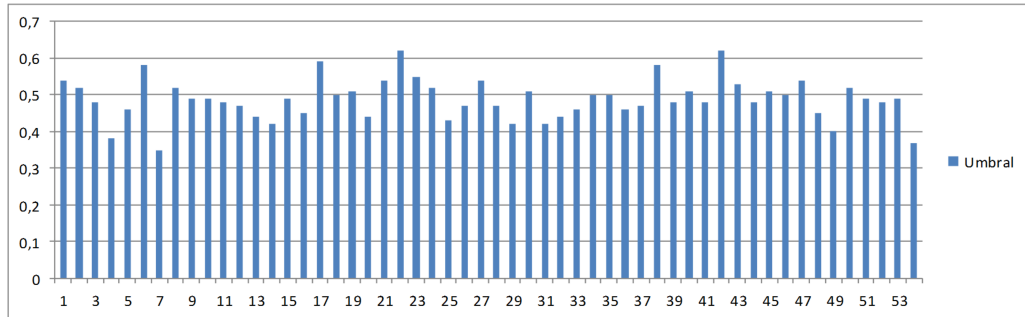


Figura 5.2: Representación del umbral para cada sujeto

Del total de todos los umbrales calculados en este estudio, se han extraído los siguientes datos:

Tabla 5.3: Resultados del umbral

Umbral	
Media	0,487
Error típico	0,007
Mediana	0,49
Moda	0,48
Desviación estándar	0,056
Varianza de la muestra	0,003
Mínimo	0,35
Máximo	0,62
Cuenta	54

Por lo tanto, el valor máximo del umbral se ha fijado en un 51%, cubriendo así las posibilidades de todos los sujetos, cumpliendo de esta manera que el grafo no quede desconectado.

El valor mínimo se calcula como el número de aristas existentes dividido por el número de aristas totales posibles. Este valor queda fijado en un 25%.

5.2.1.3 Propiedades de red

A continuación se muestra la distribución de las propiedades calculadas según el umbral escogido.

5. RESULTADOS

La figura 5.3 muestra la distribución de la propiedad del grado según el análisis del umbral.

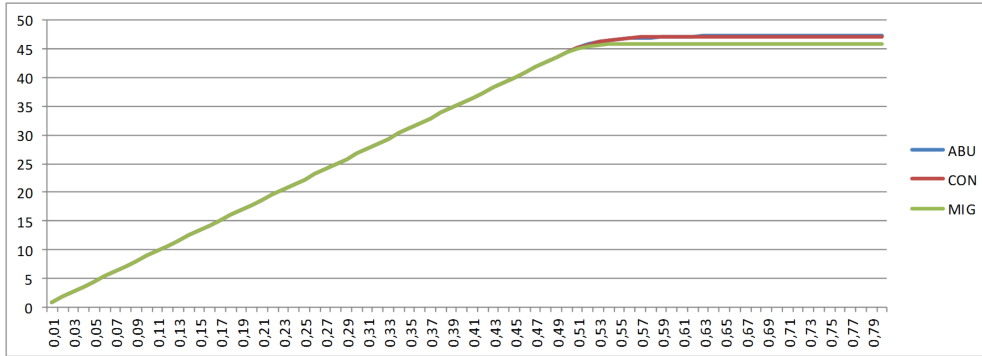


Figura 5.3: Variación del grado según el umbral

La figura 5.4 muestra la distribución de los valores de centralidad según el análisis del umbral.

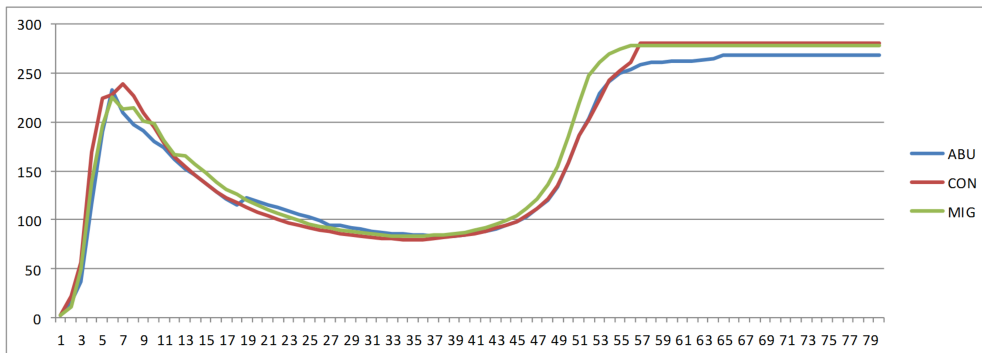


Figura 5.4: Variación de la propiedad centralidad según el umbral

La figura 5.5 muestra la distribución de la propiedad del agrupamiento según el análisis del umbral.

5.2 Evaluación de los resultados

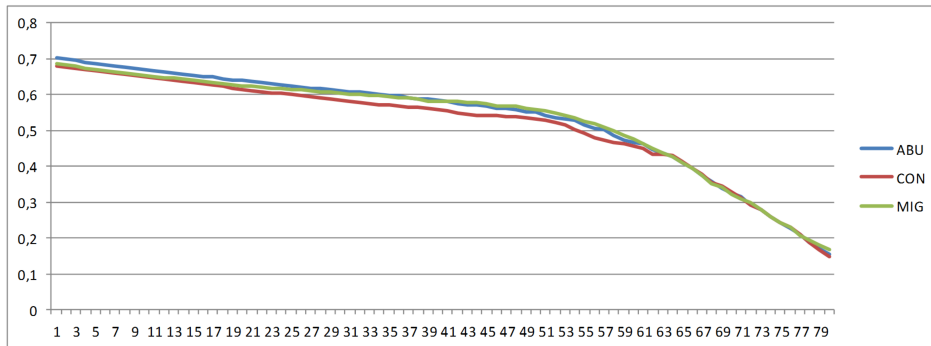


Figura 5.5: Variación de la propiedad agrupamiento según el umbral

La figura 5.6 muestra la distribución de los valores de agrupamiento mediante matrices binarias, según el análisis del umbral.

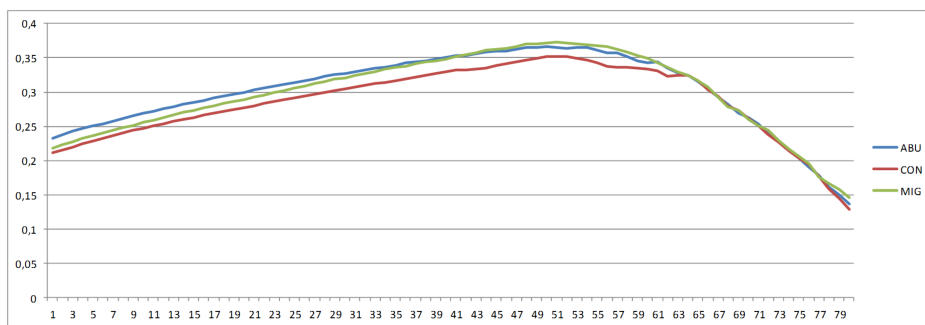


Figura 5.6: Variación de la propiedad de agrupamiento calculado mediante una matriz binaria según el umbral

La figura 5.7 muestra la distribución de la transitividad según el análisis del umbral.

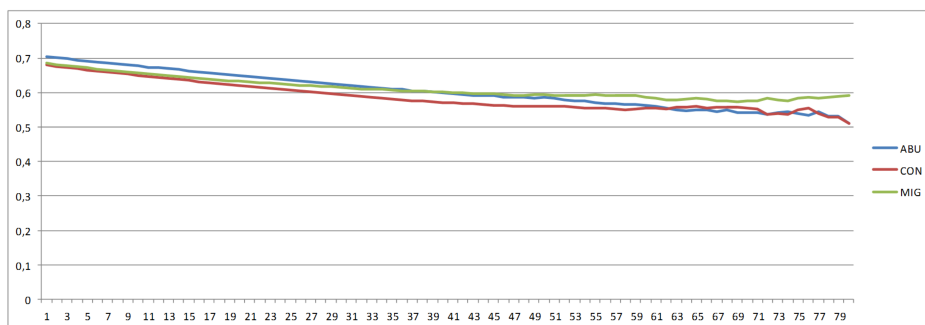


Figura 5.7: Variación de la propiedad de transitividad según el umbral

5. RESULTADOS

La figura 5.8 muestra la distribución de la propiedad de la fuerza según el análisis del umbral.

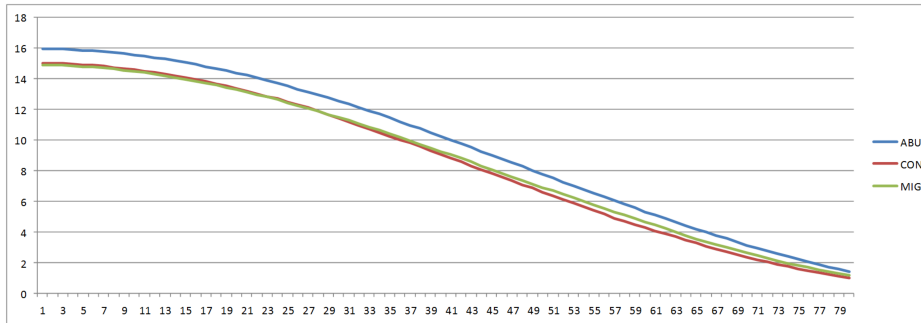


Figura 5.8: Variación de la propiedad de la fuerza según el umbral

La figura 5.9 muestra la distribución de la modularidad según el análisis del umbral.

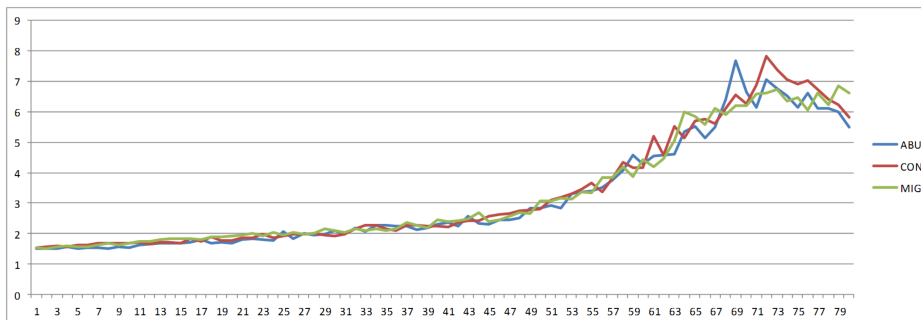


Figura 5.9: Variación de la propiedad de la modularidad según el umbral

La figura 5.10 muestra la distribución de la modularidad mediante matrices binarias, según el análisis del umbral.

5.2 Evaluación de los resultados

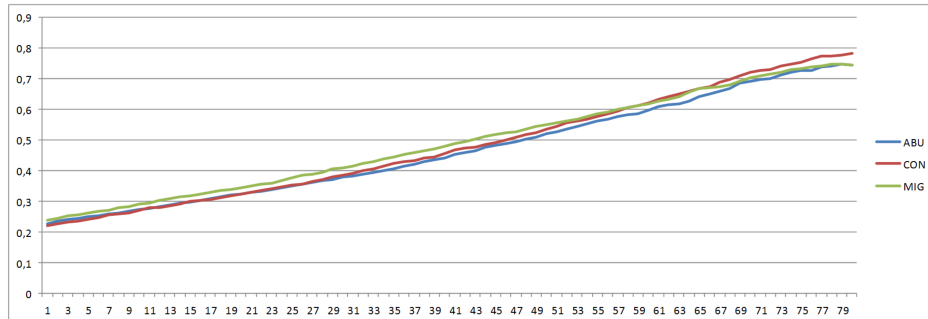


Figura 5.10: Variación de la propiedad modularidad calculada mediante una matriz binaria según el umbral

La figura 5.11 muestra la distribución del PL según el umbral del análisis.

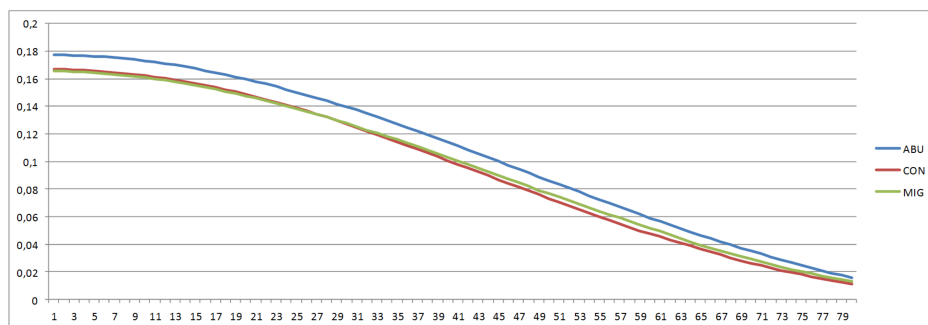


Figura 5.11: Variación de la propiedad PL según el umbral

La figura 5.12 muestra la distribución de la eficiencia global (EG) según el análisis del umbral.

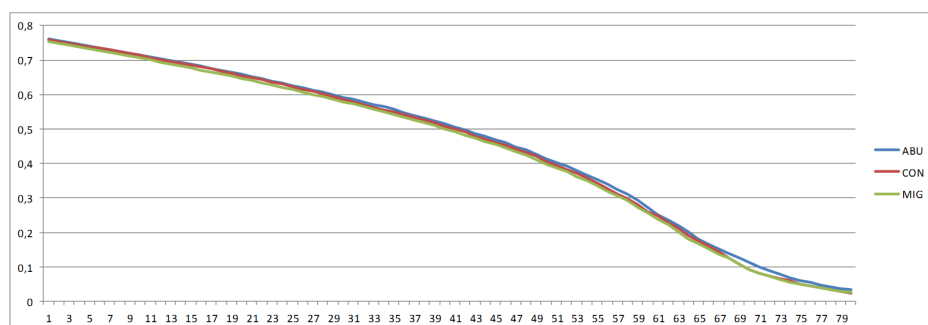


Figura 5.12: Variación de la propiedad EG según el umbral

5. RESULTADOS

La figura 5.13 muestra la distribución de la eficiencia local (EL) según el análisis del umbral.

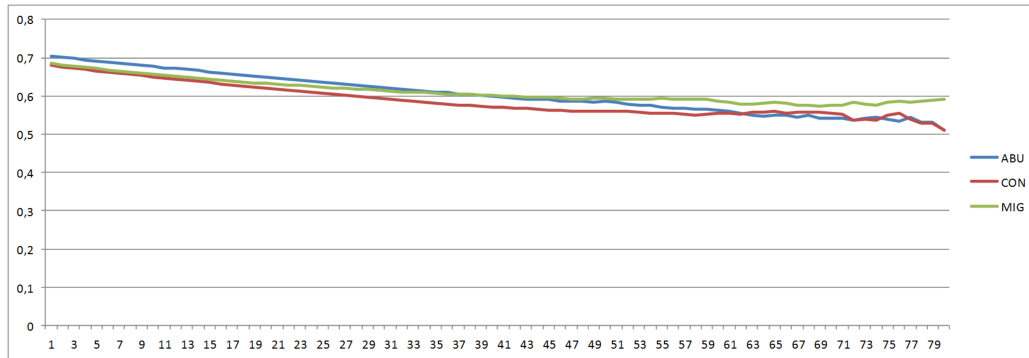


Figura 5.13: Variación de la propiedad EL según el umbral

La siguiente figura muestra las medias para cada una de las propiedades calculadas, repartidas en los 3 grupos del estudio (controles, migrañosos y abusadores).

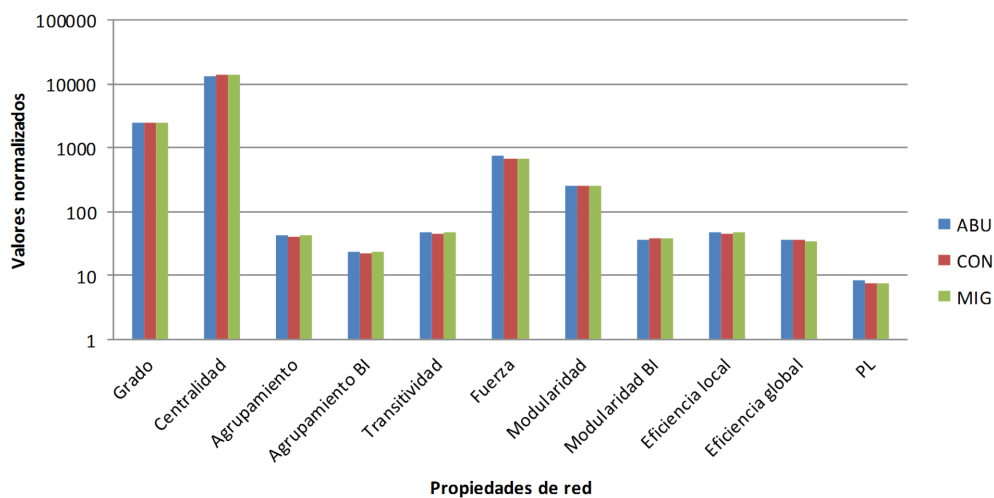


Figura 5.14: Media de las propiedades de red.

5.2.1.4 Análisis estadístico I

Tras realizar los tests de normalidad y homogeneidad, y no cumplir los requisitos, se ha optado por la realización de tests no paramétricos según los resultados obtenidos. La normalidad se ha calculado mediante Kolmogorov-Smirnov. Se ha utilizado este método debido a que el número de sujetos es mayor de 50.

La tabla 5.4 contiene los resultados de las pruebas de normalidad.

Tabla 5.4: Resultados de las pruebas de normalidad

Propiedades	N	Sig.	Propiedades	N	Sig.
	19	,000		19	,023
Grado	15	,000	Modularidad	15	,200
	20	,000		20	,200
	19	,121	Modularidad	19	,043
Centralidad	15	,200	(matriz binaria)	15	,200
	20	,181		20	,200
	19	,200		19	,015
Agrupamiento	15	,200	PL	15	,200
	20	,200		20	,135
	19	,049		19	,200
Agrupamiento	15	,200	Eficiencia	15	,200
(matriz binaria)	20	,200	Global	20	,200
	19	,200		19	,200
Transitividad	15	,170	Eficiencia	15	,200
	20	,200	Local	20	,200
	19	,015			
Fuerza	15	,200			
	20	,135			

La tabla 5.4 muestra como algunas de las propiedades como el grado, el agrupamiento o la fuerza tienen una significancia estadística, por lo que es necesaria la utilización de métodos no paramétricos. Para confirmar este paso, se ha realizado una prueba de homogeneidad de varianzas.

La tabla 5.5 muestra los resultados de la prueba de homogeneidad de varianzas.

5. RESULTADOS

Tabla 5.5: Resultados de la prueba de homogeneidad de varianzas

Propiedades	Levene	Propiedades	Levene
Grado	,016	Modularidad	,568
Centralidad	,778	Modularidad (matriz binaria)	,144
Agrupamiento (matriz binaria)	,116	PL	,040
Agrupamiento (matriz binaria)	,076	Eficiencia global	,151
Transitividad	,015	Eficiencia local	,033
Fuerza	,040		

La tabla 5.5 muestra como algunas variables como el grado, la transitividad, el PL o la eficiencia global muestran valores estadísticamente significativos en la prueba de Levene. Por lo que deben usarse métodos no paramétricos.

Tras realizar el análisis de Kruskal Wallis no se han obtenido diferencias significativas para ninguna de las propiedades de red contemplando los 3 grupos del estudio ($p > 0,05$).

Para el estudio por parejas de grupos, **se han obtenido diferencias significativas** en la propiedad de red de **Modularidad**. En concreto, entre los grupos de pacientes abusadores de medicamentos y migraña crónica, y el grupo de pacientes con migraña esporádica ($p = 0,035$) (Ver figura 5.15).

Una vez se ha completado el estudio general de los grafos, se ha realizado un análisis mediante correlaciones. Se ha utilizado la correlación de Spearman entre las propiedades extraídas de los grafos y las variables médicas que se disponían con anterioridad extraídas de tests de seguimiento particular a los sujetos.

5.2 Evaluación de los resultados

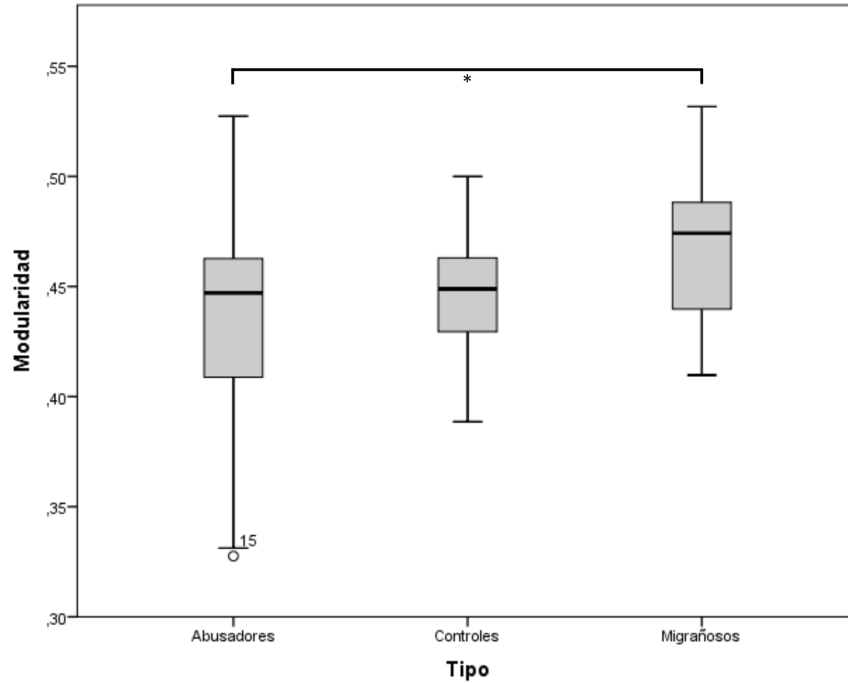


Figura 5.15: Representación, en diagrama de cajas, de los 3 grupos del estudio para la propiedad de Modularidad con matrices binarias.

Este estudio ha obtenido **un gran número de correlaciones significativas**. La tabla 5.6 contiene la totalidad de las correlaciones que son significativas estadísticamente al realizarse el análisis en el estudio de Teoría de Grafos.

Propiedad de red	Variable	Sig. (<i>p</i>)	Correlación (<i>r</i>)
Grado	dif_bai	,027	-,418
Centralidad	dif_mh	,013	-,464
	dif_bai	,012	,466
Agrupamiento	CAL4_1	,046	-,330
	rp_1	,022	,317
	score_msql_1	,010	,419
	score_bai_1	,005	-,387
	score_cuestdepen_1	,032	-,363
	score_bai_cat_1	,010	-,355
	media_msql	,020	,380
	media_bai	,010	-,353
Clustering binario	rp_1	,033	,296
	score_msql_1	,021	,378

Continúa en la página siguiente...

5. RESULTADOS

Propiedad de red	Variable	Sig. (<i>p</i>)	Correlación (<i>r</i>)
Transitividad	score_bai_1	,004	-,390
	score_bai_cat_1	,008	-,361
	media_msq1	,037	,344
	media_bai	,010	-,356
	CAL_4_1	,047	-,328
	rp_1	,010	,355
	score_msq1_1	,007	,435
	score_bai_1	,003	-,399
	score_cuestdepen_1	,041	-,347
	score_bai_cat_1	,003	-,405
Fuerza	media_msq1	,018	,388
	media_bai	,010	-,354
	rp_1	,047	,276
Modularidad	score_bai_1	,040	-,286
	score_bai_cat_1	,027	,307
Modularidad binaria	dif_bdi	,021	-,435
	re_1	,020	,323
	mcs_1	,035	,292
	score_msq1_1	,021	,378
	score_trc_cont	,041	,285
	dias_dolor_total	,023	-,374
	analgesicos_total	,027	-,363
	dif_re	,010	-,479
	dif_mh	,008	-,494
	dif_mcs	,003	-,536
PL	Resultado_CRC	,041	,285
	media_msq1	,041	,338
	rp_1	,047	,276
	score_bai_1	,040	-,286
	CAL4_1	,015	-,397
	score_msq1_1	,018	,388
	score_bai_1	,017	-,330
	score_bai_cat_1	,020	-,322
	media_msq1	,039	,341
	media_bai	,032	-,298

Tabla 5.6: Correlaciones existentes con significancia estadística (Sig.)

En particular, se muestran a continuación algunas correlaciones que muestran tendencia entre las propiedades de red y las variables médicas.

5.2 Evaluación de los resultados

La figura 5.16 muestra una tendencia ($p = 0,005, r = -0,387$) entre la propiedad de agrupamiento y la variable "score_bai_1". Esta variable corresponde al test de ansiedad ("Cuestionario MSQL") realizado a los pacientes con migraña esporádica, y a los pacientes que sufren de migraña crónica.

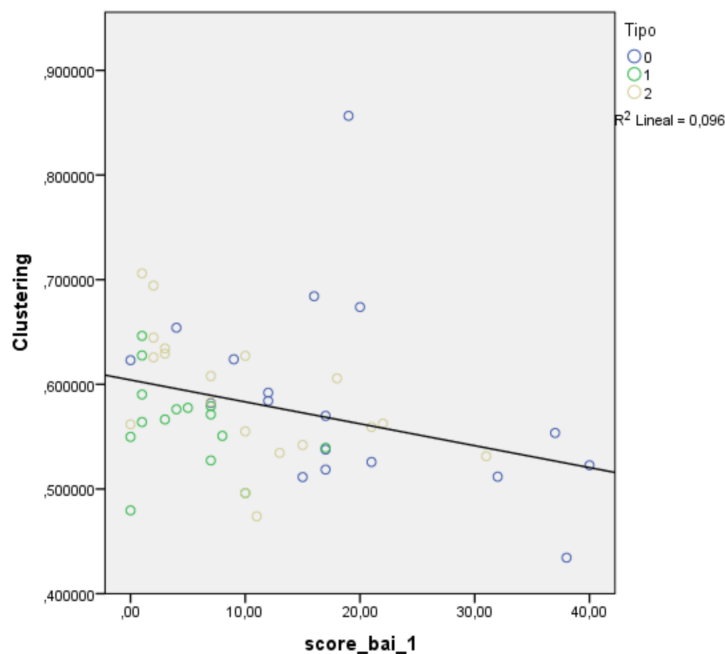


Figura 5.16: Gráfica de correlación entre el agrupamiento y score_bai_1

La siguiente figura muestra una tendencia ($p = 0,007, r = 0,435$) entre la propiedad de transitividad y la variable "score_msq1_1". Esta variable hace referencia a un test de calidad de vida específico para la dolencia de la migraña.

5. RESULTADOS

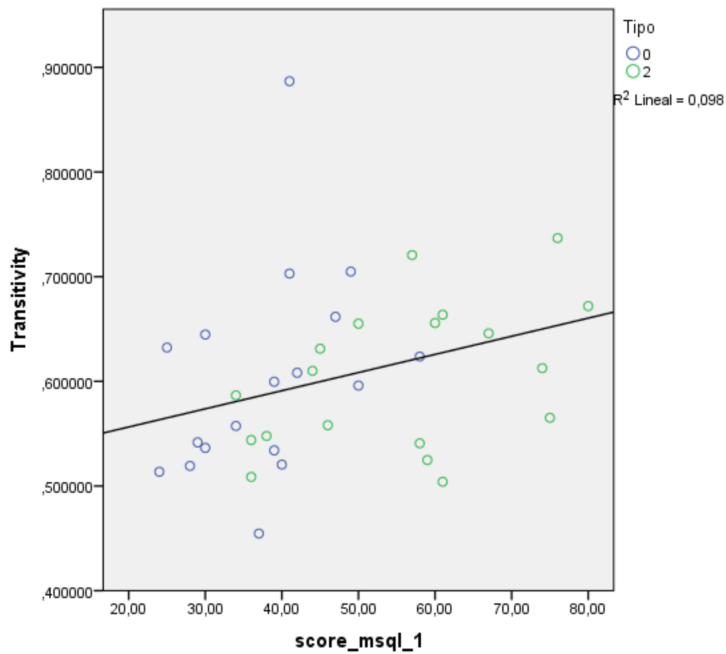


Figura 5.17: Gráfica de la correlación entre la transitividad y score_msq1_1

5.2.1.5 Propiedades de nodo

Una vez se han analizado de manera global los grafos formados a partir de las imágenes, el siguiente paso consiste en evaluar los resultados de los grafos a nivel individual por cada nodo.

Los nodos importantes o "hubs" extraídos a partir de las propiedades de Grado, Centralidad y Agrupamiento pueden verse en las siguientes imágenes.

La figura 5.18 muestra los nodos más relevantes respecto a la propiedad del grado:

5.2 Evaluación de los resultados

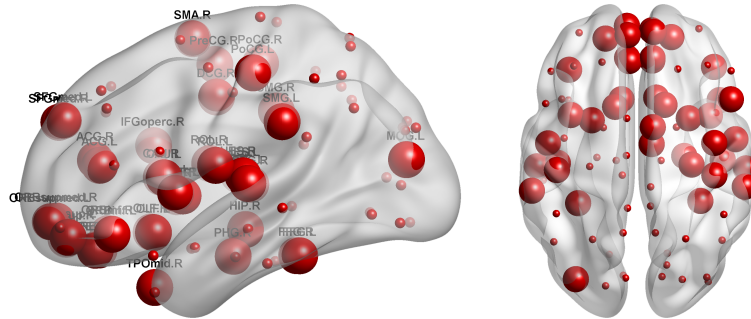


Figura 5.18: Nodos más importantes del grafo respecto a la propiedad del grado.

La figura 5.19 muestra los nodos relevantes respecto a la propiedad de la centralidad:

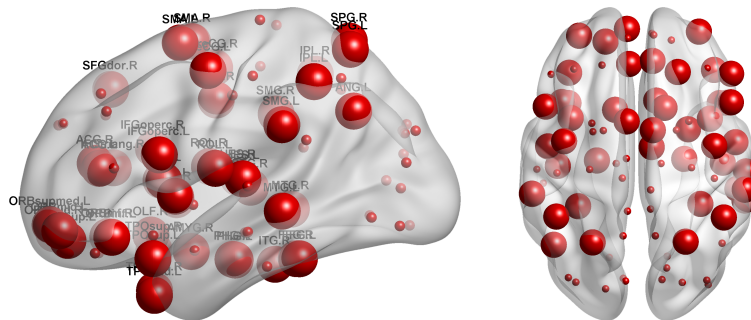


Figura 5.19: Nodos más importantes del grafo respecto a la propiedad de la centralidad.

La figura 5.20 muestra los nodos relevantes respecto a la propiedad del agrupamiento:

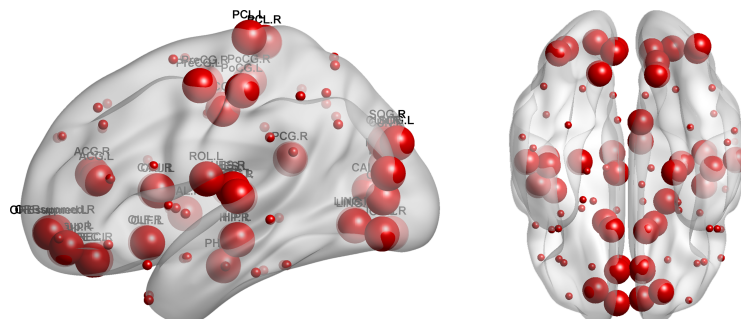


Figura 5.20: Nodos más importantes del grafo respecto a la propiedad del agrupamiento.

5. RESULTADOS

5.2.1.6 Análisis estadístico II

Para cada uno de los nodos importantes extraídos en el apartado anterior, se ha calculado su significancia estadística mediante el test de Kruskal Wallis. Los nodos que **han obtenido diferencias entre los 3 grupos** se muestran en la figura 5.21.

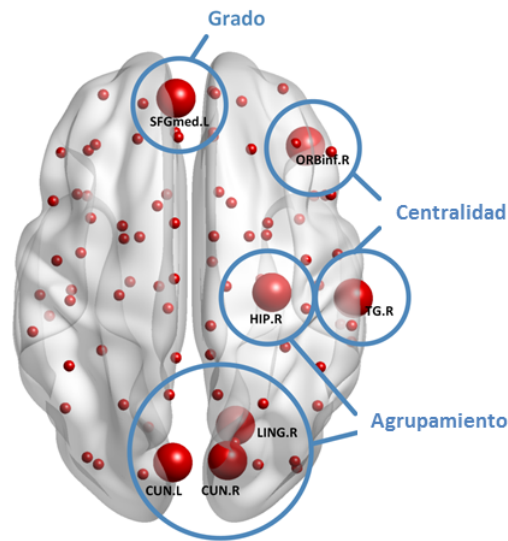


Figura 5.21: Nodos más importantes del grafo respecto a la propiedad del agrupamiento.

La siguiente tabla (5.7) se compone de los valores obtenidos para cada nodo significativo:

Tabla 5.7: Conjunto de significancias por nodo

Propiedad	Nodo	Valor de p
Grado	SFGmed.L	$p = ,049$
Centralidad	ORBinf.R	$p = ,02$
Centralidad	TG.R	$p = ,034$
Agrupamiento	HIP.R	$p = ,036$
Agrupamiento	CUN.L	$p = ,043$
Agrupamiento	CUN.R	$p = ,039$
Agrupamiento	LING.R	$p = ,026$

Para la propiedad de Grado, la figura 5.22 representa el diagrama de cajas

5.2 Evaluación de los resultados

del nodo "SFGmed.L". El resultado obtenido por el test no paramétrico Kruskal Wallis para los 3 grupos muestra una significancia de $p = 0,049$. Si atendemos únicamente a dos grupos, mediante Mann Whitney, no se ha encontrado significancia.

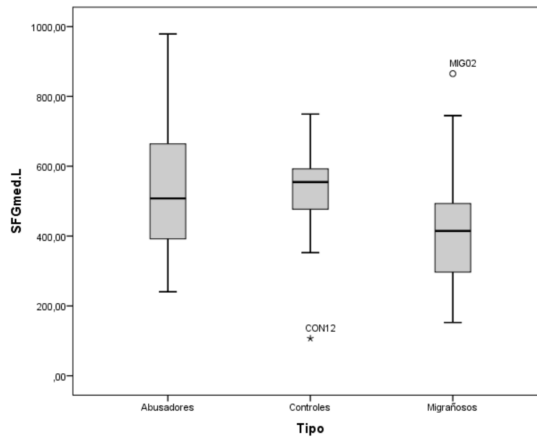


Figura 5.22: Diagrama de cajas para la correlación con el nodo "SFGmed.L"

Para la propiedad de centralidad, la figura 5.23 muestra el diagrama de cajas para el nodo "ORBinf.R". El resultado obtenido por el test no paramétrico Kruskal Wallis para los 3 grupos muestra una significancia de $p = 0,002$. Si atendemos únicamente a dos grupos, pacientes abusadores de medicamentos y migraña crónica y controles, con Mann Whitney, resulta una significancia de 0,001.

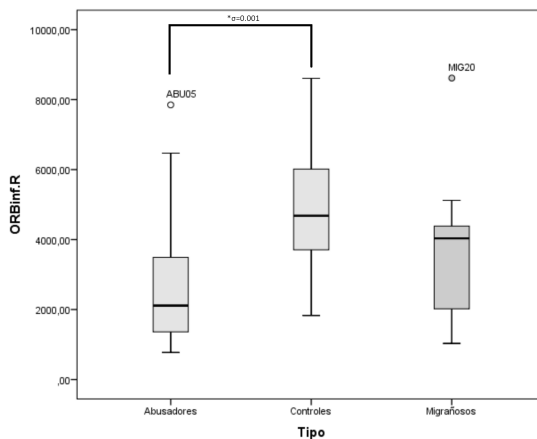


Figura 5.23: Diagrama de cajas para la correlación con el nodo "ORBinf.R"

5. RESULTADOS

La figura 5.24 muestra el diagrama de cajas para el nodo "TG.R". El resultado obtenido por el test no paramétrico Kruskal Wallis para los 3 grupos muestra una significancia de $p = 0,034$. Si atendemos únicamente a dos grupos, pacientes abusadores de medicamentos y migraña crónica y controles, con Mann Whitney, resulta una significancia de 0,043.

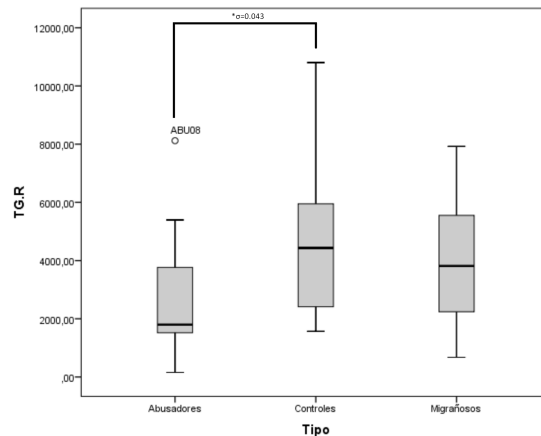


Figura 5.24: Diagrama de cajas para la correlación con el nodo "TG.R"

Para la propiedad de red de Agrupamiento, 4 nodos han obtenido diferencia significativa entre los 3 grupos. La figura 5.25 muestra el diagrama de cajas para el nodo "HIP.R". El resultado obtenido por el test no paramétrico Kruskal Wallis para los 3 grupos muestra una significancia de $p = 0,036$. Si atendemos únicamente a dos grupos, pacientes abusadores de medicamentos y migraña crónica y controles, con Mann Whitney, resulta una significancia de $p = 0,036$.

5.2 Evaluación de los resultados

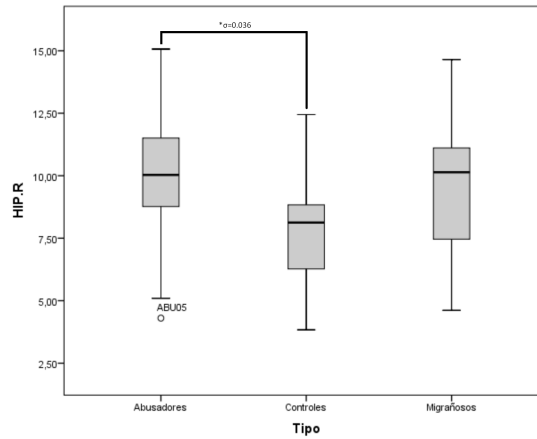


Figura 5.25: Diagrama de cajas para la correlación con el nodo "HIP.R"

La figura 5.26 muestra el diagrama de cajas para el nodo "CUN.L". El resultado obtenido por el test no paramétrico Kruskal Wallis para los 3 grupos muestra una significancia de $p = 0,043$. Si atendemos únicamente a dos grupos, entre pacientes abusadores de medicamentos y migraña crónica y controles, con Mann Whitney, resulta una significancia de $p = 0,042$.

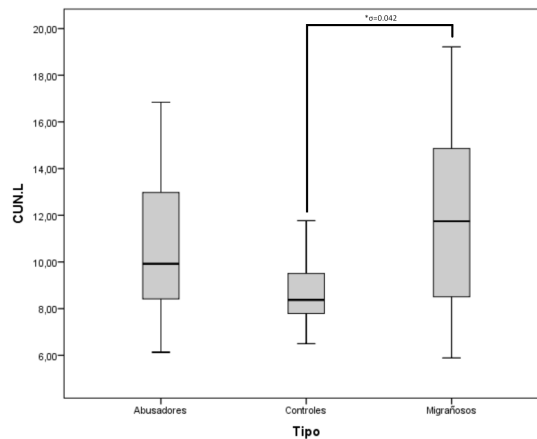


Figura 5.26: Diagrama de cajas para la correlación con el nodo "CUN.L"

La figura 5.27 muestra el diagrama de cajas para el nodo "CUN.R". El resultado obtenido por el test no paramétrico Kruskal Wallis para los 3 grupos muestra una significancia de $p = 0,039$. Si atendemos únicamente a dos grupos, pacientes

5. RESULTADOS

abusadores de medicamentos y migraña crónica y controles, con Mann Whitney, resulta una significancia de $p = 0,035$.

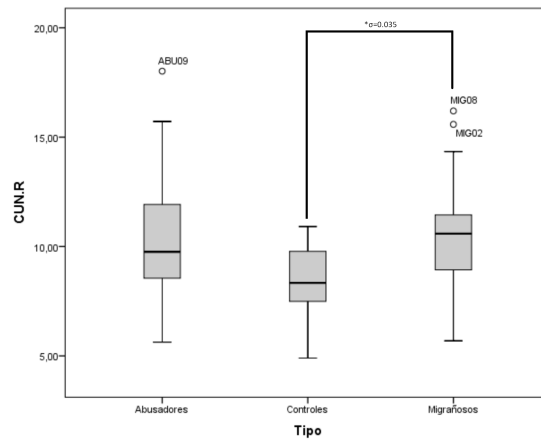


Figura 5.27: Diagrama de cajas para la correlación con el nodo "CUN.R"

La figura 5.28 muestra el diagrama de cajas para el nodo "LING.R". El resultado obtenido por el test no paramétrico Kruskal Wallis para los 3 grupos muestra una significancia de $p = 0,026$. Si atendemos únicamente a dos grupos, pacientes abusadores de medicamentos y migraña crónica y controles, con Mann Whitney, resulta una significancia de $p = 0,023$.

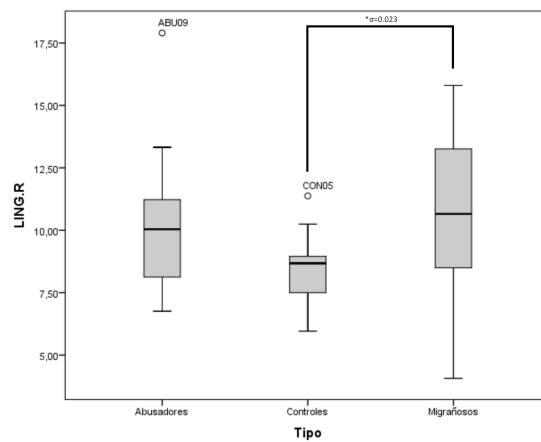


Figura 5.28: Diagrama de cajas para la correlación con el nodo "LING.R"

5.2.2 Análisis de confiabilidad (B)

5.2.2.1 Pre-procesado

En esta segunda etapa del Análisis de confiabilidad se ha realizado el pre-procesamiento de las imágenes. Estas se componen de 21 imágenes por sesión, para un total de dos sesiones.

Estas imágenes son distintas a las utilizadas en el bloque anterior, puesto que para la realización de un análisis de correlación intraclase que nos permita medir la confiabilidad de los métodos, es necesario disponer de 2 adquisiciones por cada paciente. Para ello, se ha hecho uso de una base de datos auxiliar, como se detalla en el Capítulo 3. Esta base de datos dispone de un conjunto de 21 sujetos sanos, a los que se han realizado 2 capturas en la máquina de resonancia magnética en el plazo de varios días de diferencia.

La tabla 5.8 contiene los 5 métodos que se han diseñado en el capítulo anterior para su análisis mediante Teoría de grafos.

Tabla 5.8: Métodos para el análisis de la confiabilidad

Método	Atlas	Correlación	AUC/Media
M1	AAL90	Pearson	AUC
M2	AAL116	Pearson	AUC
M3	Dosenbach	Pearson	AUC
M4	funROIs	Pearson	AUC
M5	AAL90	SL	AUC

Al igual que en el bloque anterior de pre-procesado, éste se realiza mediante el uso de la herramienta MCFLIRT, dentro del paquete FSL. La tabla 5.9 contiene los datos referentes al Desplazamiento Absoluto (DA), y el Desplazamiento Relativo (DR) para cada una de las dos sesiones que se han realizado a los 21 sujetos de este bloque.

5. RESULTADOS

Tabla 5.9: Resultados tras el pre-procesado de las imágenes. Desplazamiento Absoluto (DA) y el Desplazamiento Relativo (DR) expresado en milímetros

Sujeto	Sesión 1		Sesión 2		Sujeto	Sesión 1		Sesión 2	
	DA	DR	DA	DR		DA	DR	DA	DR
1	0,52	0,23	0,28	0,14	12	0,81	0,15	0,74	0,1
2	0,17	0,07	0,29	0,08	13	0,31	0,08	0,1	0,04
3	0,17	0,09	0,15	0,09	14	0,12	0,09	0,4	0,1
4	0,19	0,13	0,17	0,13	15	0,73	0,23	0,35	0,21
5	0,5	0,13	0,21	0,08	16	0,24	0,17	0,49	0,41
6	0,3	0,15	0,3	0,15	17	0,74	0,18	0,26	0,29
7	0,33	0,15	0,25	0,15	18	0,74	0,13	0,23	0,1
8	0,29	0,12	0,12	0,11	19	0,3	0,13	0,25	0,13
9	0,24	0,19	0,5	0,23	20	0,35	0,22	0,27	0,27
10	0,21	0,24	0,13	0,16	21	0,6	0,18	0,19	0,17
11	0,3	0,14	0,2	0,17					

En la siguiente figura 5.29 se muestran gráficamente los datos relativos al pre-procesado.

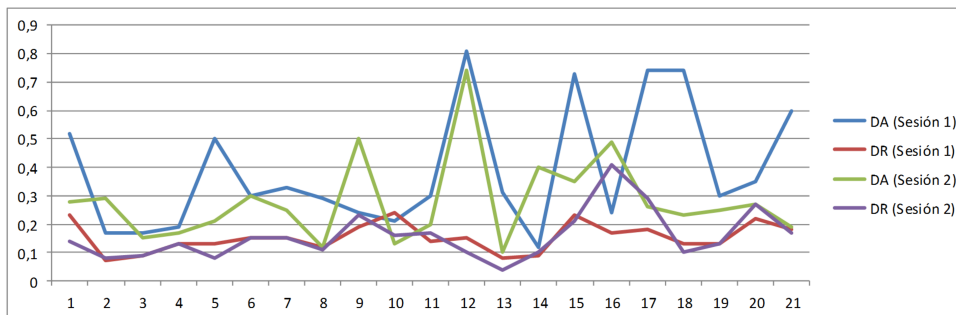


Figura 5.29: Representación del pre-procesado realizado para las dos sesiones de cada sujeto.

A partir de estos datos, se muestran los siguientes resultados para la primera sesión (Ver tabla 5.10).

5.2 Evaluación de los resultados

Tabla 5.10: Resultados del pre-procesado. DA - Desplazamiento Absoluto, DR - Desplazamiento Relativo, expresados en milímetros en la primera sesión

Desplazamiento absoluto (mm)		Desplazamiento relativo (mm)	
Sesión 1		Sesión 1	
Media	0,388	Media	0,152
Error típico	0,047	Error típico	0,01
Mediana	0,3	Mediana	0,15
Moda	0,3	Moda	0,13
Desviación estándar	0,217	Desviación estándar	0,05
Varianza de la muestra	0,047	Varianza de la muestra	0,002
Mínimo	0,12	Mínimo	0,07
Máximo	0,81	Máximo	0,24
Cuenta	21	Cuenta	21

A partir de estos datos se muestran los siguientes resultados para la segunda sesión (Ver tabla 5.11).

Tabla 5.11: Resultados del pre-procesado. DA - Desplazamiento Absoluto, DR - Desplazamiento Relativo, expresados en milímetros en la segunda sesión

Desplazamiento absoluto (mm)		Desplazamiento relativo (mm)	
Sesión 2		Sesión 2	
Media	0,28	Media	0,157
Error típico	0,033	Error típico	0,018
Mediana	0,25	Mediana	0,14
Moda	0,25	Moda	0,1
Desviación estándar	0,151	Desviación estándar	0,085
Varianza de la muestra	0,022	Varianza de la muestra	0,007
Mínimo	0,1	Mínimo	0,04
Máximo	0,74	Máximo	0,41
Cuenta	21	Cuenta	21

5. RESULTADOS

5.2.2.2 Umbral

Una vez se ha realizado el pre-procesado, como en los puntos anteriores, se calcula el umbral máximo en el que el grafo no está desconectado. A su vez, se obtiene el umbral mínimo para cada uno de los sujetos del estudio y método. La figura 5.30 muestra los umbrales resultantes para los sujetos en la primera sesión.

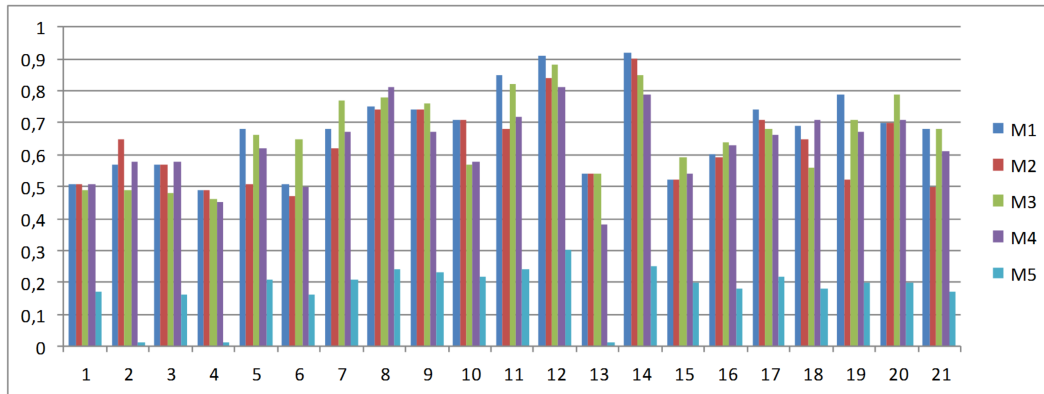


Figura 5.30: Umbral extraído de las imágenes obtenidas en la primera sesión.

La siguiente figura 5.31 muestra los umbrales resultantes para los sujetos en la segunda sesión.

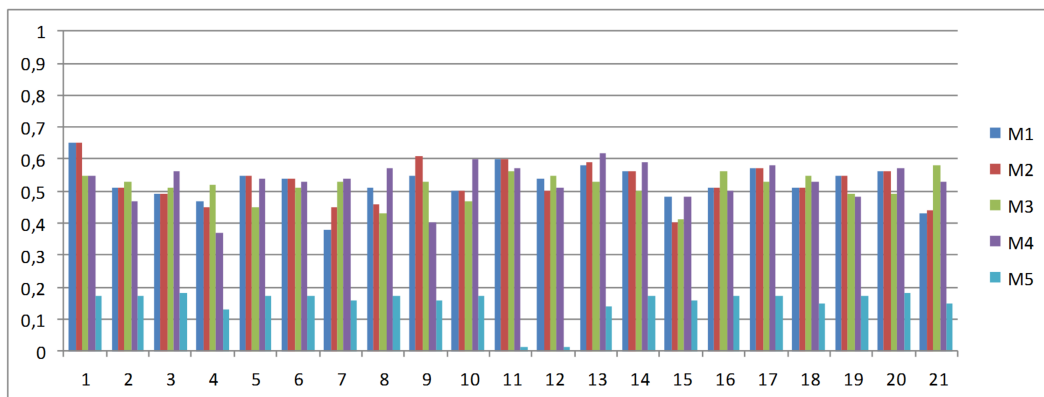


Figura 5.31: Umbral extraído de las imágenes obtenidas en la segunda sesión.

En las dos gráficas anteriores se observa la diferencia de umbrales existentes entre los métodos. La diferencia más evidente se centra en el umbral referente al Método 5, donde al realizarse mediante la correlación de SL, los valores

5.2 Evaluación de los resultados

son menores que el resto. En los demás umbrales obtenidos se muestra una concordancia de valores para cada sujeto del estudio.

Del total de todos los umbrales calculados en este estudio se extraen los siguientes datos:

Tabla 5.12: Resultados del umbral

Sesión 1		Sesión 2	
Media	0,554	Media	0,448
Error típico	0,022	Error típico	0,016
Mediana	0,59	Mediana	0,51
Moda	0,68	Moda	0,51
Desviación estándar	0,22	Desviación estándar	0,16
Mínimo	0,01	Mínimo	0,01
Máximo	0,92	Máximo	0,65
Cuenta	105	Cuenta	105

Por lo tanto, el valor máximo del umbral se ha fijado en un 51%, cubriendo así todas las posibilidades de todos los sujetos sin que el grafo quede desconectado.

El valor mínimo se calcula como el número de aristas existentes entre el número de aristas totales posibles. Este valor queda fijado en un 1%.

5.2.2.3 Propiedades de red

A continuación se muestra la distribución de las propiedades para cada método y sesión calculadas según el umbral escogido.

5. RESULTADOS

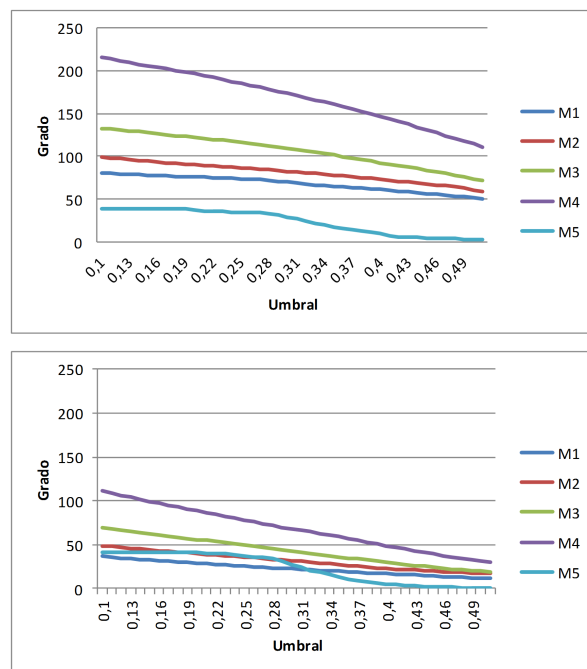


Figura 5.32: Variación del grado según el umbral para cada método propuesto en cada sesión

Los valores del grado (figura 5.32) para los distintos métodos siguen una tendencia descendente. Este hecho es lógico, puesto que el grado representa el número de aristas medio que se encuentran unidas a un nodo. Al aumentar el umbral, desciende el número de aristas y por tanto el valor del grado.

En cuanto a los distintos métodos utilizados, sus valores están diferenciados. Esto se debe a que los métodos M1, M2, M3 y M4 tienen 90, 116, 160 y 254 nodos respectivamente; por lo tanto, al disponer de mayor número de nodos, se dispone de un mayor grado. El método M5 tiene 90 nodos al igual que el M1. Sin embargo, al utilizarse la correlación mediante SL, el número de aristas es menor, observándose para ambas sesiones un salto a partir del umbral del 30%.

5.2 Evaluación de los resultados

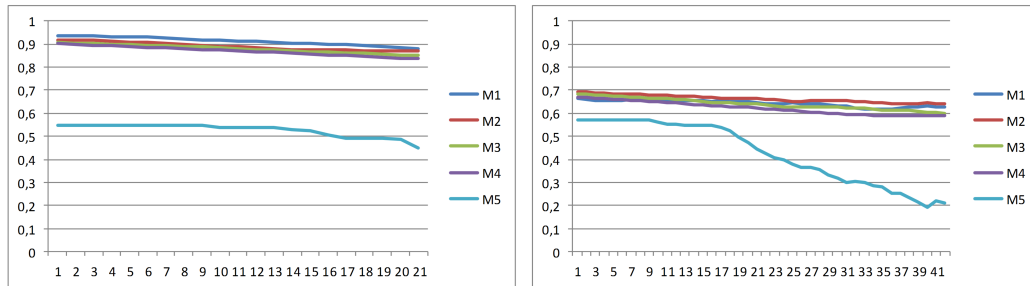


Figura 5.33: Variación de la centralidad según el umbral para cada método propuesto en cada sesión

La centralidad (figura 5.33), como se ha visto en el capítulo anterior, hace referencia a la importancia de un nodo dentro del grafo. Este tipo de grafos regulares tiene una gran homogeneidad, por lo que el valor de la centralidad es normalmente alto. En este caso, se observa cómo para los métodos M1, M2, M3 y M4 la centralidad es similar, descendiendo mínimamente al aumentar el umbral.

Al igual que en la propiedad anterior, el método M5 se encuentra diferenciado del resto, mostrando una centralidad menor, y viéndose disminuida con el aumento del umbral.

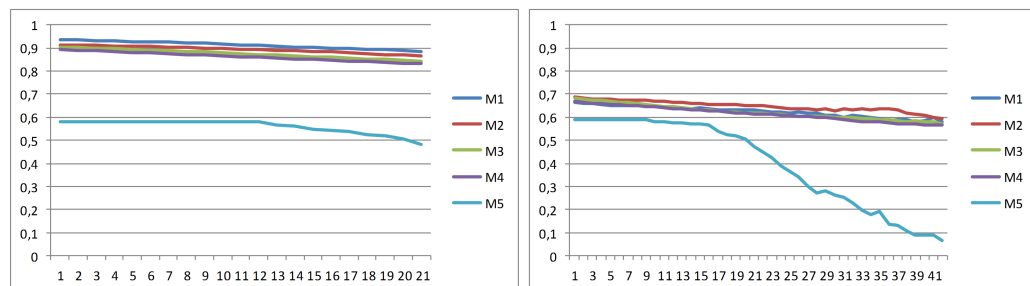


Figura 5.34: Variación del agrupamiento según el umbral para cada método propuesto en cada sesión

Para los métodos M1, M2, M3 y M4 el agrupamiento (figura 5.34) en ambas sesiones es similar, descendiendo mínimamente al aumentar el umbral. Entre las dos sesiones, se observa un descenso de los valores en la segunda; sin embargo, su comportamiento ante el umbral es similar.

5. RESULTADOS

Para el método M5, el agrupamiento sigue un comportamiento similar en ambas sesiones, variando a partir del umbral del 30% como ha ocurrido en otras propiedades vistas anteriormente.

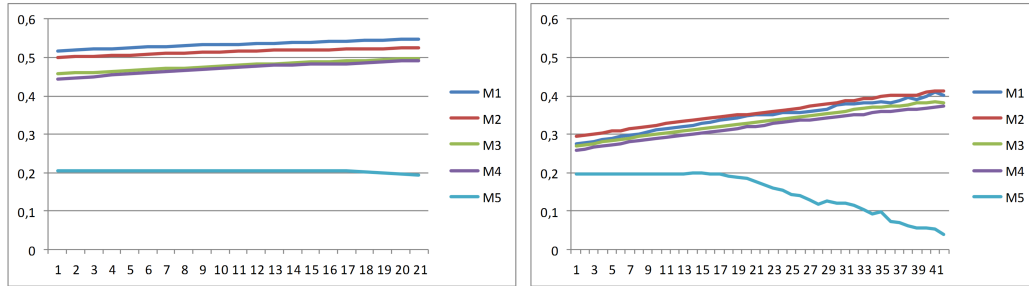


Figura 5.35: Variación del agrupamiento binario según el umbral para cada método propuesto en cada sesión

Para el valor del agrupamiento (figura 5.35) mediante el cálculo con matrices binarias, su valor asciende con el aumento del umbral mostrando similar comportamiento para los métodos M1, M2, M3 y M4.

Para el método M5 el valor del agrupamiento se encuentra por debajo de los demás. En el caso de la segunda sesión, sufre variaciones a partir del umbral del 30%.

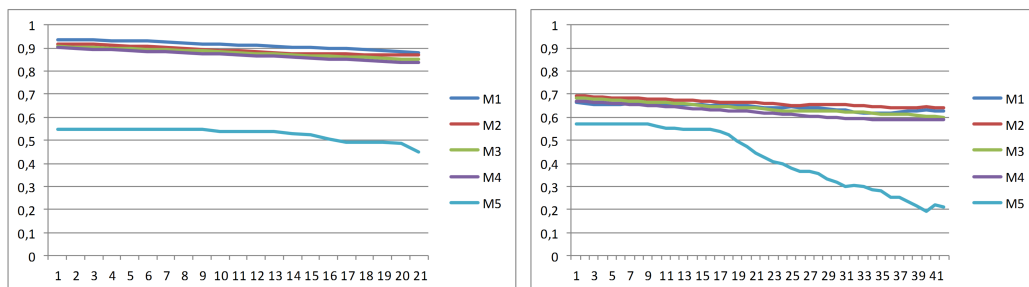


Figura 5.36: Variación de la transitividad según el umbral para cada método propuesto en cada sesión

En la propiedad de transitividad (figura 5.36) puede observarse cómo los métodos M1, M2, M3 y M4 siguen una tendencia similar. Al igual que en las anteriores propiedades, la propiedad calculada mediante la correlación de SL en el M5 se distribuye de manera diferente.

5.2 Evaluación de los resultados

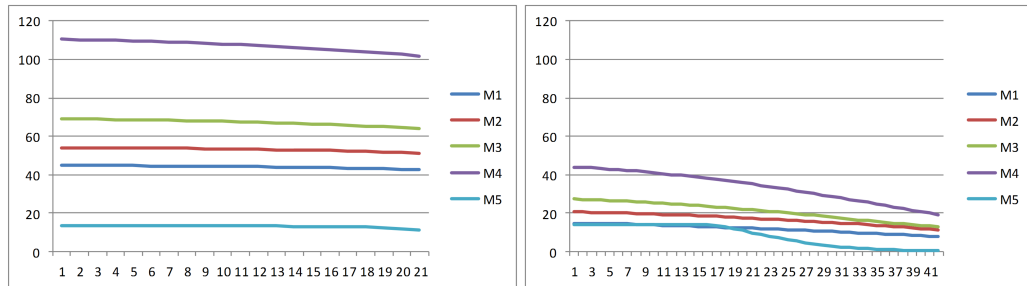


Figura 5.37: Variación de la fuerza según el umbral para cada método propuesto en cada sesión

En cuanto a la propiedad de fuerza (figura 5.37), esta propiedad se encuentra ligada al número de aristas que componen zonas individuales dentro del grafo. Como el número de aristas está relacionado con el número de nodos, la gráfica 5.37 muestra un mayor valor de fuerza cuanto mayor es el número de nodos del atlas elegido en cada método.

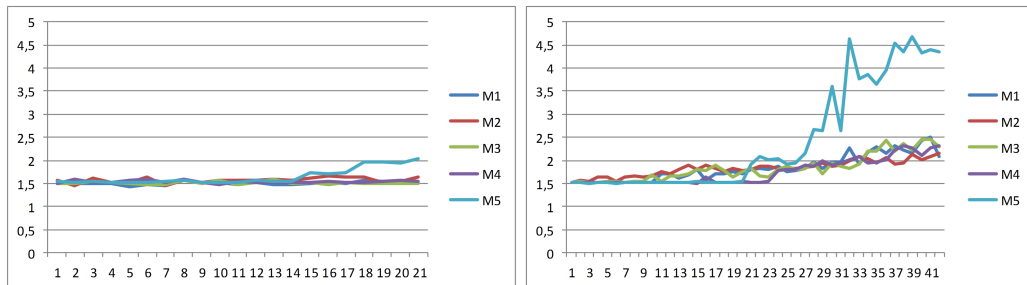


Figura 5.38: Variación de la modularidad según el umbral para cada método propuesto en cada sesión

La modularidad (figura 5.38) se centra en la posibilidad de descomponer el grafo en módulos o comunidades. A una mayor modularidad, el grafo se considera más sólido entre los nodos que forman una comunidad. Para los 5 métodos propuestos, se comprueba una similitud para el valor de la modularidad en todos ellos.

Al igual que ocurría en otras propiedades, la modularidad calculada mediante el método 5 se comporta de manera distinta en la segunda sesión.

5. RESULTADOS

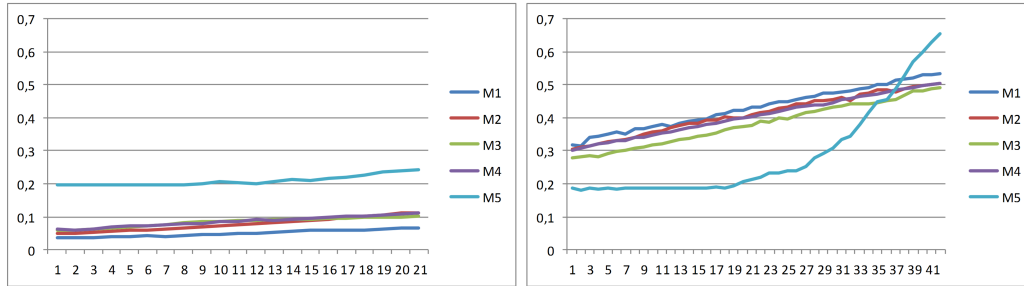


Figura 5.39: Variación de la modularidad binaria según el umbral para cada método propuesto en cada sesión

En cuanto a la modularidad (figura 5.39) calculada mediante matrices binarias, los métodos del M1 al M4 obtienen valores similares; sin embargo, el método M5 muestra valores alterados en la segunda sesión.

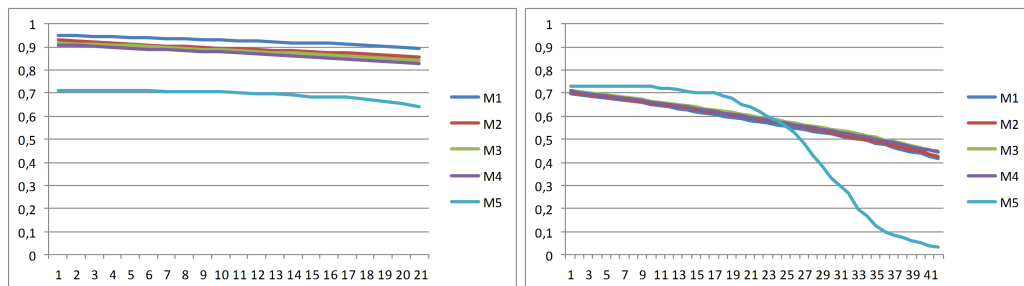


Figura 5.40: Variación de la eficiencia global según el umbral para cada método propuesto en cada sesión

La eficiencia de un grafo (figura 5.40), se centra en cómo de eficiente es capaz de intercambiar información con otros nodos del grafo. Este concepto se aplica de manera global al grafo, o de manera local a cada uno de los nodos calculando su particular eficiencia.

5.2 Evaluación de los resultados

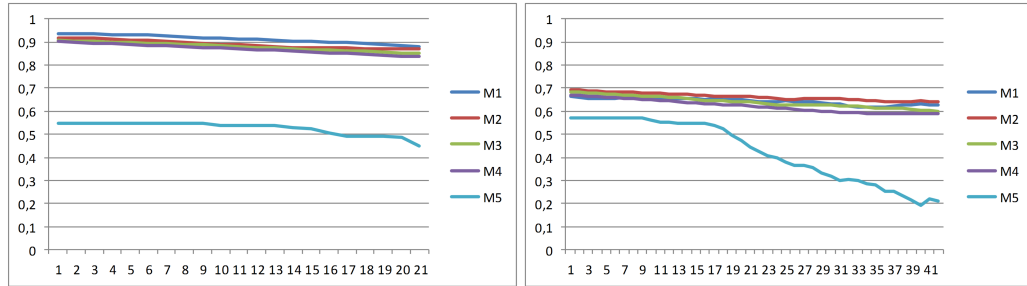


Figura 5.41: Variación de la eficiencia local según el umbral para cada método propuesto en cada sesión

Tanto para la eficiencia global como local, se puede observar en las figuras 5.40 y 5.41 que los métodos siguen una tendencia similar, a pesar del cambio de atlas en cada método. Al igual que en las anteriores ocasiones, para el método M5, los valores resultantes son diferentes y demuestran un comportamiento errático.

5.2.2.4 Análisis de las propiedades

Se ha analizado una por una el comportamiento de cada propiedad ante los métodos propuestos en el estudio. En la mayoría de los casos, se comprueba que para ambas sesiones y en los métodos M1, M2, M3 y M4, los resultados son similares. La aplicación del método M5, en el que su mayor diferencia se encuentra en el uso de SL, los resultados son diferentes; si bien siguen un comportamiento similar en ambas sesiones hasta cierto punto del umbral.

A continuación, la tabla 5.13 muestra los resultados de cada propiedad para cada método, indicando su media y desviación típica.

5. RESULTADOS

Tabla 5.13: Valores obtenidos por cada método y característica indicando la media y su desviación típica

	M1	M2	M3	M4	M5
Grado	1.714,52 (1.039,14)	2.154,13 (1.234,38)	2.970,26 (1.697,2)	4.740,73 (2.866,55)	985 (211,45)
Centralidad	30,56(6)	30,88(5,28)	30,02(5,73)	29,72(5,84)	17,44(2,29)
Agrupamiento	30,21(6,18)	30,2(5,63)	29,53(5,83)	29,22(6)	16,63(3,44)
Agrupamiento BI	18,44(6,26)	18,44(5,41)	17,17(5,52)	16,9(5,65)	6,58(2,27)
Transitividad	30,56(6)	30,88(5,28)	30,02(5,73)	29,72(5,84)	17,44(2,29)
Fuerza	1077,96 (832,44)	1321,5 (949,58)	1762,03 (1289,77)	2806,36 (2170,37)	372,48 (139,74)
Modularidad	73,53(13,38)	74,36(12,13)	73,96(14,35)	74,17(12,32)	112,04(26,55)
Modularidad BI	12,13(7,51)	11,98(6,6)	11,07(6,2)	11,9(6,64)	12,32(2,85)
PL	24,06(11,52)	23,81(10,93)	24,27(10,86)	23,56(11,14)	18,35(2,03)
EG	28,54(6,98)	28,38(6,39)	28,65(6,16)	28,38(6,22)	20,85(4,12)
EL	30,56(6)	30,88(5,28)	30,016(5,73)	29,72(5,84)	17,44(2,29)

Tras el cálculo de todas las propiedades para las dos sesiones de los sujetos, se ha calculado el ICC entre cada par de sesiones. Los resultados de los coeficientes se muestran en la tabla 5.14.

Tabla 5.14: Valores de ICC calculados para cada característica y método

	M1	M2	M3	M4	M5
Grado	0,954	0,978	0,974	0,961	0,978
Centralidad	0,525	0,648	0,871	0,917	0,956
Agrupamiento	0,849	0,816	0,896	0,958	0,98
Agrupamiento BI	0,578	0,591	0,795	0,921	0,956
Transitividad	0,525	0,648	0,871	0,917	0,956
Fuerza	0,948	0,96	0,948	0,95	0,964
Modularidad	0,291	0,372	0,412	0,444	0,91
Modularidad BI	0,867	0,909	0,716	0,899	0,958
PL	0,886	0,9	0,915	0,909	0,971
EG	0,914	0,92	0,966	0,967	0,985
EL	0,525	0,648	0,871	0,917	0,956

La figura 5.42 muestra los valores de ICC:

5.2 Evaluación de los resultados

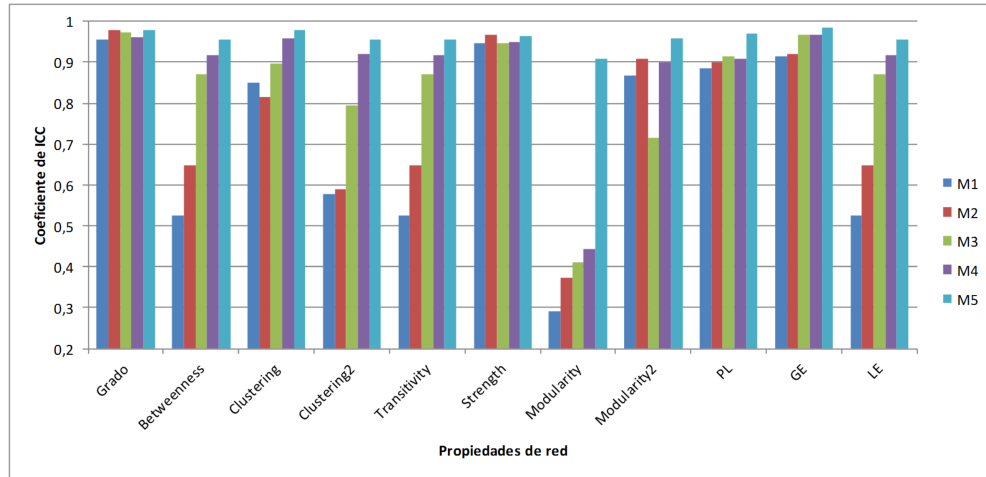


Figura 5.42: Representación del ICC obtenido para cada uno de los métodos y características

A partir de los resultados obtenidos en este punto, se pueden evaluar qué métodos y propiedades disponen de una mayor robustez y cuáles son más sensibles a cambios. Para este análisis se ha fijado un valor de $ICC > 0,7$ para filtrar las correlaciones con mayor valor.

En cuanto a las propiedades, la propiedad del grado muestra un alto nivel de correlación para los 5 métodos estudiados ($r = 0,969, p = 0,0004$). Por ello se trata de una propiedad robusta a pesar de los cambios existentes entre los diferentes métodos. La propiedad de centralidad muestra valores altos de correlación para los métodos M3, M4 y M5; sin embargo, para los dos primeros métodos, que utilizan los atlas del AAL (90 y 116 nodos) sus valores son más discretos ($r = 0,526$ y $r = 0,648$). Para la propiedad del agrupamiento, en los 5 métodos se consiguen buenos resultados ($r = 0,899, p = 0,01$). En cuanto a la propiedad del agrupamiento mediante matrices binarias, los resultados en los métodos M1 y M2 muestran una correlación moderada ($r = 0,578$ y $r = 0,591$). Al igual que esta propiedad ocurre con la transitividad, donde sus valores para los dos primeros métodos son de $r = 0,525$ y $r = 0,648$.

Las propiedades de modularidad calculada mediante matrices binarias, PL, y eficiencia global, muestran un alto nivel de correlación para cualquiera de los 5 métodos calculados. En cambio, la modularidad mediante matrices con pesos

5. RESULTADOS

ofrece el menor valor de correlación del estudio ($r = 0,485, p = 0,238$).

Finalmente, el valor de la eficiencia local obtiene resultados de correlación ($r = 0,525$ y $r = 0,648$) para los dos primeros métodos, y mejores resultados para el resto de ellos.

Del análisis realizado en este punto, se puede extraer que las variables menos propensas a cambios, y por tanto, **más fiables son el grado, el agrupamiento, la fuerza, la modularidad binaria, el PL y la eficiencia global.**

El tratamiento del umbral para las propiedades de red demuestra que es un parámetro muy importante a tener en cuenta. Debido a su alta complejidad, se destina el bloque C de este capítulo a su estudio individual, analizando el comportamiento de las propiedades ante los cambios de umbral.

5.2.3 Formulación del umbral (C)

5.2.3.1 Pre-procesado y procesado

Las imágenes utilizadas se encuentran ya preprocesadas debido a que son las mismas que se han utilizado en el bloque A. Sin embargo, se ha realizado el procesado de las imágenes incluyendo la creación de la matriz de correlación, y sus propiedades para los 4 métodos descritos en el diseño de este bloque del capítulo anterior.

Por tanto, ha sido necesario utilizar los atlas AAL90, AAL116, y el atlas de Dosenbach. En cuanto a las correlaciones, se ha hecho uso de la correlación de Pearson en 3 de los métodos (M6, M7 y M9), y la correlación mediante SL para el método 8.

La tabla 5.15 contiene los 5 métodos que se han diseñado para su análisis mediante Teoría de grafos.

Tabla 5.15: Métodos propuestos para la formulación del umbral

Método	Atlas	Correlación	Umbral
M6	AAL90	Pearson	0,01-0,73
	AAL90	Pearson	0-0,4
	AAL90	Pearson	0,21-0,4
	AAL90	Pearson	0,01-0,05
M7	AAL116	Pearson	0,01-0,73
	AAL116	Pearson	0-0,4
	AAL116	Pearson	0,21-0,4
	AAL116	Pearson	0,01-0,05
M8	AAL90	SL	0,01-0,73
	AAL90	SL	0-0,4
	AAL90	SL	0,21-0,4
	AAL90	SL	0,01-0,05
M9	Dosenbach	Pearson	0,01-0,73
	Dosenbach	Pearson	0-0,4
	Dosenbach	Pearson	0,21-0,4
	Dosenbach	Pearson	0,01-0,05

5.2.3.2 Comparativa y análisis

Para la comparativa y análisis, se han seguido los métodos propuestos en el diseño del capítulo anterior para este bloque.

Todos los datos han sido normalizados y escalados de 0 a 1 para una mejor comprensión al observar las gráficas. Los algoritmos, por el contrario, usan los valores sin normalizar de cada propiedad.

Como rangos de umbrales, se han establecido 4 opciones:

- Valor del Área bajo la curva (AUC - Area Under the Curve) para el rango entre 0,01 y 0,73.
- Valor de AUC para el rango entre 0 y 0,4.
- Valor de AUC para el rango entre 0,21 y 0,4.

5. RESULTADOS

- Valor de AUC para el rango entre 0,01 y 0,05.

La comparativa se va a dividir en 4 apartados: primeramente se realiza un análisis de umbrales por cada uno de los métodos. En segundo lugar se hace un análisis entre la correlación de Pearson y SL. En tercer lugar el análisis se realiza entre los dos atlas AAL, de 90 y 116 áreas. Finalmente se analiza el comportamiento del umbral para los atlas AAL y Dosenbach.

- Análisis de umbrales por cada método

En este apartado se han analizado las diferencias existentes en las mismas propiedades ante diferentes umbrales. Este análisis se ha dividido en los 4 métodos propuestos (M6, M7, M8 y M9).

En la figura 5.43 se muestran los valores de cada propiedad mediante el método M6, calculados a partir de los 4 umbrales establecidos.

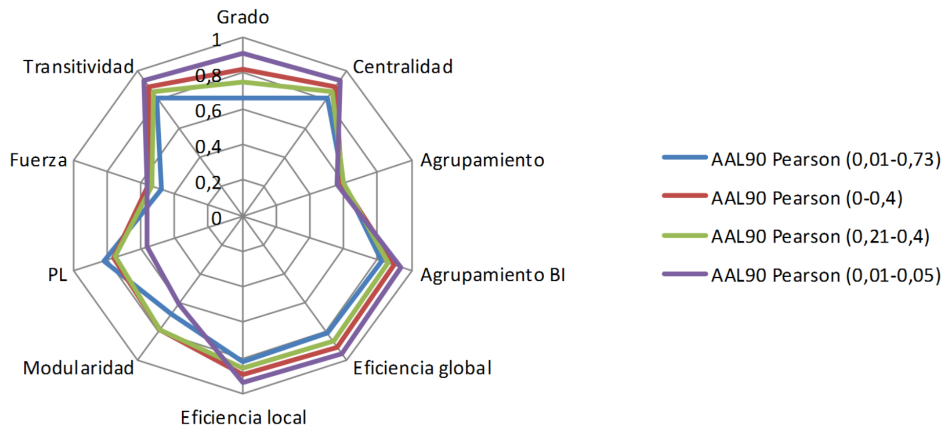


Figura 5.43: Diferencia propiedades ante distintos umbrales para el método M6

En la figura 5.44 se muestran los valores de cada propiedad mediante el método M6, calculados a partir de los 4 umbrales establecidos.

5.2 Evaluación de los resultados

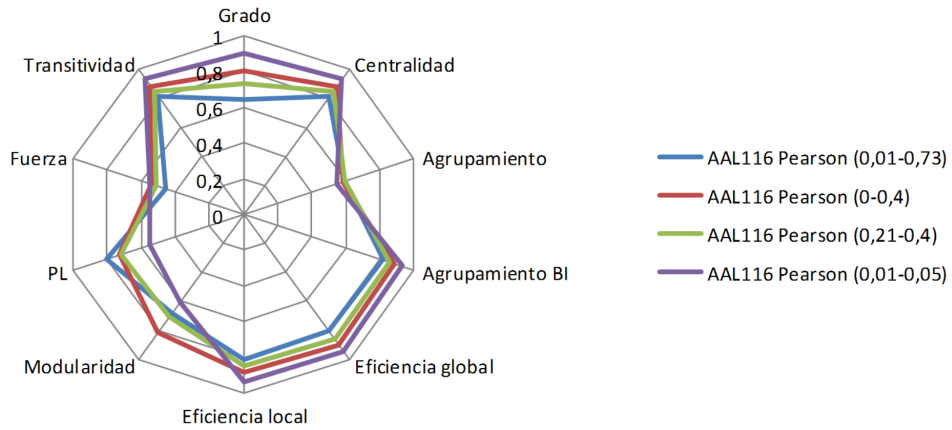


Figura 5.44: Diferencia propiedades ante distintos umbrales para el método M7

En la figura 5.45 se muestran los valores de cada propiedad mediante el método M6, calculados a partir de los 4 umbrales establecidos.

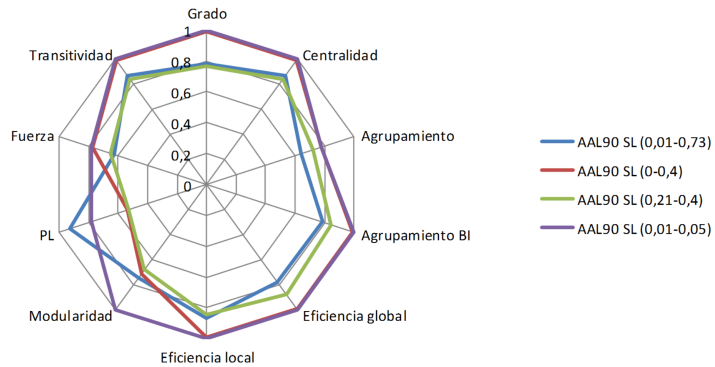


Figura 5.45: Diferencia propiedades ante distintos umbrales para el método M8

En la figura 5.46 se muestran los valores de cada propiedad mediante el método M6, calculados a partir de los 4 umbrales establecidos.

5. RESULTADOS

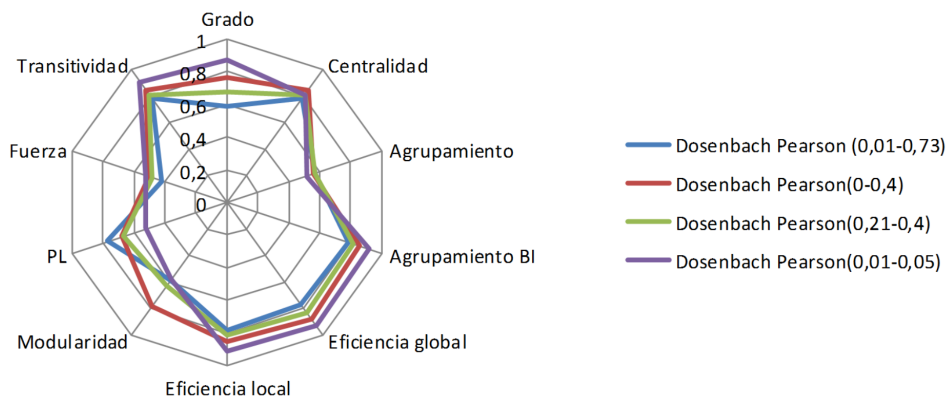


Figura 5.46: Diferencia propiedades ante distintos umbrales para el método M9

- AAL90 Pearson VS AAL90 SL

En este apartado se muestran los resultados obtenidos a partir de la comparación entre las propiedades resultantes del atlas AAL90 con correlación de Pearson, y las obtenidas mediante la correlación de SL.

En la figura 5.47 se muestran los valores de cada propiedad entre los métodos M6 y M8, para el rango de umbral entre 0,01 y 0,73.

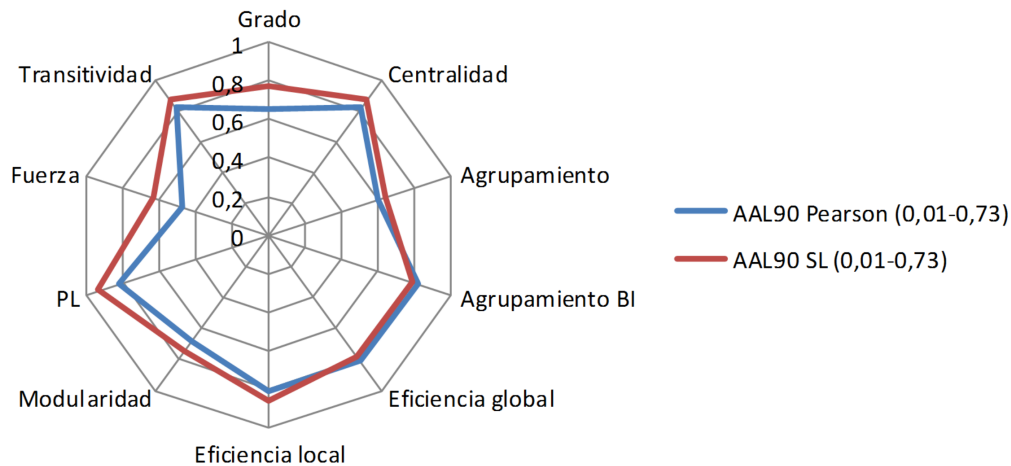


Figura 5.47: Diferencia propiedades entre los métodos M6 y M8 para el umbral 0,01 y 0,73

En la figura 5.48 se muestran los valores de cada propiedad entre los métodos M6 y M8, para el rango de umbral entre 0 y 0,4.

5.2 Evaluación de los resultados

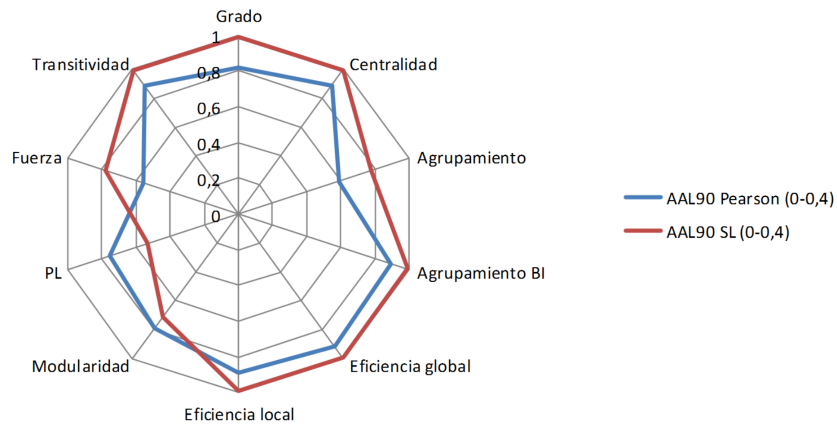


Figura 5.48: Diferencia propiedades entre los métodos M6 y M8 para el umbral 0 y 0,4

En la figura 5.49 se muestran los valores de cada propiedad entre los métodos M6 y M8, para el rango de umbral entre 0,21 y 0,4.

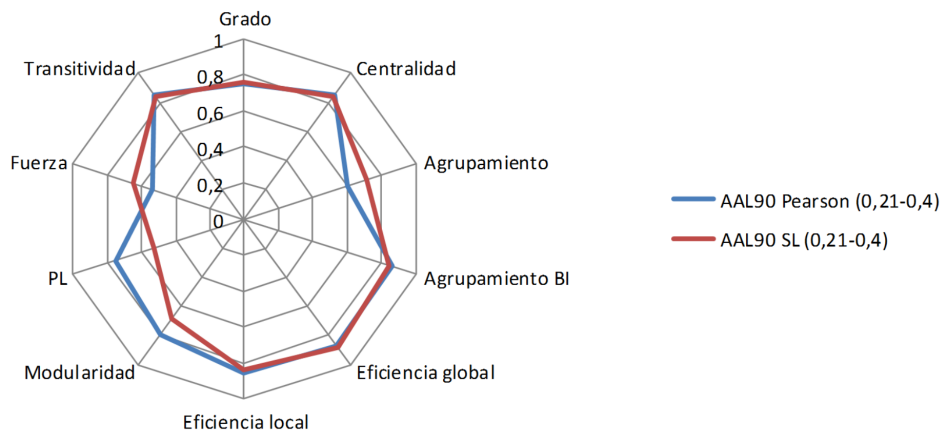


Figura 5.49: Diferencia propiedades entre los métodos M6 y M8 para el umbral 0,21 y 0,4

En la figura 5.50 se muestran los valores de cada propiedad entre los métodos M6 y M8, para el rango de umbral entre 0,01 y 0,05.

5. RESULTADOS

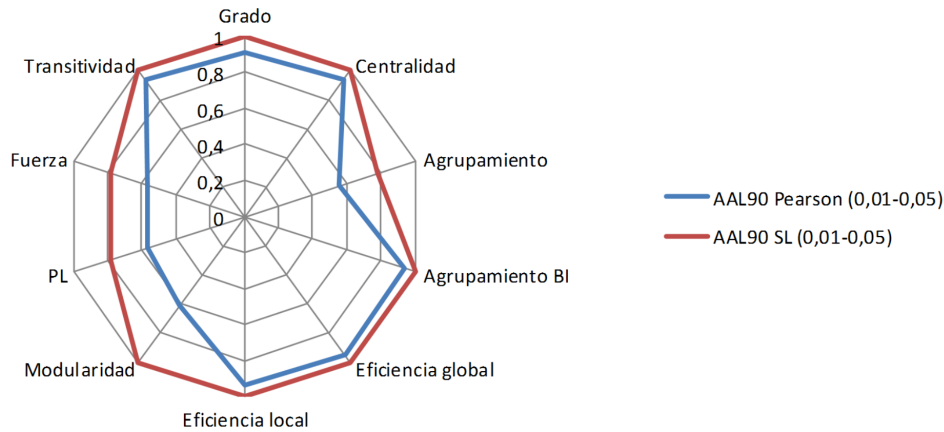


Figura 5.50: Diferencia propiedades entre los métodos M6 y M8 para el umbral 0,01 y 0,05

- AAL90 Pearson VS AAL116 Pearson

Esta comparativa consiste en comprobar la variabilidad de las propiedades ante la utilización de 2 atlas similares como el AAL90 y el AAL116. Como se ha visto anteriormente, su diferencia consiste en que el atlas AAL116 contiene 26 areas referentes al cerebelo, que algunos estudios consideran problemáticos, debido al ruido que aportan a las imágenes.

En la figura 5.51 se muestran los valores de cada propiedad entre los métodos M6 y M7, para el rango de umbral entre 0,01 y 0,73.

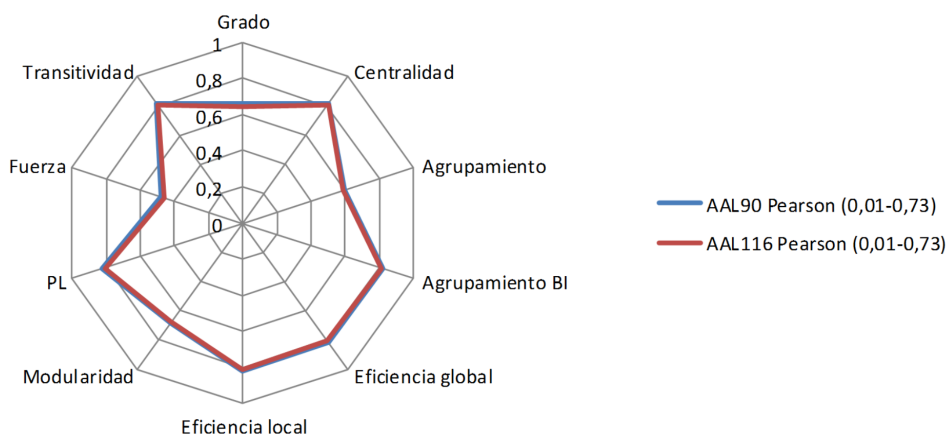


Figura 5.51: Diferencia propiedades entre los métodos M6 y M7 para el umbral 0,01 y 0,73

5.2 Evaluación de los resultados

En la figura 5.52 se muestran los valores de cada propiedad entre los métodos M6 y M7, para el rango de umbral entre 0 y 0,4.

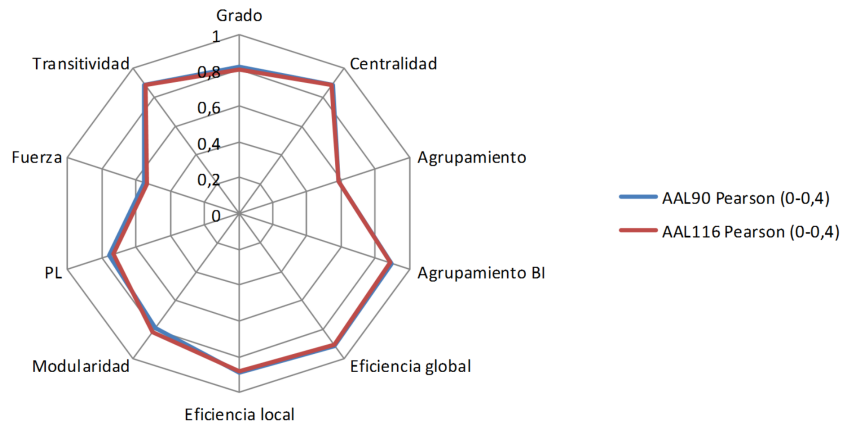


Figura 5.52: Diferencia propiedades entre los métodos M6 y M7 para el umbral 0 y 0,4

En la figura 5.53 se muestran los valores de cada propiedad entre los métodos M6 y M7, para el rango de umbral entre 0,21 y 0,4.

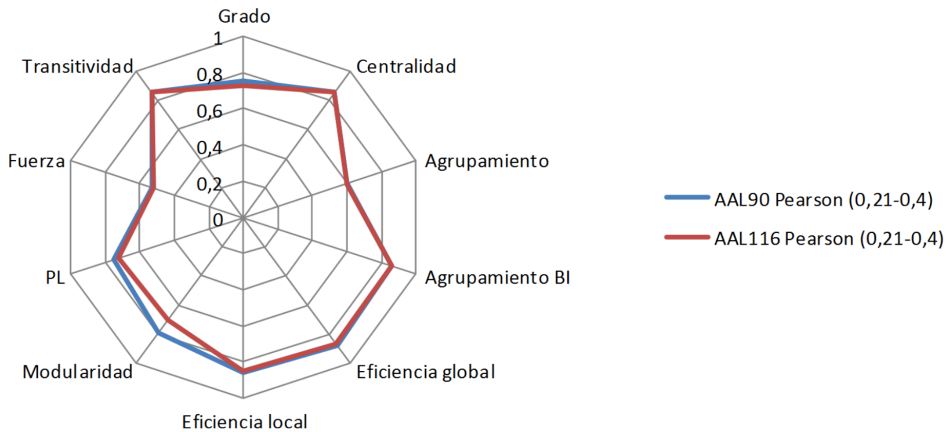


Figura 5.53: Diferencia propiedades entre los métodos M6 y M7 para el umbral 0,21 y 0,4

En la figura 5.54 se muestran los valores de cada propiedad entre los métodos M6 y M7, para el rango de umbral entre 0,01 y 0,05.

5. RESULTADOS

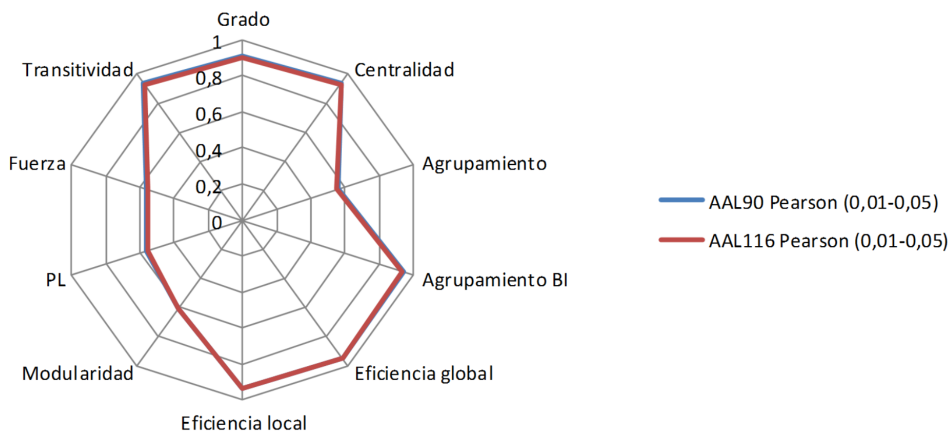


Figura 5.54: Diferencia propiedades entre los métodos M6 y M7 para el umbral 0,01 y 0,05

- Dosenbach Pearson VS AAL Pearson

En este ultimo análisis, se realiza una comparativa entre el atlas AAL (90 y 116 áreas) y el atlas de Dosenbach. Para ello, se muestra una gráfica por cada rango del umbral para los 3 atlas.

En la figura 5.55 se muestran los valores de cada propiedad entre los métodos M6, M7 y M9, para el rango de umbral entre 0,01 y 0,73.

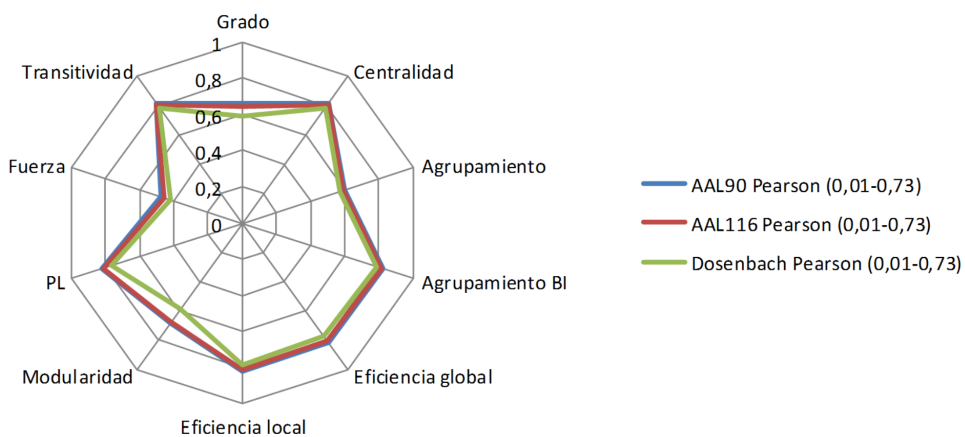


Figura 5.55: Diferencia propiedades entre los métodos M6, M7 y M9 para el umbral 0,01 y 0,73

5.2 Evaluación de los resultados

En la figura 5.56 se muestran los valores de cada propiedad entre los métodos M6, M7 y M9, para el rango de umbral entre 0 y 0,4.

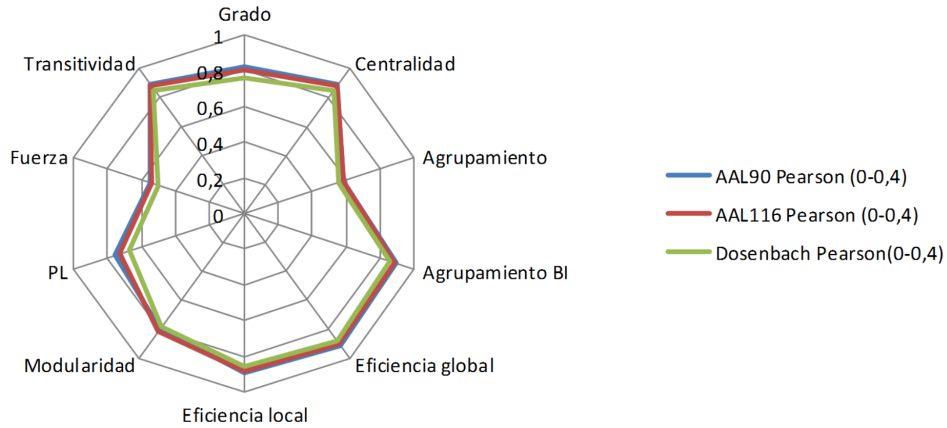


Figura 5.56: Diferencia propiedades entre los métodos M6, M7 y M9 para el umbral 0 y 0,4

En la figura 5.57 se muestran los valores de cada propiedad entre los métodos M6, M7 y M9, para el rango de umbral entre 0,21 y 0,4.

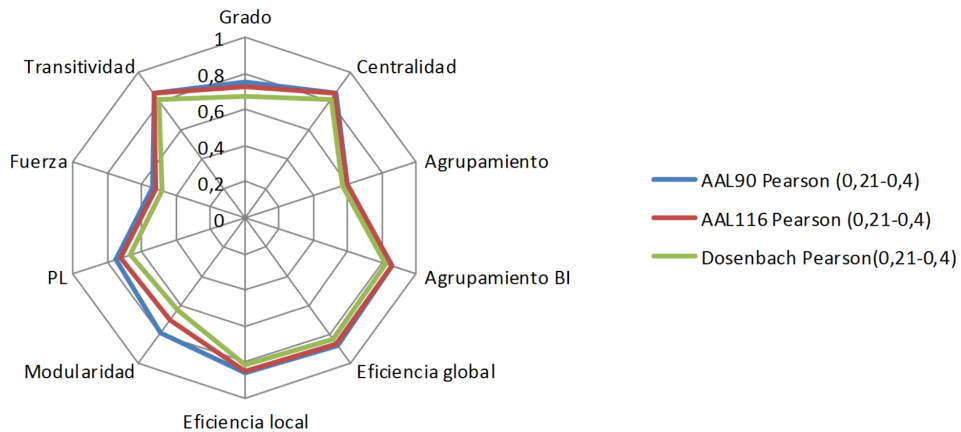


Figura 5.57: Diferencia propiedades entre los métodos M6, M7 y M9 para el umbral 0,21 y 0,4

En la figura 5.58 se muestran los valores de cada propiedad entre los métodos M6, M7 y M9, para el rango de umbral entre 0,01 y 0,05.

5. RESULTADOS

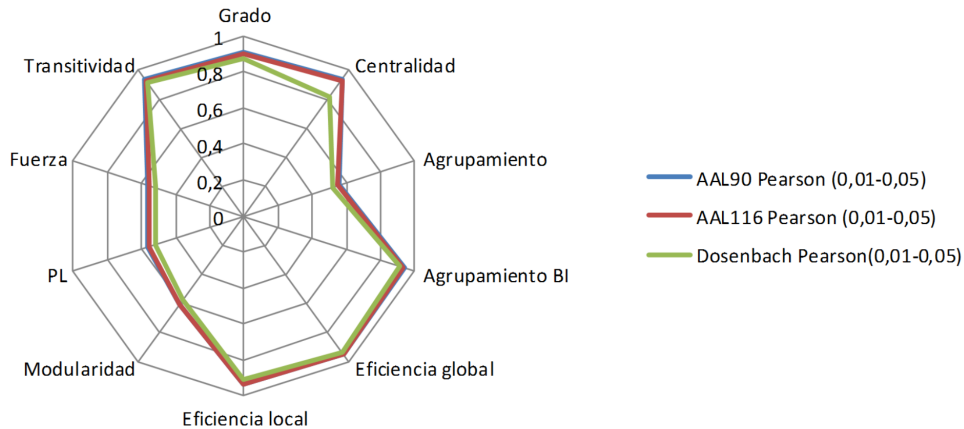


Figura 5.58: Diferencia propiedades entre los métodos M6, M7 y M9 para el umbral 0,01 y 0,05

5.2.3.3 Sumario del análisis

Tras finalizar este bloque, se ha obtenido como resultado el conjunto de variaciones que sufren las propiedades dependiendo del umbral aplicado en cada método. A continuación, se va a realizar un análisis por cada apartado.

- **Análisis de umbrales por cada método**

En este análisis puede comprobarse cómo, tanto para el atlas AAL90 como para el AAL116 con una correlación de Pearson, algunas variables como el agrupamiento, la fuerza o la eficiencia se comparten de manera similar al variar el umbral. Si bien es verdad que algunas de las variables crecen o disminuyen, se observa que lo hacen similarmente. Esto es debido a que al aumentar el umbral, aumentan el número de nodos, y algunas propiedades se encuentran relacionadas con ello. Sin embargo, algunas propiedades como la modularidad y el PL no ofrecen resultados uniformes.

Con el atlas de Dosenbach y correlación de Pearson, se muestra un comportamiento muy similar al del atlas AAL, donde casi todas las propiedades muestran un comportamiento similar con la excepción de la modularidad y el PL.

En el caso del atlas AAL90 con SL, el resultado es más dispar. Algunas de las propiedades como el agrupamiento y la eficiencia global muestran

comportamiento similar, sin embargo no se relacionan con los umbrales aplicados. Otras propiedades como la fuerza, PL, modularidad y eficiencia local muestran resultados contradictorios.

- AAL90 Pearson VS AAL90 SL

En este caso, la variación entre los dos se refiere al tipo de correlación. A partir de las gráficas obtenidas, se puede analizar que cuanto mayor es el umbral utilizado, es decir, mayor rango de umbral cubre, los resultados son más similares. Sin embargo, al utilizar rangos más cortos, se puede observar cómo los resultados difieren entre los dos tipos de correlación. Propiedades como la transitividad, el grado o la eficiencia global se mantienen con menor variación a pesar del umbral.

- AAL90 Pearson VS AAL116 Pearson

Este análisis se centra en las posibles diferencias entre el uso de las dos variantes del atlas AAL, con 90 o 116 nodos. Los distintos métodos utilizados demuestran cómo no suponen diferencias significativas, por lo que los resultados obtenidos de cada uno de los procedimientos no difieren dependiendo del umbral, sino que, por lo contrario, se muestran altamente similares.

- Dosenbach Pearson VS AAL Pearson

El atlas de Dosenbach muestra ligeras diferencias en algunas propiedades como la modularidad, el grado, la centralidad o el PL. El resto de propiedades analizadas se comportan de manera similar ante los diferentes cambios de umbral.

Si bien estas propiedades varían, sus diferencias no son altamente significantes.

5.2.4 DTI en Teoría de grafos (D)

En este bloque se extraen los grafos a partir de las imágenes DTI de los sujetos. Debido a un hecho ajeno a la investigación, la imagen de DTI de un paciente con migraña ha resultado defectuosa, por lo que ha sido excluida de este análisis.

5. RESULTADOS

Se han generado **un total de 5.567.237,58 tractos de media por cada sujeto** introducido en esta investigación. La computación de este bloque es extremadamente compleja, y su ejecución ronda aproximadamente las 2 semanas de procesado por cada sujeto.

A partir de este procesado se han extraído las matrices de correlación de cada sujeto. De dichas matrices se han calculado las propiedades que se muestran a continuación.

5.2.4.1 Propiedades de red

La figura 5.59 muestra el comportamiento del grado ante la variación del umbral para los 3 grupos participantes en el estudio (pacientes con abuso de medicamentos y migraña crónica, controles y pacientes con migraña esporádica).

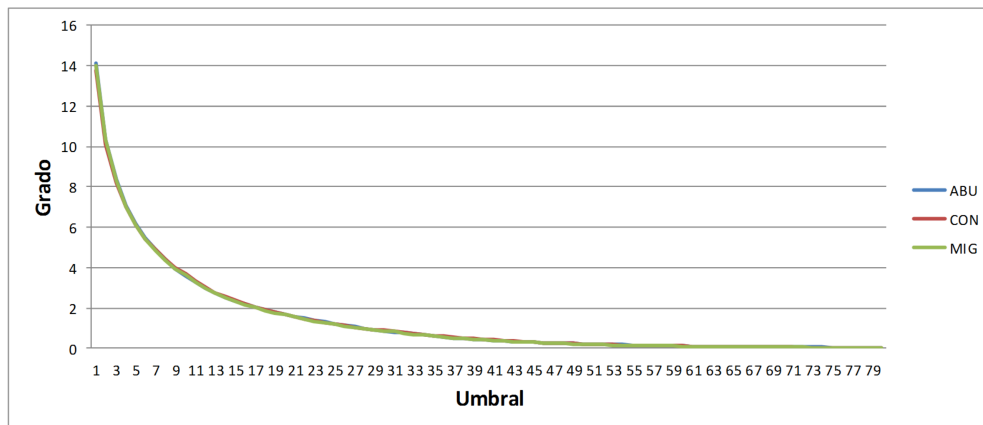


Figura 5.59: Valor del grado obtenido de imágenes DTI respecto al umbral

La figura 5.60 muestra el comportamiento de la centralidad ante la variación del umbral para los 3 grupos participantes en el estudio.

5.2 Evaluación de los resultados

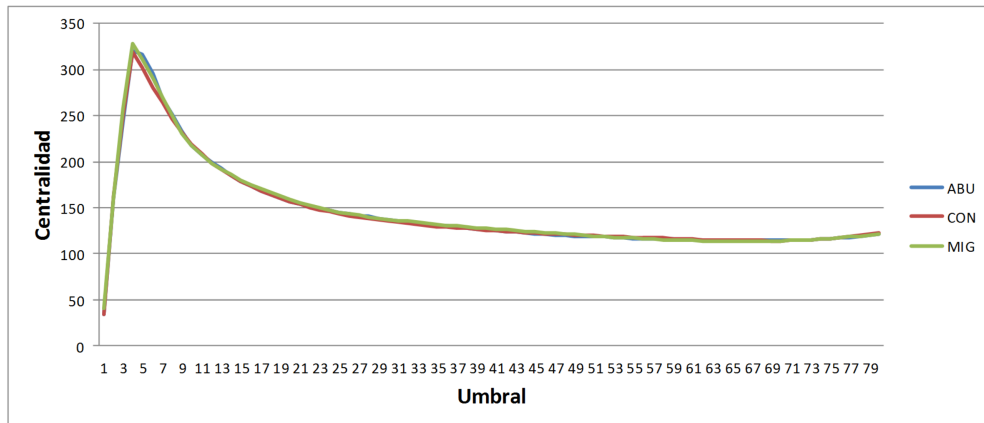


Figura 5.60: Valor de la centralidad obtenida de imágenes DTI respecto al umbral

La figura 5.61 muestra el comportamiento del agrupamiento ante la variación del umbral para los 3 grupos participantes en el estudio.

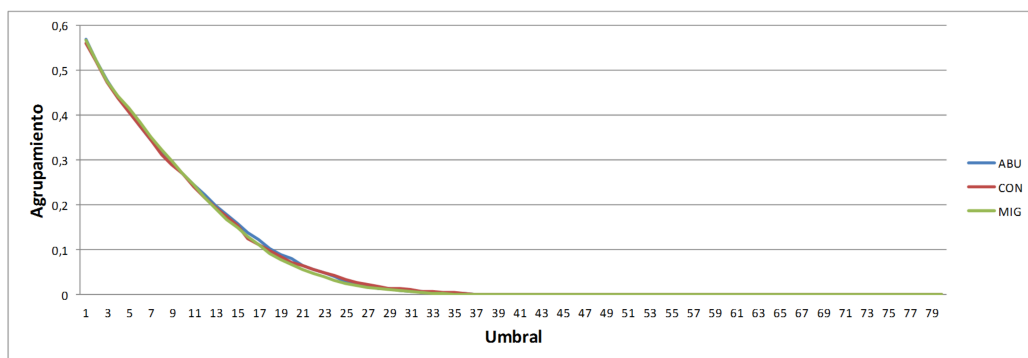


Figura 5.61: Valor del agrupamiento obtenido de imágenes DTI respecto al umbral

La figura 5.62 muestra el comportamiento de la transitividad ante la variación del umbral para los 3 grupos participantes en el estudio.

5. RESULTADOS

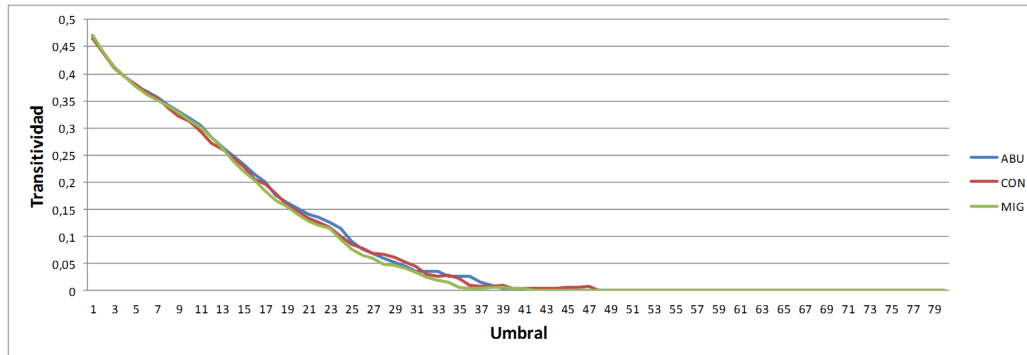


Figura 5.62: Valor de la transitividad obtenida de imágenes DTI respecto al umbral

La figura 5.63 muestra el comportamiento de la fuerza ante la variación del umbral para los 3 grupos participantes en el estudio.

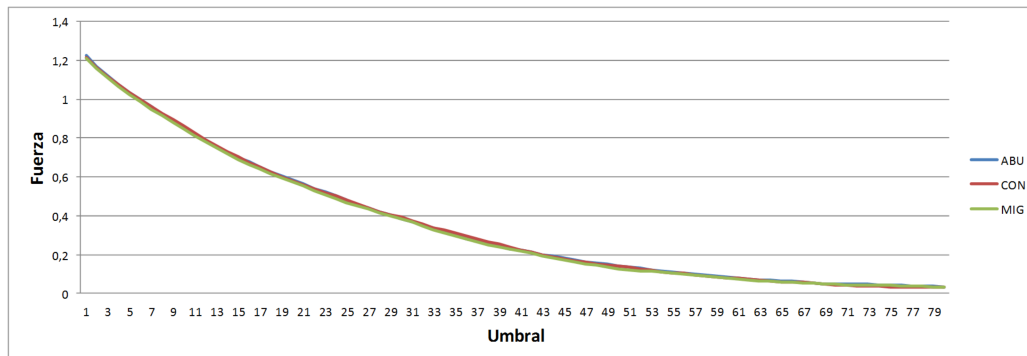


Figura 5.63: Valor de la fuerza obtenida de imágenes DTI respecto al umbral

La figura 5.64 muestra el comportamiento de la modularidad ante la variación del umbral para los 3 grupos participantes en el estudio.

5.2 Evaluación de los resultados

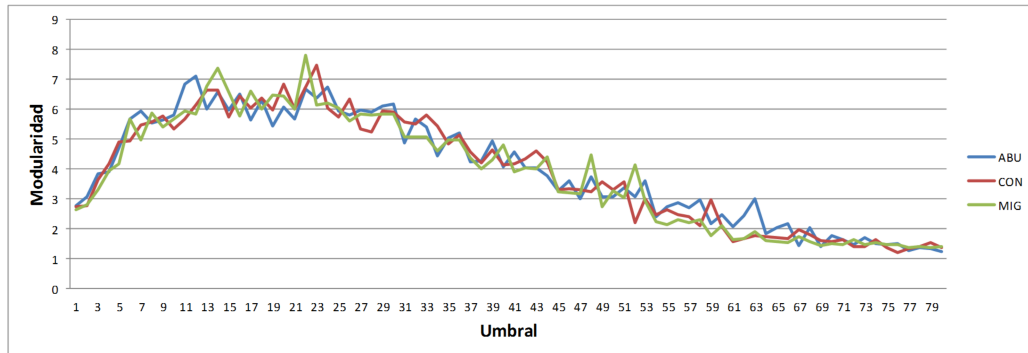


Figura 5.64: Valor de la modularidad obtenida de imágenes DTI respecto al umbral

La figura 5.65 muestra el comportamiento de la eficiencia global ante la variación del umbral para los 3 grupos participantes en el estudio.

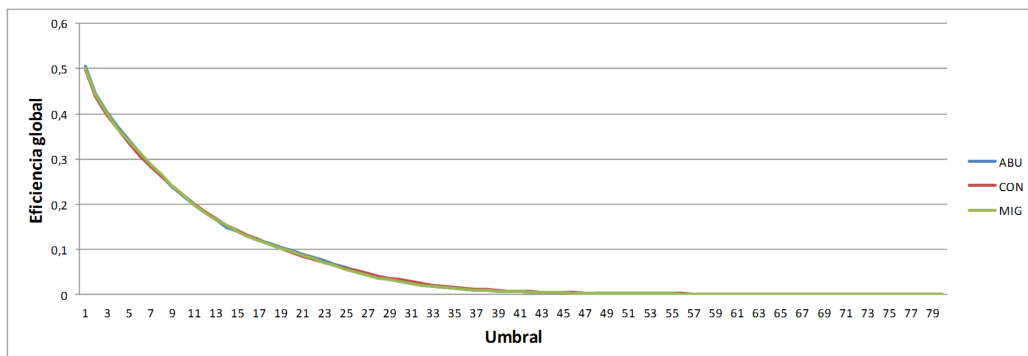


Figura 5.65: Valor de la eficiencia global obtenida de imágenes DTI respecto al umbral

La figura 5.66 muestra el comportamiento de la eficiencia local ante la variación del umbral para los 3 grupos participantes en el estudio.

5. RESULTADOS

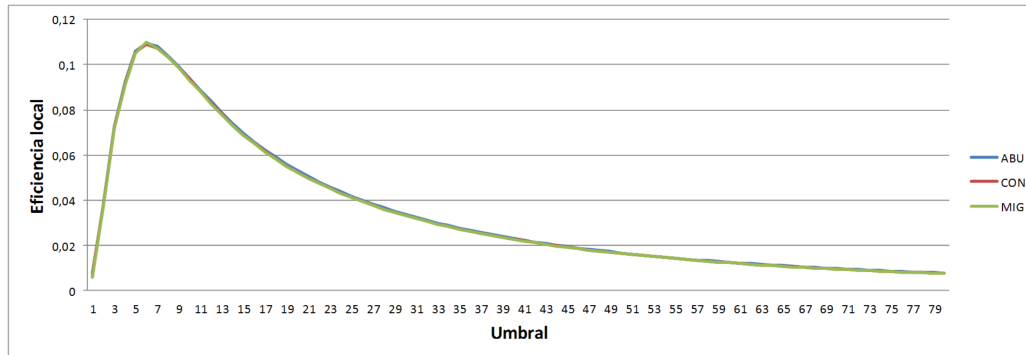


Figura 5.66: Valor de la eficiencia local obtenida de imágenes DTI respecto al umbral

5.2.4.2 Análisis estadístico

El análisis estadístico de los resultados **no ha aportado diferencias significativas entre los 3 grupos existentes.**

Tras realizar los tests de normalidad y homogeneidad, y no cumplir los requisitos, se ha optado por la realización de tests no paramétricos según los resultados obtenidos. La normalidad se ha calculado mediante Kolmogorov-Smirnov. Se ha utilizado este método debido a que el número de sujetos es mayor de 50.

La tabla 5.16 contiene los resultados de las pruebas de normalidad.

Propiedades	N	Sig.	Propiedades	N	Sig.
	19	,094		19	,200
Grado	15	,200	Modularidad	15	,200
	20	,200		20	,200
Centralidad	19	,200	Modularidad (matriz binaria)	19	,200
	15	,200		15	,149
	20	,200		20	,200
Agrupamiento	19	,200	PL	19	,200
	15	,200		15	,126
	20	,188		20	,200
Agrupamiento (matriz binaria)	19	,200	Eficiencia Global	19	,200
	15	,200		15	,200
	20	,149		20	,200

Continúa en la página siguiente...

5.2 Evaluación de los resultados

Propiedades	N	Sig.	Propiedades	N	Sig.
	19	,200		19	,200
Transitividad	15	,200	Eficiencia	15	,200
	20	,200	Local	20	,200
	19	,200			
Fuerza	15	,200			
	20	,200			

Tabla 5.16: Resultados de las pruebas de normalidad

A continuación, se ha realizado una prueba de homogeneidad de varianzas. La tabla 5.17 muestra los resultados de la prueba.

Tabla 5.17: Resultados de la prueba de homogeneidad de varianzas

Propiedades	Levene	Propiedades	Levene
Grado	,040	Modularidad	,674
Centralidad	,091	Modularidad (matriz binaria)	,171
Agrupamiento (matriz binaria)	,120	PL	,594
Agrupamiento (matriz binaria)	,036	Eficiencia global	,046
Transitividad	,290	Eficiencia local	,003
Fuerza	,015		

La tabla 5.17 muestra cómo algunas variables como el grado, la modularidad en sus dos versiones, la eficiencia local o la eficiencia global muestran valores estadísticamente significativas en la prueba de Levene, por lo que deben usarse métodos no paramétricos.

Tras realizar el análisis de Kruskal Wallis para los 3 grupos del estudio, y de Mann Whitney por parejas, no se han obtenido diferencias para ninguna de las propiedades de red ($p > 0,05$) en ninguno de los dos casos.

Para el estudio por parejas de grupos, tampoco se han obtenido diferencias significativas.

5. RESULTADOS

A partir de las propiedades extraídas y las variables médicas existentes de los pacientes del estudio, se han realizado correlaciones mediante la correlación de Spearman.

La tabla 5.18 reúne **todas las correlaciones con significancia estadística**:

Tabla 5.18: Correlaciones a partir de las imágenes DTI y las variables médicas

Propiedad de red	Variable	Sigma (σ)	Correlación (r)
Centralidad	CAL6_1	0,021	-0,377
Clustering2	media_MID5B	0,002	0,484
Fuerza	dif_vt	0,032	0,407
Modularity	re_1	0,045	0,279
	dif_bp	0,045	0,382
PL	CAL5_1	0,039	0,346
	CAL6_1	0,035	0,352
Eficiencia global	dif_bp	0,045	0,382
Eficiencia local	CAL5_1	0,032	0,357

5.2.4.3 Conjunción de matrices Resting y DTI

Para cada uno de los sujetos, se ha calculado una nueva matriz de correlación a partir de su matriz del bloque A y su matriz de este mismo bloque. Esta matriz se calcula mediante la fórmula descrita en el Capítulo de diseño.

La figura 5.67 muestra el grafo obtenido de uno de los sujetos

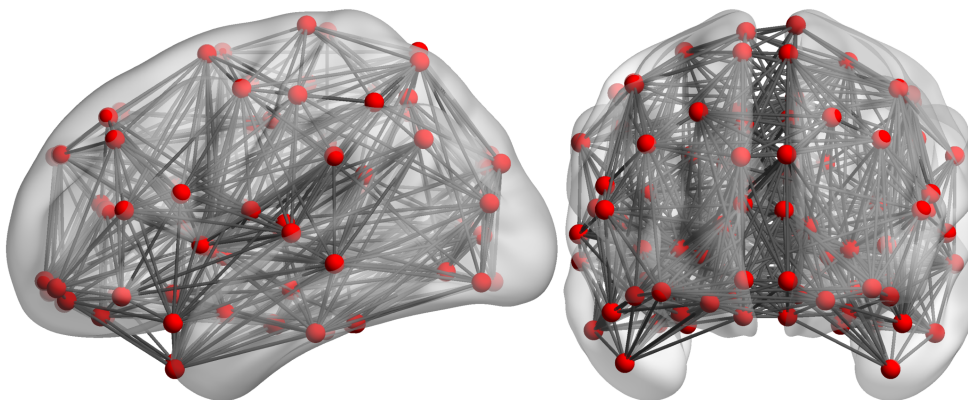


Figura 5.67: Grafo creado a partir de la conjunción de las imágenes de reposo y DTI

5.2 Evaluación de los resultados

A partir de las matrices obtenidas, se han calculado las propiedades de red del grafo. El umbral utilizado para este análisis ha sido de un 30% de umbral mínimo y 60% de umbral máximo.

La figura 5.68 muestra los valores de las propiedades calculadas. Estas se encuentran normalizadas en el gráfico para una mejor visualización. En el estudio se utilizan sus valores reales.

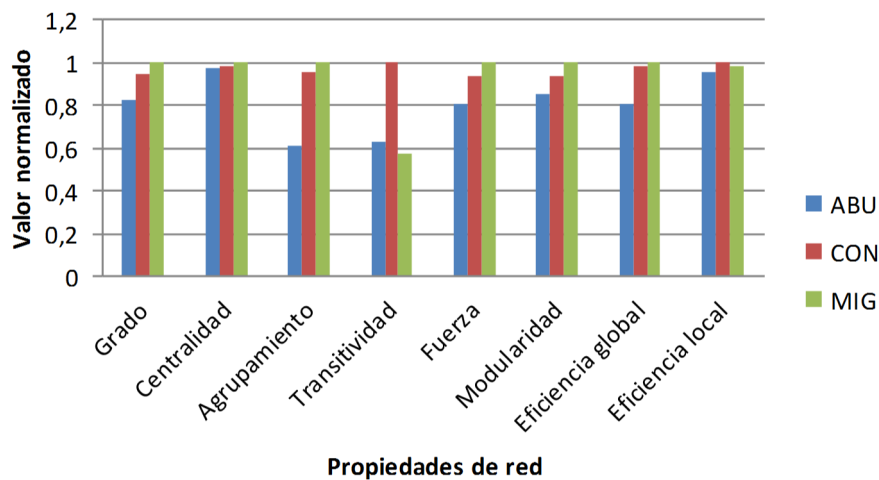


Figura 5.68: Medias normalizadas de las propiedades de red

Una vez extraídas las propiedades de red, se ha procedido a la realización del análisis estadístico. Para ello, se han realizado los tests de normalidad y homogeneidad, optando por la realización de tests no paramétricos debido a los resultados obtenidos.

Primeramente se ha realizado el análisis mediante el test de Kruskal Wallis para el que **se ha obtenido una diferencia significativa entre los 3 grupos** (Controles, migrañosos esporádicos y migrañosos crónicos con abuso de medicamentos) **en la propiedad de fuerza** ($p = 0,012$). En el estudio por parejas, mediante el test de Mann Whitney, se han extraído tendencias entre los grupos de Controles y Migrañosos esporádicos ($p = 0,049$), y diferencias más significativas entre los Controles y los pacientes Abusadores de medicamentos con migraña crónica ($p = 0,004$).

Este estudio se refleja en la figura 5.69:

5. RESULTADOS

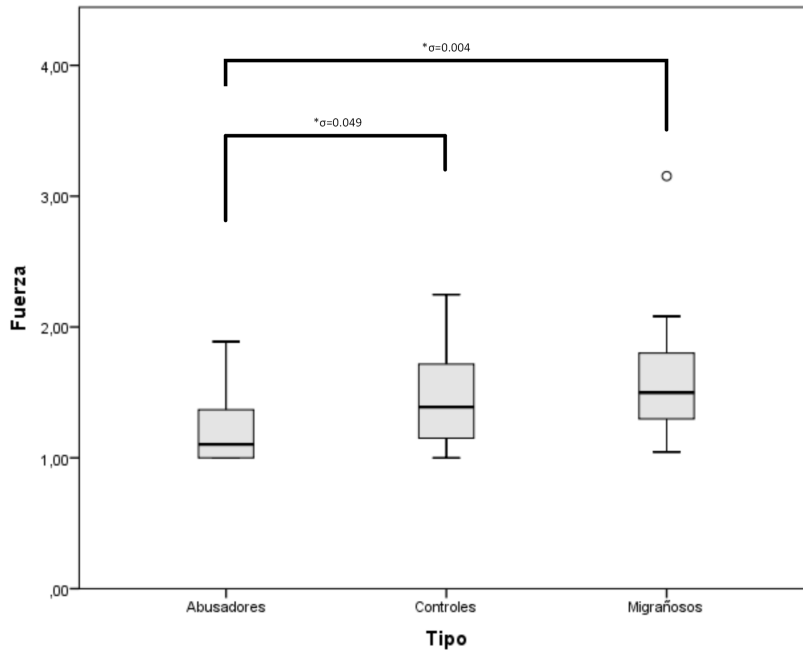


Figura 5.69: Diagrama de cajas de la propiedad de fuerza

Al finalizar este bloque, se dispone de 2 tipos de grafos distintos, por un lado los obtenidos directamente de las imágenes DTI, y por otro lado el grafo obtenido a partir de la conjunción de las imágenes DTI con las de estado de reposo.

5.2.5 Aprendizaje automático y análisis (E)

En este bloque se dispone de 3 estudios distintos. En primer lugar, el análisis de teoría de grafos a partir de imágenes de RM en reposo. En segundo lugar, el análisis de teoría de grafos a partir de imágenes DTI. Y finalmente, el análisis de teoría de grafos con la suma de imágenes en estado de reposo e imágenes DTI.

Para determinar cuál de los estudios ofrece una mayor garantía, se han utilizado distintos algoritmos de aprendizaje automático y selección de características con la finalidad de seleccionar el que permite una mejor clasificación de los sujetos en cada uno de sus grupos (controles, migrañosos esporádicos, migrañosos crónicos y abuso de medicamentos).

En primer lugar, para cada uno de los estudios se han utilizado los 5 métodos de reducción de características, y analizado con 4 algoritmos distintos de aprendizaje

5.2 Evaluación de los resultados

automático indicados en el diseño de este bloque.

Para la etapa de entrenamiento, se han seleccionado, por cada iteración, 41 sujetos, y para la etapa de pruebas a los 13 sujetos restantes. Esto se ha realizado mediante validación cruzada con 8 iteraciones.

Los sujetos se han dividido en 2 grupos: un grupo formado por controles, y un segundo grupo formado por los migrañosos esporádicos y los crónicos. Debido a que el número de pacientes con migraña es mayor que el de controles, se ha implementado un balanceado, de forma que a la hora de entrenar y validar, siempre haya el mismo número de sujetos de cada grupo.

La tabla 5.19 muestra los resultados para el primer estudio de teoría de grafos mediante imágenes RM en estado de reposo.

Tabla 5.19: Porcentaje de acierto de los clasificadores para el estudio de teoría de grafos mediante imágenes RM en estado de reposo

	SVM	ADA	NN	NB
Normal	73,68%	65,13%	61,18%	51,32%
Gradient	73,68%	70,4%	60,53%	67,1%
L1	73,68%	57,24%	61,53%	73,68%
Low Variance	73,68%	57,24%	61,18%	69,08%
Random Forest	73,68%	71,05%	46,05%	61,16%
Recursive	73,68%	59,21%	51,32%	72,37%
Tree Based	73,68%	69,08%	43,42%	61,84%
Univariate	73,68%	65,13%	61,18%	51,31%

La tabla 5.20 muestra los resultados para el segundo estudio de teoría de grafos mediante imágenes DTI.

5. RESULTADOS

Tabla 5.20: Porcentaje de acierto de los clasificadores para el estudio de teoría de grafos mediante DTI

	SVM	ADA	NN	NB
Normal	73,68%	59,87%	48,03%	69,74%
Gradient	73,68%	67,11%	48,03%	72,37%
L1	73,68%	67,76%	48,03%	68,42%
Low Variance	73,68%	67,76%	48,03%	68,42%
Random Forest	73,68%	70,39%	51,97%	71,71%
Recursive	73,68%	67,1%	51,32%	75%
Tree Based	73,68%	65,13%	50%	73,03%
Univariate	73,68%	59,21%	48,03%	69,74%

La tabla 5.21 muestra los resultados para el tercer estudio de teoría de grafos mediante imágenes RM en estado de reposo e imágenes DTI.

Tabla 5.21: Porcentaje de acierto de los clasificadores para el estudio de teoría de grafos mediante imágenes RM en estado de reposo e imágenes DTI

	SVM	ADA	NN	NB
Normal	73,68%	59,21%	41,44%	61,18%
Gradient	73,68%	57,89%	41,44%	58,55%
L1	73,68%	55,26%	41,45%	73,68%
Low Variance	73,68%	53,29%	41,45%	73,68%
Random Forest	73,68%	65,13%	47,37%	67,1%
Recursive	73,68%	68,42%	52,63%	73,68%
Tree Based	73,68%	63,15%	47,37%	62,5%
Univariate	73,68%	56,58%	41,45%	63,16%

Antes de aplicar ningún algoritmo para la reducción de características, las tablas muestran los resultados de los clasificadores para cada uno de los métodos utilizados. Con SVM, todos los métodos muestran el mismo porcentaje de acierto con un 73,68%. Si bien, con el resto de clasificadores el ratio de acierto es inferior, mostrando unos porcentajes de acierto del 41% hasta el 69 %.

Comprobando los resultados obtenidos a partir de la reducción de características, los tres métodos muestran resultados similares, si bien es cierto, el método de la tabla 5.21, es decir, la unión entre DTI e imágenes en estado de reposo, muestra valores de 73,68% para el clasificador de NB en 3 de los algoritmos de selección de características.

Se puede observar cómo las diferencias entre los 3 métodos son pequeñas. Sin embargo, es importante recalcar que el último de los métodos, en su construcción, ha utilizado dos tipos de imágenes distintas (reposo y DTI). Este hecho produce que los resultados obtenidos son a partir tanto de la conectividad funcional del cerebro, como de los propios tractos que posee, comprobando, por lo tanto, que todos los métodos son válidos.

5.3 Sumario

En este capítulo se han mostrado los resultados obtenidos a partir del diseño previo descrito en el capítulo anterior. Estos resultados se han dividido en 5 grandes bloques.

En primer lugar, se han mostrado los resultados del primer análisis de teoría de grafos realizado en esta investigación. En segundo y tercer lugar, a partir de las cuestiones surgidas del estudio, se ha realizado un análisis de confiabilidad de todas las propiedades de red utilizadas, y una formulación del umbral para comprobar sus efectos en los grafos. En tercer lugar, se han realizado dos nuevos análisis, esta vez mediante grafos obtenidos de imágenes DTI, y también con grafos resultantes de unir las imágenes en estado de reposos con las de DTI. Por último, se ha realizado un análisis mediante aprendizaje automático con clasificadores para realizar una comparativa de los distintos métodos.

Conclusiones

Este capítulo contiene las conclusiones finales de la tesis. Éstas van a ser descritas a partir de la hipótesis de partida, el objetivo principal y los objetivos específicos que fueron indicados en el capítulo de introducción.

La hipótesis de partida de esta tesis era la siguiente:

”Es posible desarrollar un método de caracterización de patologías cerebrales sobre imágenes de resonancia magnética basado en tractografía y teoría de grafos, a través de métodos y propiedades validados.”

A lo largo de esta tesis, se ha validado la hipótesis marcada de partida, haciendo especial hincapié en los capítulos 4 y 5. Estos capítulos contienen el diseño de los bloques necesarios para la validación de la hipótesis, y los resultados finales que se obtuvieron en su demostración.

A partir de la unión de los estudios de teoría de grafos convencionales, con imágenes de pacientes en estado de reposo y las imágenes DTI, **se ha creado un nuevo método capaz de caracterizar la actividad del cerebro en los pacientes** analizados en esta tesis. La hipótesis, a su vez, tiene especial importancia porque los métodos y las propiedades utilizados se encuentren validados. Este apartado ha sido clave en esta investigación, donde se han realizado dos análisis con distintos

6. CONCLUSIONES

grupos de pacientes para comprobar la robustez de las propiedades utilizadas, y su variación respecto a variables de los métodos.

El objetivo principal que fue descrito en el capítulo de introducción de esta tesis es:

”Caracterizar patologías cerebrales mediante técnicas de análisis y procesado de imágenes de resonancia magnética, a través de un método confiable que permita extraer resultados correctos”

El objetivo principal de esta investigación era la caracterización de distintas patologías cerebrales, a partir de imágenes de resonancia, pero sobre todo, a través de un método válido que proporcione unos resultados verosímiles.

La consecución de este objetivo se ha tenido en cuenta en la totalidad de esta tesis, donde la necesidad de que los resultados fueran fiables ha sido una parte muy importante. Es por ello, que existan dos bloques (Bloques B y C del capítulo 4) en el diseño, realizados explícitamente para **la comprobación de la fiabilidad de los resultados**. Además, a la hora de realizar los estudios con teoría de grafos, tanto en el procesado como en la extracción de propiedades se han utilizado diversos métodos para su fiabilidad. Por ejemplo, a la hora de extraer una propiedad cualquiera de red a partir de su matriz, ésta es normalizada junto a la creación de un centenar de propiedades obtenidas de la aleatoriedad de su propia matriz.

A partir del objetivo principal, esta tesis enunciaba un conjunto de objetivos específicos. Estos son:

- OE1: Extraer características relevantes aplicando teoría de grafos a las imágenes de resonancia magnética.

El primer bloque del diseño de esta tesis (Bloque A: Teoría de grafos), es el encargado de describir el método utilizado para la aplicación de teoría de grafos sobre imágenes de pacientes en estado de reposo, incluyendo: el preprocesamiento necesario de las imágenes, la generación de las matrices de correlación, la aplicabilidad de umbrales, la extracción de las propiedades de red y la representación del grafo.

- OE2: Validar el proceso de teoría de grafos en imágenes de resonancia magnética estableciendo un proceso idóneo para su aplicabilidad.

El mismo bloque del objetivo anterior, es el encargado de proponer un proceso detallado y replicable capaz de ser utilizado en cualquier estudio de teoría de grafos con cualquier tipo de patología.

- OE3: Validar la confiabilidad de las propiedades extraídas al aplicar distintos métodos de teoría de grafos.

El segundo bloque del diseño de esta tesis (Bloque B: Análisis de confiabilidad), realiza un profundo análisis de las propiedades obtenidas, elaborando distintos métodos con los que comprobar su robustez en cada uno de ellos. Para este objetivo, se ha utilizado el ICC (Coeficiente de Correlación Intraclase) como medida de correlación que permita establecer la confiabilidad de las propiedades.

- OE4: Validar la confiabilidad de las propiedades extraídas respecto al umbral establecido.

El tercer bloque del diseño de esta tesis (Bloque C: Formulación del umbral), se ha centrado en el uso de umbrales a la hora de generar los grafos. Este análisis requiere de un bloque completo, pues su uso puede provocar que los resultados aporten valores erróneos que dificulten el proceso. En este bloque se establecen métodos con distintos rangos de umbrales que permiten observar la variación de las propiedades ante los diferentes umbrales.

- OE5: Desarrollar un método que provea de nuevas variables a partir de teoría de grafos y tractografía.

El bloque D (DTI en Teoría de grafos) proporciona los pasos necesarios para la aplicabilidad de un nuevo método que conjunta las imágenes en estado de reposo con las imágenes DTI. Estos dos tipos de imágenes unidos a la utilización de las fibras que recorren las distintas áreas del cerebro dan como resultado un nuevo método que utilizando teoría de grafos se compara con los métodos tradicionales (Bloque E: Aprendizaje automático y análisis).

6. CONCLUSIONES

6.1 Conclusiones técnicas

En cuanto a las conclusiones técnicas de esta tesis, se ha contribuido con la realización de **un nuevo método, que permite aunar la teoría de grafos mediante imágenes en reposo junto a imágenes de DTI**. Esto permite dotar de mayor rigor a los resultados y una alta confiabilidad.

Además de esta aportación, se ha descrito la metodología necesaria para la realización de un completo estudio de teoría de grafos, observando los problemas existentes en otros estudios. Se ha realizado un **análisis de la confiabilidad**, dando como resultado las propiedades de red más robustas, y por lo tanto más fiables a la hora de realizar un estudio, establecer conclusiones finales y publicarlo.

Junto al análisis de confiabilidad se ha realizado otro análisis llamado **Formulación del umbral** que permite observar el comportamiento de las propiedades ante los cambios de umbral realizados en los estudios. Concluyendo por tanto, que un umbral extraído erróneamente puede llevar a resultados irreales.

6.2 Conclusiones médicas

Con la utilización del software final implementado a través de los métodos realizados en esta tesis, **los médicos, especialistas, neurólogos o radiólogos reciben un conjunto de parámetros validados** por la herramienta.

Estos parámetros supone a los profesionales una **ayuda al diagnóstico** que permite concretar en el análisis, y determinar el mejor tratamiento para el paciente.

6.3 Impacto científico

A continuación se muestra el impacto científico relacionado con la realización de esta tesis. Este impacto se distingue en los artículos publicados en revistas científicas, capítulos de libros y proyectos de investigación realizados que se encuentran relacionados con la temática que aborda esta tesis.

6.3.1 Artículos en revistas científicas

El siguiente listado se compone de aquellos artículos enviados y publicados en revistas científicas internacionales en la fecha de presentación de esta tesis.

Tabla 6.1: Revistas científicas I

Título	Graph theory for feature extraction and classification: a migraine pathology case study
Autores	Jorge-Hernandez F, Garcia Chimeno Y, Garcia-Zapirain B, Cabrera Zubizarreta A, Gomez Beldarrain MA, Fernandez-Ruanova B
Revista	Bio-Medical Materials and Engineering
IF(2014)	1,091 (Q4)
Fecha de publicación	2014
DOI	10.3233/BME-141118
Enlace web	http://europepmc.org/abstract/med/25227005

Tabla 6.2: Revistas científicas II

Título	Reliability Test for Processing of Magnetic Resonance Images in Resting State using Graph Theory
Autores	Jorge-Hernandez F, Garcia-Zapirain B
Revista	Medical Imaging and Health Informatics
IF(2014)	0,642 (Q4)
Fecha de publicación	2016

6. CONCLUSIONES

6.3.2 Capítulos de libros

La siguiente lista muestra los capítulos de libros escritos a raíz de la investigación realizada publicados en la fecha de presentación de esta tesis.

Tabla 6.3: Capítulos de libros

Título	fMRI processing with machine learning techniques: A state of the art review
Autores	Fernando Jorge-Hernández, B. García Zapirain
Revista	Horizons in Neuroscience Research (Volume 12)
Fecha de publicación	2012
Editorial	Nova Science Publishers
ISBN	978-1-62618-965-2
Enlace web	https://www.novapublishers.com

6.3.3 Proyectos relacionados

A continuación se enumeran los proyectos relacionados directamente con la investigación y concluidos con anterioridad a la fecha de presentación de esta tesis.

Tabla 6.4: Proyecto MIGREIN

Proyecto	Disfunción Orbito Frontal en Pacientes con Migraña Crónica y Abuso de Analgésicos. Estudio con Resonancia Magnética Funcional (fMRI)
Acrónimo	MIGREIN
Ámbito del proyecto	Nacional
Calidad en la que se ha participado	Investigador
Entidades financiadoras	Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Programa FIS
Fecha	01/01/2012 - 31/12/2014

Tabla 6.5: Proyecto MRESTING

Proyecto	Estudio de la función cerebral en reposo mediante resonancia magnética en pacientes con migraña crónica
Acrónimo	MRESTING
Ámbito del proyecto	Nacional
Calidad en la que se ha participado	Investigador
Entidades financiadoras	Departamento de Industria, Comercio y Turismo (GV-EJ) Programa SAIOTEK
Fecha	01/10/2011 - 31/12/2012

6.4 Líneas futuras

Si bien la investigación propone un conjunto de análisis y métodos, ésta queda abierta a su replicabilidad y mejora.

Por un lado, el futuro de esta tesis consiste en su reutilización en otras patologías cerebrales. Su uso en otras patologías con un mayor deterioro en la funcionalidad del cerebro como el Alzheimer, puede ayudar a obtener unos resultados más significativos. Esto se debe a que en esta tesis se realiza el estudio con un grupo de pacientes con migraña, que pese a conocerse como un posible daño en la parte frontal del cerebro, no supone un daño tan generalizado como los enfermos de Alzheimer.

Por otro lado, esta investigación puede ampliarse en cuanto a la utilización de otros métodos de correlación que pueden ser estudiados en profundidad. Actualmente, se ha convertido en una práctica habitual el uso de diferentes tipos de correlación para la creación de la matriz de correlaciones que se ha visto durante esta tesis. El uso de coeficientes muy utilizados en otros ámbitos como la economía y las finanzas es muy común en nuevos estudios de MRI. Esto supone que su análisis de confiabilidad y su reacción ante los cambios de umbral como se han realizado en esta tesis con las correlaciones de Pearson y SL, puede ser nuevamente

6. CONCLUSIONES

analizado en profundidad.

Al igual que ocurre con las correlaciones, durante el pre-procesado de las imágenes surgen constantemente nuevos métodos o filtros que suponen diferentes mejoras a la hora del procesado posterior de las imágenes. Estos filtros normalmente no suponen grandes cambios en los resultados finales, en cambio, como se ha visto en otros estudios, a veces estos filtros suponen la diferencia entre un resultado válido y uno erróneo. Por tanto su estudio se vuelve de vital importancia.

La utilización de nuevas propiedades de red que puedan caracterizar con mayor exactitud las distintas alteraciones en el cerebro, la correlación entre áreas, o incluso su comportamiento, o nuevos métodos para su extracción de forma correcta y validada son campos muy amplios para un futuro trabajo.

Campos como la resolución de trayectos, comportamiento de redes sociales, redes de computadores, problemas de genética, etc., pueden dar lugar a nuevos métodos o algoritmos que mejoren la comprensión del grafo y su análisis en el campo de la teoría de grafos para imágenes MRI.

Bibliografía

- [ALLF07] Andrew L Alexander, Jee Eun Lee, Mariana Lazar, and Aaron S Field. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, 4(3):316–329, 2007. 11
- [APA95] Jordi Alonso, Luis Prieto, and JM Antó. La versión española del sf-36 health survey (cuestionario de salud sf-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)*, 104(20):771–776, 1995. 56
- [B⁺55] ZW BIRNBAUM et al. On a use of the mann-whitney statistic., 1955. 92
- [BB58] George A Barnard and Thomas Bayes. Studies in the history of probability and statistics: Ix. thomas bayes’s essay towards solving a problem in the doctrine of chances. *Biometrika*, pages 293–315, 1958. 31
- [BCH⁺11] Boris C Bernhardt, Zhang Chen, Yong He, Alan C Evans, and Neda Bernasconi. Graph-theoretical analysis reveals disrupted small-world organization of cortical thickness correlation networks in temporal lobe epilepsy. *Cerebral Cortex*, 21(9):2147–2157, 2011. 38
- [BDDS05] Christian F Beckmann, Marilena DeLuca, Joseph T Devlin, and Stephen M Smith. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Trans-*

BIBLIOGRAFÍA

- actions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 360(1457):1001–1013, 2005. 15
- [BHK12] Jennifer Bruno, SM Hadi Hosseini, and Shelli Kesler. Altered resting state functional brain network topology in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Neurobiology of disease*, 48(3):329–338, 2012. 37
- [BJO⁺14] René MH Besseling, Jacobus FA Jansen, Geke M Overvliet, Sylvie JM van der Kruijs, Saskia CM Ebus, Anton JA de Louw, Paul AM Hofman, Albert P Aldenkamp, and Walter H Backes. Delayed convergence between brain network structure and function in rolandic epilepsy. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 2014. 38
- [BNM⁺12] Danielle S Bassett, Brent G Nelson, Bryon A Mueller, Jazmin Camchong, and Kelvin O Lim. Altered resting state complexity in schizophrenia. *Neuroimage*, 59(3):2196–2207, 2012. 37
- [Bot10] Léon Bottou. Large-scale machine learning with stochastic gradient descent. In *Proceedings of COMPSTAT'2010*, pages 177–186. Springer, 2010. 114
- [BPE⁺12] Urs Braun, Michael M Plichta, Christine Esslinger, Carina Sauer, Leila Haddad, Oliver Grimm, Daniela Mier, Sebastian Mohnke, Andreas Heinz, Susanne Erk, et al. Test–retest reliability of resting-state connectivity network characteristics using fmri and graph theoretical measures. *Neuroimage*, 59(2):1404–1412, 2012. 65
- [Bre70] Norman Breslow. A generalized kruskal-wallis test for comparing k samples subject to unequal patterns of censorship. *Biometrika*, 57(3):579–594, 1970. 92
- [Bre99] Matthew Brett. The mni brain and the talairach atlas. *MRC Cognition and Brain Sciences Unit*, 1999. 77
- [Bre01] Leo Breiman. Random forests. *Machine learning*, 45(1):5–32, 2001. 114

- [BS09] Ed Bullmore and Olaf Sporns. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3):186–198, 2009. 10
- [BSTL07] Michael R Berthold, John Shawe-Taylor, and Nada Lavrač. *Advances in Intelligent Data Analysis VII: 7th International Symposium on Intelligent Data Analysis, IDA 2007, Ljubljana, Slovenia, September 6-8, 2007, Proceedings*, volume 4723. Springer Science & Business Media, 2007. 29
- [BTF⁺13] Matthew Brier, Jewell Thomas, Anne Fagan, David Holtzman, Tammie Benzinger, John Morris, and Beau Ances. Early pathological changes due to alzheimer’s disease are detected by graph theoretical measures of functional connectivity. *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association*, 9(4):P50, 2013. 37
- [Bur98] Christopher J. C. Burges. A tutorial on support vector machines for pattern recognition. *Data Mining and Knowledge Discovery IF 2011: 1.545*, 2(2):121–167, June 1998. 44, 50
- [BYHH95] Bharat Biswal, F Zerrin Yetkin, Victor M Haughton, and James S Hyde. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic resonance in medicine*, 34(4):537–541, 1995. 15
- [CGP07] Carissa J Cascio, Guido Gerig, and Joseph Piven. Diffusion tensor imaging: application to the study of the developing brain. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(2):213–223, 2007. 11
- [CSE⁺14] Sharon Chiang, John M Stern, Jerome Engel, Harvey S Levin, and Zulfi Haneef. Differences in graph theory functional connectivity in left and right temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, 2014. 37

BIBLIOGRAFÍA

- [CV95] Corinna Cortes and Vladimir Vapnik. Support-vector networks. *Machine learning*, 20(3):273–297, 1995. 31
- [DH87] Richard A Damon and Walter R Harvey. *Experimental design, ANOVA, and regression*. Harper & Row New York, 1987. 92
- [Die00] Thomas G Dietterich. Ensemble methods in machine learning. In *Multiple classifier systems*, pages 1–15. Springer, 2000. 114
- [DK95] Thomas G Dietterich and Eun Bae Kong. Machine learning bias, statistical bias, and statistical variance of decision tree algorithms. Technical report, Technical report, Department of Computer Science, Oregon State University, 1995. 114
- [DLR77] Arthur P Dempster, Nan M Laird, and Donald B Rubin. Maximum likelihood from incomplete data via the em algorithm. *Journal of the royal statistical society. Series B (methodological)*, pages 1–38, 1977. 34
- [DMJ⁺15] Madelaine Daianu, Adam Mezher, Neda Jahanshad, Derrek P Hibar, Talia M Nir, Clifford R Jack Jr, Michael W Weiner, Matt A Bernstein, and Paul M Thompson. Spectral graph theory and graph energy metrics show evidence for the alzheimer’s disease disconnection syndrome in apoe-4 risk gene carriers. In *Biomedical Imaging (ISBI), 2015 IEEE 12th International Symposium on*, pages 458–461. IEEE, 2015. 4
- [DRF⁺05] C. Davatzikos, K. Ruparel, Y. Fan, D.G. Shen, M. Acharyya, J.W. Loughhead, R.C. Gur, and D.D. Langleben. Classifying spatial patterns of brain activity with machine learning methods: Application to lie detection. *NeuroImage IF 2011: 5.895 (Q1 3/116)*, 28(3):663 – 668, 2005. 47, 50
- [Dun73] Joseph C Dunn. A fuzzy relative of the isodata process and its use in detecting compact well-separated clusters. 1973. 33

- [FBvC⁺13] Delia-Lisa Feis, Kay H. Brodersen, D. Yves von Cramon, Eileen Luders, and Marc Tittgemeyer. Decoding gender dimorphism of the human brain using multimodal anatomical and diffusion mri data. *NeuroImage IF 2011: 5.895 (Q1 3/116)*, 70(0):250 – 257, 2013. 47, 50
- [FCRF13] Jean-Baptiste Fiot, Laurent D. Cohen, Parnesh Raniga, and Jurgen Fripp. Efficient brain lesion segmentation using multi-modality tissue-based feature selection and support vector machines. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering IF 2011: 1.409*, pages n/a–n/a, 2013. 46, 50
- [FMV08] Elia Formisano, Federico De Martino, and Giancarlo Valente. Multivariate analysis of fmri time series: classification and regression of brain responses using machine learning. *Magnetic Resonance Imaging IF 2011: 1.991*, 26(7):921 – 934, 2008. Proceedings of the International School on Magnetic Resonance and Brain Function Proceedings of the International School on Magnetic Resonance and Brain Function. 44, 50
- [Fre77] Linton C Freeman. A set of measures of centrality based on betweenness. *Sociometry*, pages 35–41, 1977. 113
- [FSD06] Yong Fan, Dinggang Shen, and Christos Davatzikos. Detecting cognitive states from fmri images by machine learning and multivariate classification. In *Proceedings of the 2006 Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshop, CVPRW '06*, pages 89–, Washington, DC, USA, 2006. IEEE Computer Society. 49, 50
- [GCC⁺14] Hao Guo, Chen Cheng, Xiaohua Cao, Jie Xiang, Junjie Chen, and Kerang Zhang. Resting-state functional connectivity abnormalities in first-onset unmedicated depression. *Neural regeneration research*, 9(2):153, 2014. 38

BIBLIOGRAFÍA

- [GGSFR14] Chimeno Y García, Zapirain B García, Prieto I Saralegui, and Begonya Fernandez-Ruanova. Automatic classification of dyslexic children by applying machine learning to fmri images. *Bio-medical materials and engineering*, 24(6):2995–3002, 2014. 82
- [GK13] Anjum Hayat Gondal and Muhammad Naeem Ahmed Khan. A review of fully automated techniques for brain tumor detection from mr images. *International Journal of Modern Education and Computer Science*, 5, 2013. 47
- [GKB15] Ezequiel Gleichgerrcht, Madison Kocher, and Leonardo Bonilha. Connectomics and graph theory analyses: Novel insights into network abnormalities in epilepsy. *Epilepsia*, 2015. 79
- [Gra73] Mark S Granovetter. The strength of weak ties. *American journal of sociology*, pages 1360–1380, 1973. 113
- [GZGCS⁺16] Begonya Garcia-Zapirain, Yolanda Garcia-Chimeno, Ibone Saralegui, Begonya Fernandez-Ruanova, and Ricardo Martinez. Differences in effective connectivity between children with dyslexia, monocular vision and typically developing readers: A dti study. *Biomedical Signal Processing and Control*, 23:19–27, 2016. 82
- [HNPW03] Rebecca Hutchinson, Radu S Niculescu, Francisco Pereira, and Xuerui Wang. Classifying instantaneous cognitive states from fmri data. In *In Proceedings of the 2003 American Medical Informatics Association Annual Symposium. Washington DC*, 2003. 48, 50
- [IMSCR⁺08] Yasser Iturria-Medina, Roberto C Sotero, Erick J Canales-Rodríguez, Yasser Alemán-Gómez, and Lester Melie-García. Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted mri and graph theory. *Neuroimage*, 40(3):1064–1076, 2008. 113

-
- [ISWB⁺14] E Ichesco, T Schmidt-Wilcke, R Bhavsar, DJ Clauw, SJ Peltier, J Kim, V Napadow, JP Hampson, AE Kairys, DA Williams, et al. Altered resting state connectivity of the insular cortex in individuals with fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 2014. 77
- [IYW⁺14] Takashi Itahashi, Takashi Yamada, Hiromi Watanabe, Motoaki Nakamura, Daiki Jimbo, Seiji Shioda, Kazuo Toriizuka, Nobumasa Kato, and Ryuichiro Hashimoto. Altered network topologies and hub organization in adults with autism: a resting-state fmri study. *PloS one*, 9(4):e94115, 2014. 37
- [JBB⁺12] Mark Jenkinson, Christian F. Beckmann, Timothy E.J. Behrens, Mark W. Woolrich, and Stephen M. Smith. {FSL}. *NeuroImage*, 62(2):782 – 790, 2012. 20 {YEARS} {OF} fMRI20 {YEARS} {OF} fMRI. 18, 83
- [Joa98] Thorsten Joachims. *Text categorization with support vector machines: Learning with many relevant features*. Springer, 1998. 114
- [KEBF15] Ali Khazaei, Ata Ebrahimzadeh, and Abbas Babajani-Feremi. Identifying patients with alzheimer’s disease using resting-state fmri and graph theory. *Clinical Neurophysiology*, 2015. 4
- [KZP07] Sotiris B Kotsiantis, I Zaharakis, and P Pintelas. Supervised machine learning: A review of classification techniques, 2007. 114
- [Lat03] Antonio Latorre. *Investigación acción*. Graó, 2003. 5
- [LBMP⁺01] Denis Le Bihan, Jean-François Mangin, Cyril Poupon, Chris A Clark, Sabina Pappata, Nicolas Molko, and Hughes Chabriat. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of magnetic resonance imaging*, 13(4):534–546, 2001. 11
- [LCBG14] Min Liu, Zhang Chen, Christian Beaulieu, and Donald W Gross. Disrupted anatomic white matter network in left mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 55(5):674–682, 2014. 39

BIBLIOGRAFÍA

- [LCM⁺14] Andrew J Lawrence, Ai Wern Chung, Robin G Morris, Hugh S Markus, and Thomas R Barrick. Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease. *Neurology*, 83(4):304–311, 2014. 37
- [LCW⁺12] Bo Liu, Jun Chen, Jinhui Wang, Xian Liu, Xiaohui Duan, Xiaojing Shang, Yu Long, Zhiguang Chen, Xiaofang Li, Yan Huang, et al. Altered small-world efficiency of brain functional networks in acupuncture at st36: a functional mri study. *PloS one*, 7(6):e39342, 2012. 36
- [Lew92] Kurt Lewin. La investigación-acción y los problemas de las minorías. *La Investigación-Acción Participativa: Inicios y Desarrollos*, pages 13–25, 1992. 5
- [Lew98] David D Lewis. Naive (bayes) at forty: The independence assumption in information retrieval. In *Machine learning: ECML-98*, pages 4–15. Springer, 1998. 114
- [Lil67] Hubert W Lilliefors. On the kolmogorov-smirnov test for normality with mean and variance unknown. *Journal of the American Statistical Association*, 62(318):399–402, 1967. 91
- [LJO⁺09] Natalia S Lawrence, Fabrice Jollant, Owen O’Daly, Fernando Zelaya, and Mary L Phillips. Distinct roles of prefrontal cortical subregions in the iowa gambling task. *Cerebral Cortex*, 19(5):1134–1143, 2009. 20
- [LLD⁺10] Xiangrui Li, Zhong-Lin Lu, Arnaud D’Argembeau, Marie Ng, and Antoine Bechara. The iowa gambling task in fmri images. *Human brain mapping*, 31(3):410–423, 2010. 20
- [Llo82] Stuart P Lloyd. Least squares quantization in pcm. *Information Theory, IEEE Transactions on*, 28(2):129–137, 1982. 33

- [LM01] Vito Latora and Massimo Marchiori. Efficient behavior of small-world networks. *Physical review letters*, 87(19):198701, 2001. 24, 87, 113
- [LMZ⁺10] Wei Liao, Dante Mantini, Zhiqiang Zhang, Zhengyong Pan, Jurong Ding, Qiyong Gong, Yihong Yang, and Huaifu Chen. Evaluating the effective connectivity of resting state networks using conditional granger causality. *Biological cybernetics*, 102(1):57–69, 2010. 39
- [LZK⁺08] Xiang-Yu Long, Xi-Nian Zuo, Vesa Kiviniemi, Yihong Yang, Qi-Hong Zou, Chao-Zhe Zhu, Tian-Zi Jiang, Hong Yang, Qi-Yong Gong, Liang Wang, et al. Default mode network as revealed with multiple methods for resting-state functional mri analysis. *Journal of neuroscience methods*, 171(2):349–355, 2008. 15
- [LZL⁺12] Jixin Liu, Ling Zhao, Guoying Li, Shiwei Xiong, Jiaofen Nan, Jing Li, Kai Yuan, Karen M von Deneen, Fanrong Liang, Wei Qin, et al. Hierarchical alteration of brain structural and functional networks in female migraine sufferers. *PloS one*, 7(12):e51250, 2012. 36
- [MCP⁺15] Yu-Sun Min, Yongmin Chang, Jang Woo Park, Jong-Min Lee, Jungho Cha, Jin-Ju Yang, Chul-Hyun Kim, Jong-Moon Hwang, Ji-Na Yoo, and Tae-Du Jung. Change of brain functional connectivity in patients with spinal cord injury: graph theory based approach. *Annals of rehabilitation medicine*, 39(3):374–383, 2015. 79
- [MDRHS86] Michaël Maes, Marcel De Ruyter, Paul Hobin, and Eduard Suy. The dexamethasone suppression test, the hamilton depression rating scale and the dsm-iii depression categories. *Journal of affective disorders*, 10(3):207–214, 1986. 56
- [MGE⁺07] Federico De Martino, Francesco Gentile, Fabrizio Esposito, Marco Balsi, Francesco Di Salle, Rainer Goebel, and Elia Formisano. Classification of fmri independent components using ic-fingerprints and support vector machine classifiers. *NeuroImage IF 2011: 5.895 (Q1 3/116)*, 34(1):177 – 194, 2007. 48

BIBLIOGRAFÍA

- [MHN⁺04] Tom M Mitchell, Rebecca Hutchinson, Radu S Niculescu, Francisco Pereira, Xuerui Wang, Marcel Just, and Sharlene Newman. Learning to decode cognitive states from brain images. *Machine Learning IF 2011: 1.587*, 57(1):145–175, 2004. 46, 50
- [Mil12] Michael Peter Milham. Open neuroscience solutions for the connectome-wide association era. *Neuron*, 73(2):214–218, 2012. 60
- [MP69] Marvin Minsky and Seymour Papert. Perceptron expanded edition, 1969. 29
- [MST94] Donald Michie, David J Spiegelhalter, and Charles C Taylor. Machine learning, neural and statistical classification. 1994. 114
- [Mur12] Kevin P Murphy. Machine learning: a probabilistic perspective (adaptive computation and machine learning series). *Mit Press. ISBN, 621485037:15*, 2012. 114
- [MVS⁺08] Federico De Martino, Giancarlo Valente, NoÃ«l Staeren, John Ashburner, Rainer Goebel, and Elia Formisano. Combining multivariate voxel selection and support vector machines for mapping and classification of fmri spatial patterns. *NeuroImage IF 2011: 5.895 (Q1 3/116)*, 43(1):44 – 58, 2008. 44, 50
- [New03] Mark EJ Newman. The structure and function of complex networks. *SIAM review*, 45(2):167–256, 2003. 24, 86, 113
- [NG02] Mark EJ Newman and Michelle Girvan. Mixing patterns and community structure in networks. *arXiv preprint cond-mat/0210146*, 2002. 25
- [NG04] Mark EJ Newman and Michelle Girvan. Finding and evaluating community structure in networks. *Physical review E*, 69(2):026113, 2004. 25, 86, 113

- [NPDH06] Kenneth A. Norman, Sean M. Polyn, Greg J. Detre, and James V. Haxby. Beyond mind-reading: multi-voxel pattern analysis of fmri data. *Trends in Cognitive Sciences IF 2011: 12.586*, 10(9):424 – 430, 2006. 47
- [NWW⁺12] Dominic E Nathan, Bin Q Wang, Rachel D Wolfowitz, Wei Liu, Ping H Yeh, John L Graner, Jonathan Harper, Hai Pan, Terrence R Oakes, and Gerard Riedy. Examining intrinsic thalamic resting state networks using graph theory analysis: Implications for mtbi detection. In *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2012 Annual International Conference of the IEEE*, pages 5445–5448. IEEE, 2012. 38
- [PFA⁺11] William D Penny, Karl J Friston, John T Ashburner, Stefan J Kiebel, and Thomas E Nichols. *Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images: the analysis of functional brain images*. Academic press, 2011. 18
- [PG01] Nikhil R Pal and Swati Ghosh. Some classification algorithms integrating dempster-shafer theory of evidence with the rank nearest neighbor rules. *Systems, Man and Cybernetics, Part A: Systems and Humans, IEEE Transactions on*, 31(1):59–66, 2001. 30
- [PLC98] Luis PRIETO, Rosa LAMARCA, and Alfonso CASADO. La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas: el coeficiente de correlación intraclase. *Medicina clínica*, 110(4):142–145, 1998. 100
- [PMB09] Francisco Pereira, Tom Mitchell, and Matthew Botvinick. Machine learning classifiers and fmri: a tutorial overview. *Neuroimage IF 2011: 5.895 (Q1 3/116)*, 45(1 Suppl):S199, 2009. 43, 50
- [Q⁺92] John R Quinlan et al. Learning with continuous classes. In *5th Australian joint conference on artificial intelligence*, volume 92, pages 343–348. Singapore, 1992. 114

BIBLIOGRAFÍA

- [Qui86] J. Ross Quinlan. Induction of decision trees. *Machine learning*, 1(1):81–106, 1986. 30
- [Qui90] J. Ross Quinlan. Learning logical definitions from relations. *Machine learning*, 5(3):239–266, 1990. 114
- [Qui93] J Ross Quinlan. C4. 5: Programming for machine learning. *Morgan Kaufmann*, 1993. 30
- [RABVDV13] Jonas Richiardi, Sophie Achard, Horst Bunke, and Dimitri Van De Ville. Machine learning with brain graphs: predictive modeling approaches for functional imaging in systems neuroscience. *Signal Processing Magazine, IEEE*, 30(3):58–70, 2013. 49, 50
- [RB93] Martin Riedmiller and Heinrich Braun. A direct adaptive method for faster backpropagation learning: The rprop algorithm. In *Neural Networks, 1993., IEEE International Conference on*, pages 586–591. IEEE, 1993. 29
- [RBF⁺10] Yanshuang Ren, Lijun Bai, Yuanyuan Feng, Jie Tian, and Kuncheng Li. Investigation of acupoint specificity by functional connectivity analysis based on graph theory. *Neuroscience letters*, 482(2):95–100, 2010. 38
- [Ror08] C Rorden. Mricron. *version beta*, 12, 2008. 73
- [RS10] Mikail Rubinov and Olaf Sporns. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3):1059 – 1069, 2010. Computational Models of the Brain. 23, 85
- [RVM⁺14] Maria A Rocca, Paola Valsasina, Alessandro Meani, Andrea Falini, Giancarlo Comi, and Massimo Filippi. Impaired functional integration in multiple sclerosis: a graph theory study. *Brain Structure and Function*, pages 1–17, 2014. 37

- [SASD⁺10] Ernesto J Sanz-Arigitá, Menno M Schoonheim, Jessica S Damoiseaux, SA Rombouts, Erik Maris, Frederik Barkhof, Philip Scheltens, Cornelis J Stam, et al. Loss of ‘small-world’ networks in alzheimer’s disease: graph analysis of fmri resting-state functional connectivity. *PloS one*, 5(11):e13788, 2010. 39
- [SDHD⁺09] CJ Stam, W De Haan, A Daffertshofer, BF Jones, I Manshanden, AM van Cappellen van Walsum, T Montez, JPA Verbunt, JC De Munck, BW Van Dijk, et al. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in alzheimer’s disease. *Brain*, 132(1):213–224, 2009. 10
- [SDL⁺11] Xiao-Wei Song, Zhang-Ye Dong, Xiang-Yu Long, Su-Fang Li, Xi-Nian Zuo, Chao-Zhe Zhu, Yong He, Chao-Gan Yan, and Yu-Feng Zang. Rest: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. *PloS one*, 6(9):e25031, 2011. 61
- [Sei83] Stephen B Seidman. Network structure and minimum degree. *Social networks*, 5(3):269–287, 1983. 113
- [SLJAU⁺14] Roser Sala-Llonch, Carme Junqué, Eider M Arenaza-Urquijo, Dídac Vidal-Piñeiro, Cinta Valls-Pedret, Eva M Palacios, Sara Domènech, Antoni Salvà, Nuria Bargalló, and David Bartrés-Faz. Changes in whole-brain functional networks and memory performance in aging. *Neurobiology of aging*, 35(10):2193–2202, 2014. 39
- [Smi02] Stephen M Smith. Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping*, 17(3):143–155, 2002. 73
- [SR07] Cornelis J Stam and Jaap C Reijneveld. Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear biomedical physics*, 1(1):3, 2007. 22

BIBLIOGRAFÍA

- [SVS12] CJ van Stam and ECW Van Straaten. The organization of physiological brain networks. *Clinical Neurophysiology*, 123(6):1067–1087, 2012. 13
- [SWLH10] Hui Shen, Lubin Wang, Yadong Liu, and Dewen Hu. Discriminative analysis of resting-state functional connectivity patterns of schizophrenia using low dimensional embedding of fmri. *NeuroImage IF 2011: 5.895 (Q1 3/116)*, 49(4):3110 – 3121, 2010. 45
- [TMLP⁺02] Nathalie Tzourio-Mazoyer, Brigitte Landeau, Dimitri Papathanassiou, Fabrice Crivello, Olivier Etard, Nicolas Delcroix, Bernard Mazoyer, and Marc Joliot. Automated anatomical labeling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the mni mri single-subject brain. *Neuroimage*, 15(1):273–289, 2002. 78
- [VDHP10] Martijn P Van Den Heuvel and Hilleke E Hulshoff Pol. Exploring the brain network: a review on resting-state fmri functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20(8):519–534, 2010. 10, 14
- [vGMS⁺13] Marcel A.J. van Gerven, Eric Maris, Michael Sperling, Ashwini Sharan, Brian Litt, Christopher Anderson, Gordon Baltuch, and Joshua Jacobs. Decoding the memorization of individual stimuli with direct human brain recordings. *NeuroImage IF 2011: 5.895 (Q1 3/116)*, 70(0):223 – 232, 2013. 48
- [vWSD10] Bernadette CM van Wijk, Cornelis J Stam, and Andreas Daffertshofer. Comparing brain networks of different size and connectivity density using graph theory. *PLoS One*, 5(10):e13701, 2010. 27
- [WHM03] Xuerui Wang, Rebecca Hutchinson, and Tom M Mitchell. Training fmri classifiers to detect cognitive states across multiple human subjects. *NIPS03*, 2003. 46, 50

- [WJP⁺09] Mark W Woolrich, Saad Jbabdi, Brian Patenaude, Michael Chappell, Salima Makni, Timothy Behrens, Christian Beckmann, Mark Jenkinson, and Stephen M Smith. Bayesian analysis of neuroimaging data in fsl. *Neuroimage*, 45(1):S173–S186, 2009. 18
- [WKG⁺09] Andreas Weissenbacher, Christian Kasess, Florian Gerstl, Rupert Lanzenberger, Ewald Moser, and Christian Windischberger. Correlations and anticorrelations in resting-state functional connectivity mri: a quantitative comparison of preprocessing strategies. *Neuroimage*, 47(4):1408–1416, 2009. 15
- [WS98] Duncan J Watts and Steven H Strogatz. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *nature*, 393(6684):440–442, 1998. 24, 25, 86, 87, 113
- [WZH10] Jinhui Wang, Xinian Zuo, and Yong He. Graph-based network analysis of resting-state functional mri. *Frontiers in systems neuroscience*, 4, 2010. 10
- [XWX⁺13] Qing Xue, Zhen-Yu Wang, Xiu-Chun Xiong, Chun-Yang Tian, Yu-Ping Wang, and Peng Xu. Altered brain connectivity in patients with psychogenic non-epileptic seizures: A scalp electroencephalography study. *Journal of International Medical Research*, 41(5):1682–1690, 2013. 39
- [Y CZ⁺13] Chao-Gan Yan, R Cameron Craddock, Xi-Nian Zuo, Yu-Feng Zang, and Michael P Milham. Standardizing the intrinsic brain: towards robust measurement of inter-individual variation in 1000 functional connectomes. *Neuroimage*, 80:246–262, 2013. 60, 94, 102
- [YSZ⁺13] Yang Yu, Hui Shen, Huiran Zhang, Ling-Li Zeng, Zhimin Xue, and Dewen Hu. Functional connectivity-based signatures of schizophrenia revealed by multiclass pattern analysis of resting-state fmri from schizophrenic patients and their healthy siblings.

BIBLIOGRAFÍA

- BioMedical Engineering OnLine IF 2011: 1.41*, 12(1):10, 2013. 46, 50
- [YWB15] Weihong Yuan, Shari L Wade, and Lynn Babcock. Structural connectivity abnormality in children with acute mild traumatic brain injury using graph theoretical analysis. *Human brain mapping*, 36(2):779–792, 2015. 79
- [ZCP⁺15] Xiao-Dong Zhang, Yue Cheng, Colin S Poon, Rong-feng Qi, Qiang Xu, Hui-Juan Chen, Xiang Kong, Guang-Ming Lu, Wen Shen, and Long-Jiang Zhang. Long-and short-range functional connectivity density alteration in non-alcoholic cirrhotic patients one month after liver transplantation: A resting-state fmri study. *Brain research*, 2015. 38
- [ZST⁺05] Lei Zhang, Dimitris Samaras, Dardo Tomasi, Nora Volkow, and Rita Goldstein. Machine learning for clinical diagnosis from functional magnetic resonance imaging. In *Computer Vision and Pattern Recognition, 2005. CVPR 2005. IEEE Computer Society Conference on*, volume 1, pages 1211–1217. IEEE, 2005. 48, 50

Esta tesis se terminó de escribir en Bilbao el lunes, 22 de febrero de 2016

