



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

Posgrado en Ciencia e Ingeniería de la Computación
Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y
en Sistemas

**Mapa cerebral a partir de señales de resonancias
magnéticas en reposo y el algoritmo de visibilidad**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
Maestra en Ciencia e Ingeniería en Computación

PRESENTA:
Rosa Victoria Villa Padilla

DIRECTOR DE TESIS:
Dra. Katya Rodríguez Vázquez
IIMAS, UNAM

Ciudad Universitaria, CD. MX., 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dedico esta tesis a mis padres que me dieron la vida, su amor, apoyo y confianza. A ustedes que me enseñaron que la única forma de alcanzar mis sueños es trabajando muy duro por ellos. A ustedes que contra viento y marea lucharon por hacer de mí una persona de provecho.

A mis hermanos, que si bien todos escogimos un camino diferente y llegamos a tener diferencias sabemos querernos a nuestra manera.

También se lo dedico a May que si bien yo no tuve la oportunidad de conocerla mucho, ella les inculcó a mis tías y a mi mamá a luchar en la vida.

A mis tías y mis tíos por su apoyo, amistad, cariño y comprensión que me brindaron en los momentos que más lo necesite, en forma incondicional y desinteresada. Les agradezco los consejos y la forma sutil de saberme guiar por el sendero del éxito.

A mis sobrinos, a quienes les digo que con esfuerzo y dedicación todo se puede lograr, si se esfuerzan pueden ser lo que quieran en la vida, no existen los límites, ustedes se ponen límites. ¡Ánimo! y sigan adelante en sus estudios.

A mis seres queridos que ya partieron pero fueron parte importante de mi vida.

A todos ustedes a quien debo todo lo que soy, nunca podré pagarles todo lo que me han dado. Por esto y más, ¡Gracias!

Agradecimientos

A Dios, por brindarme la oportunidad de tener una familia maravillosa.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por ser mi segunda casa durante muchos años y tener siempre las puertas abiertas para la adquisición de un nuevo conocimiento.

Al Conacyt, por el gozo de la beca que me fue brindada durante el estudio de esta maestría.

A la Dra. Katya Rodríguez Vázquez directora de tesis, por su conocimiento, criterio, paciencia y apoyo brindado en la conducción de la realización de este trabajo.

A la Dra. Mónica Vázquez Hernández, por el apoyo brindado para el preprocesamiento de las imágenes, seguimiento de la investigación y revisión de este trabajo.

Al Neurocirujano Bayron Alexander Sandoval Bonilla y

al Neuropsicólogo Josafat Jonathan Sánchez Dueñas, que plantearon la necesidad de este trabajo, por la confianza prestada para realizar esta investigación, por el seguimiento, retroalimentación y certificación de resultados, sin ustedes esta tesis no existiría.

Al resto del jurado, la Dra. Jimena Olveres Montiel y el Dr. Gibran Fuentes Pineda, por la revisión de este trabajo.

Índice general

1	Introducción	1
1.1	Antecedentes	1
1.2	Objetivo	2
1.3	Hipótesis central	2
1.4	Contribución y relevancia	3
1.5	Organización del trabajo	3
2	Marco teórico	4
2.1	Una introducción a imágenes de resonancia magnética funcional	4
2.1.1	¿Que es una imagen de resonancia magnética funcional?	6
2.1.2	Relevancia de las imágenes de resonancia magnética funcional	8
2.1.3	Conceptos clave	10
2.2	BOLD fMRI	15
2.3	Propiedades espaciales y temporales de fMRI	16
2.4	Señal y ruido en fMRI	17
2.5	Preprocesamiento de datos fMRI	19
2.6	Red neuronal por defecto (DMN Default Mode Network)	20
2.6.1	Anatomía de la red neuronal por defecto	21
3	Estado del arte	23
3.1	Un enfoque de agrupamiento supervisado para la inferencia de estados cerebrales basada en fMRI	23
3.1.1	Métodos	24
3.1.1.1	Agrupación supervisado	26
3.1.1.1.1	Paso ascendente: agrupación jerárquica	27
3.1.1.1.2	Paso de arriba hacia abajo: poda del árbol T	28
3.1.1.1.3	Paso de selección del modelo: subárbol óptimo \hat{T}	30
3.1.2	Experimentos y resultados con datos reales	30
3.1.2.1	Detalles sobre datos reales	30
3.1.2.2	Resultados para la predicción del tamaño	32
3.1.3	Discusión	34

Índice general

3.2	Comparación entre algoritmos de agrupaciones para generar parcelaciones cerebrales	37
3.2.1	Materiales y métodos utilizados por Thirion y sus colaboradores [4]	38
3.2.1.1	Notación	38
3.2.1.2	Métodos de agrupación para la parcelación funcional del cerebro	38
3.2.1.2.1	Algoritmo de K-medias	38
3.2.1.2.2	Algoritmo de Ward	39
3.2.1.2.3	Agrupación espectral	40
3.2.1.2.4	Agrupación geométrico	41
3.2.1.3	Un modelo de efectos mixtos de la señal dentro de las parcelas	41
3.2.1.4	Selección de modelo para parcelaciones funcionales	42
3.2.1.4.1	Criterio de información bayesiano, (<i>Bayesian information criterion</i> , BIC)	42
3.2.1.4.2	Probabilidad de validación cruzada	43
3.2.1.4.3	Reproducibilidad por <i>bootstrap</i>	43
3.2.2	Resultados usando datos reales	44
3.2.2.1	Evaluación cualitativa de las soluciones	44
3.2.2.2	Análisis de la bondad del ajuste de los modelos (conjunto de datos del localizador)	46
3.2.2.3	Compromiso de precisión y reproducibilidad (conjunto de datos del localizador)	47
3.2.3	Discusión	49
3.2.3.1	Directrices para la extracción de una parcelación funcional	49
3.2.3.1.1	¿Cuál algoritmo escoger?	49
3.2.3.1.2	¿Cuántas parcelaciones hacer?	50
4	Algoritmo de visibilidad	52
4.1	Introducción	52
4.1.1	Diferentes métodos para mapear series de tiempo en gráficos	53
4.2	Teoría del algoritmo de visibilidad	55
4.2.1	Grado vs altura	58
4.2.2	Visibilidad de larga distancia, grado medio y longitud media del camino	59
4.3	¿Hacia una teoría de grafos de series de tiempo?	60
4.3.1	Estimación del exponente de Hurst con NVg	60

Índice general

4.4	Resumen, perspectivas y problemas abiertos	64
5	Diseño e implementación de la reconstrucción del mapa cerebral a partir de señales de resonancia magnética en reposo y el algoritmo de visibilidad	65
5.1	Metodología	65
5.2	Imágenes a procesar para el estudio de sujetos sanos	67
5.3	Preprocesamiento realizado	68
5.4	Obtención de volumen de cada vóxel	69
5.5	Mapeo de señales a una red (grafo) (series de tiempo a un grafo complejo)	71
5.6	Orientación de imágenes en el cerebro	71
5.7	Red neuronal por defecto	72
5.8	Análisis de resultados obtenidos en pruebas con sujetos sanos usando como referencia la red neuronal por defecto	73
5.9	Análisis de la evolución de una persona con epilepsia con el algoritmo de visibilidad	78
5.9.1	Epilepsia	78
5.9.2	Caso de estudio	79
5.9.2.1	Adquisición de datos por IRM	79
5.9.2.2	Adquisición de mapas de campo	80
5.9.2.3	Adquisición de estado en reposo	80
5.9.2.4	Adquisición de secuencia 3DMP-RAGE	80
5.9.2.5	Resultados de las imágenes obtenidas en enero del 2019	80
5.9.2.6	Resultados de las imágenes obtenidas en mayo del 2019	82
5.10	Discusión	84
5.10.1	Dificultades	85
6	Conclusiones	87
6.0.1	Trabajo a futuro	88
	Bibliografía	90

Índice de figuras

2.1.	El sistema de mapeo frenológico creado por Franz Joseph Gall. Los frenólogos creían que las personas con un rasgo extremo tendrían una gran cantidad de corteza dedicada a esa función. Para averiguar qué área del cerebro estaba asociada con el rasgo, los investigadores examinarían los cráneos de esas personas en busca de bultos o protuberancias. Cada región numerada en esta figura representa un rasgo diferente, desde el “instinto reproductivo” (I) hasta la “firmeza de propósito” (XXVII). (Huettel, 2004 [1]).	5
2.2.	Un escáner de resonancia magnética moderno. El campo magnético principal del escáner que se muestra es de 1.5 Teslas. El sujeto se acuesta en la mesa en la parte frontal del escáner, colocando su cabeza dentro de la bobina de volumen en el centro de la imagen. Luego, la mesa regresa al interior del orificio del escáner hasta que el cabezal se coloca en el centro. (Huettel, 2004 [1]).	6
2.3.	Imágenes y contraste. En el sistema de imágenes muy simple formado por el sol, un objeto y una pared, la opacidad del objeto se puede estimar por la oscuridad de la sombra que se proyecta. Este sistema de imágenes muestra un contraste basado en la opacidad a la luz visible. (Huettel, 2004 [1]).	10
2.4.	Contraste y contraste/ruido en imágenes de RM. En (A) y (B) se muestran imágenes sensibles a dos tipos de contraste diferentes. (A) Una imagen sensible al contraste T_1 , mientras que (B) es una imagen sensible al contraste T_2 . Tenga en cuenta que, aunque gran parte de la misma estructura cerebral está presente en ambas imágenes, las intensidades relativas de los diferentes tipos de tejidos son muy diferentes. En (C) y (D) se muestran dos imágenes con el mismo tipo de contraste pero diferentes relaciones de contraste a ruido. (C) Se puede ver una imagen con un contraste muy alto con respecto al ruido y detalles significativos en la imagen. (D) Una imagen con menor contraste con el ruido y algunas distinciones como el límite entre la materia gris y blanca son más difíciles de identificar. (Huettel, 2004 [1]).	12

Índice de figuras

- 2.5. Un mapa funcional del cerebro. Esta imagen muestra una reconstrucción del hemisferio derecho del cerebro con áreas de actividad estadísticamente significativa indicadas en color. La tarea experimental implicó una búsqueda visual y, por lo tanto, las áreas de los lóbulos occipital y parietal (a la derecha) son muy activas. Se utilizó una imagen anatómica de alta resolución para crear la superficie cortical reconstruida y se llevaron a cabo una serie de análisis funcionales para identificar qué partes del cerebro estaban activas. (Huettel, 2004 [1]). 13
- 2.6. El cerebro humano en diferentes resoluciones espaciales. La resolución espacial se refiere a la capacidad de resolver pequeñas diferencias en una imagen. En general, podemos definir la resolución espacial en función del tamaño de los elementos utilizados para construir la imagen. Las imágenes que se muestran aquí presentan el mismo cerebro muestreado en cinco tamaños de elementos diferentes: (A) 8 mm, (B) 4 mm, (C) 2 mm, (D) 1,5 mm y (E) 1 mm. Tenga en cuenta que la estructura grisblanca está bien representada en las últimas tres imágenes, que muestran una resolución de más del doble del espesor típico de materia gris de 5 mm. (Huettel, 2004 [1]). 14
- 2.7. Características de señal a ruido de la actividad espontánea y provocada por la tarea. (A) Curso de tiempo de resonancia magnética funcional desde la corteza somato motora izquierda (LMC) durante una sola carrera cuando el sujeto presionó el botón una vez con la mano derecha. Debido a la mala señal al ruido, es imposible identificar la actividad relacionada con la tarea. (B) La comparación de la LMC con la corteza somato motora derecha (RMC) muestra que gran parte del ruido es una actividad espontánea en curso correlacionada dentro del sistema somatomotor. (C) Después de restar el RMC del LMC, la modulación relacionada con la tarea de la presión del botón individual es evidente (flecha naranja). Las regiones de interés LMC y RMC se muestran para su comodidad en el mapa insertado. (Fox, 2006b [2]). . 18

Índice de figuras

- 3.1. Diagrama de flujo del enfoque de agrupamiento supervisado. Paso de abajo hacia arriba (agrupación de Ward) - paso 3.1.1.1.1: el árbol T se construye desde las hojas (los vóxeles en el cuadro gris) hasta la raíz única (es decir, el volumen cerebral completo), siguiendo las limitaciones de conectividad espacial. Paso de arriba hacia abajo (poda del árbol) - paso 3.1.1.1.2: el árbol de Ward se corta de forma recursiva en subárboles más pequeños, cada uno correspondiente a una parcela, para maximizar la precisión de la predicción ζ . Selección del modelo - paso 3.1.1.1.3: dado el conjunto de parcelaciones anidadas obtenidas por el paso de poda, seleccionamos el subárbol óptimo \hat{T} , es decir, el que arroja el valor óptimo para ζ . (Vincent, 2011 [3]). 27
- 3.2. Paso de arriba hacia abajo (poda del árbol) - paso 3.1.1.1.2. En el enfoque de corte sin supervisión, (izquierda) el árbol de Ward se divide en 6 parcelas a través de un corte horizontal (azul). En el enfoque de corte supervisado (derecha), al elegir el mejor corte (rojo) del árbol dada una función de puntuación ζ_e , nos enfocamos en algunas regiones específicas del árbol que son más informativas. (Vincent, 2011 [3]). 29
- 3.3. Resultados para la predicción del tamaño. Mapas de pesos encontrados por corte supervisado, los dos métodos de referencia basados en vóxeles y el reflector. El algoritmo crea grupos muy interpretables, en comparación con los métodos de referencia, lo que está relacionado con el hecho de que no consideran la estructura espacial de la imagen. Además, el agrupamiento supervisado produce mapas similares a los del reflector, pero también recupera algunos grupos adicionales. (Vincent, 2011 [3]). 33
- 3.4. Ilustración de la aglomeración de características para hacer frente a la variabilidad entre sujetos. Las regiones implicadas en la tarea cognitiva están representadas por discos de diferentes colores. Las poblaciones de neuronas activas no están exactamente en la misma posición entre los sujetos (arriba), y la señal media entre sujetos en los vóxeles informativos (abajo) es escasa. Por lo tanto, está claro que, en este caso, los enfoques de decodificación basados en vóxeles funcionarán mal. Sin embargo, la media de los vóxeles informativos dentro de cada región entre los sujetos (abajo) lleva más información y debería producir una predicción más precisa entre los sujetos. (Vincent, 2011 [3]). 35

Índice de figuras

3.5.	Ejemplo de parcelación con 500 parcelas en el conjunto de datos del localizador. (Thirion, 2014 [4]).	44
3.6.	Ejemplo de parámetros estimados en una parcela obtenida con agrupación de Ward y $K = 500$ parcelas. Se dan en arbitrario unidades (porcentaje de la señal de fMRI de referencia, al cuadrado para estimaciones de varianza). Estos parámetros son para el cálculo del contraste funcional. μ : intensidad media, σ_1 : varianza dentro del sujeto y σ_2 : varianza entre sujetos. (Thirion, 2014 [4]).	45
3.7.	Dependencia de K de los componentes de la varianza del modelo (Ecuación 3.16), promediados entre parcelas y contrastes: tanto los parámetros σ_1 como σ_2 muestran un comportamiento monótono: la varianza intra-sujeto disminuye σ_1 con K , mientras que la varianza entre sujetos σ_2 aumenta con K . (Thirion, 2014 [4]).	46
3.8.	Métricas de distorsión. (A) Exactitud del modelo (Ecuación 3.16) medida a través de la log-verosimilitud sumada entre parcelas, en función del número K de conglomerados. La precisión se maximiza para valores muy altos de K . El Criterio de Información Bayesiano (B) con el signo invertido en aras de la visualización y el logaritmo de verosimilitud (C) con validación cruzada, que se pueden utilizar para identificar el modelo correcto, muestran el mismo comportamiento que la función de log-verosimilitud. (Thirion, 2014 [4]).	47
3.9.	Análisis del índice de reproducibilidad con respecto al número de parcelas (A, B) y con respecto al log-verosimilitud (C). Para todos los métodos menos uno, el índice B-AMI (<i>Bootstrapped Adjusted Mutual Information</i>) (A) muestra un máximo (local) para aproximadamente 200 parcelas y disminuye en comparación con números más grandes, hasta que vuelve a aumentar para grupos de números muy grandes ($K \geq 5000$). Por el contrario, B-ARI (índice de Rand ajustado de arranque) (B) solo muestra el máximo local en la parcela de Ward. Si consideramos B-AMI frente a la precisión, existe una región de compensación, para un número de parcelas comprendidas entre 200 y 5000 (porción decreciente de las curvas en la curva de reproducibilidad-precisión), en la que cada configuración representa un compromiso diferente. Las dos técnicas dominantes son la agrupación espectral, que maximiza el índice de reproducibilidad, y la agrupación de Ward, que produce una mayor precisión en general. (Thirion, 2014 [4]).	48

Índice de figuras

4.1. Ejemplo ilustrativo del algoritmo de visibilidad. En la parte superior graficamos una serie temporal periódica y en la parte inferior representamos el gráfico generado a través del algoritmo de visibilidad. Cada dato de la serie corresponde a un nodo en el gráfico, de modo que dos nodos están conectados si sus alturas de datos correspondientes cumplen el criterio de visibilidad de la ecuación 4.1. Tenga en cuenta que la distribución de grados del gráfico de visibilidad está compuesta por un número finito de picos, muy en la línea de la Transformada Discreta de Fourier de una señal periódica. Por tanto, podemos interpretar el algoritmo de visibilidad como una transformación geométrica. (Lacasa, 2008 [5]).	56
4.2. El gráfico de visibilidad de una serie de tiempo permanece invariable bajo varias transformaciones de la serie de tiempo. (a) Serie temporal original con vínculos de visibilidad. (b) Traducción de los datos. (c) Cambio de escala vertical. (d) Cambio de escala horizontal. (e) Adición de una tendencia lineal a los datos. Como se puede ver en el diagrama inferior, en todos estos casos el gráfico de visibilidad permanece invariante. (Lacasa, 2008 [5]).	57
4.3. Distribución de grados de tres gráficos de visibilidad, a saber (i) triángulos: extraídos de una serie fBm de 10^5 datos con $H = 0.3$, (ii) cuadrados: extraídos de una serie fBm de 10^5 datos con $H = 0.5$, (iii) círculos : extraído de una serie fBm de 10^5 datos con $H = 0.8$. Tenga en cuenta que las distribuciones no están normalizadas. Las tres gráficas de visibilidad están libres de escala ya que sus distribuciones de grados siguen una ley de potencia $P(k) \sim k^{-\gamma}$ con exponentes decrecientes $\gamma_{0.3} > \gamma_{0.5} > \gamma_{0.8}$. (Nuñez, 2012 [6]).	61
4.4. Señal negra: serie de tiempo de 3595 puntos del intervalo del ritmo del paso de la marcha de una persona sana a paso rápido. Señal roja: serie de tiempo de 3304 puntos del intervalo del ritmo del paso de la marcha de una persona sana a paso lento. Abajo: Distribución en grados de los gráficos de visibilidad asociados (el gráfico está en log-log). Estas son leyes de potencia donde $\gamma = 3.03 \pm 0.05$ para el movimiento rápido (puntos negros) y $\gamma = 3.19 \pm 0.05$ para el movimiento lento (puntos rojos), lo que proporciona $\beta = 1$ y $\beta = 0.8$ para el ritmo rápido y lento respectivamente, de acuerdo con la ecuación 4.7, de acuerdo con resultados anteriores (Goldberger, 2002; Hausdorff, 1996[7]). (Nuñez, 2012 [6]).	63

Índice de figuras

5.1.	Metodología utilizada en esta investigación.	66
5.2.	Ventana del preprocesamiento SPM	68
5.3.	El vóxel resaltado en amarillo tiene una cierta cantidad total de hemoglobina desoxigenada. Si es como el inciso b) , es considerada zona no activa ya que el nivel de oxigenación tiende a ser constante. Por otro lado, si vemos una actividad como el inciso a), este tiene muchos cambios por lo que podemos decir que es una zona activa.	70
5.4.	Cortes cerebrales, (i) corte coronal, (ii) corte sagital (iii) corte axial. (Kockro, 2010 [8]).	72
5.5.	Red neuronal por defecto en el corte Axial $Z = 26$	73
5.6.	Resultado obtenido del Sujeto 7, a) La imagen base es la imagen escala de grises que se obtuvo de la suma de cambios de cada vóxel, la capa en tonos rojizos son los vóxeles más activos donde el amarillo serían zonas de mayor actividad y rojo oscuro zonas con menos actividad, la capa azul son los vóxeles que están conectados al vóxel verde agua señalado, esta es una subred que se obtuvo al tomar uno de los nodos con mayor adyacencia del grafo generado por el algoritmo de visibilidad. b) Tenemos la misma escala de grises base, las zonas color vino representan una plantilla de la DMN, los tonos azules son los vóxeles que están conectados al vóxel verde agua.	74
5.7.	Resultado obtenido del sujeto 7, se muestra una subred encontrada, las conexiones del vóxel de interés (señalado en la figura 5.6) con otras regiones están indicadas a través de las líneas verdes.	75
5.8.	Resultado obtenido del sujeto 6, en este caso, vemos otra subred generada donde el vóxel ubicado en la corteza parietal posterior inferior, se conecta con los vóxeles ubicados en su mayoría en las zonas que pertenecen a la red neuronal por defecto.	76
5.9.	Resultado obtenido del sujeto 5, en este caso, vemos otra subred generada donde el vóxel ubicado en la corteza cingulada posterior, se conecta con los vóxeles ubicados en su mayoría en las zonas que pertenecen a la red neuronal por defecto.	76
5.10.	Resultado obtenido del sujeto 4, en este caso, vemos otra subred generada donde el vóxel ubicado debajo de la corteza cingulada posterior, se conecta con los vóxeles ubicados en su mayoría en las zonas que pertenecen a la red neuronal por defecto	77

5.11. Resultado obtenido del sujeto 3, en este caso, vemos otra subred generada donde el vóxel ubicado debajo de la corteza cingulada posterior, se conecta con los vóxeles ubicados en su mayoría en las zonas que pertenecen a la red neuronal por defecto.	77
5.12. Resultado obtenido del sujeto 2, en este caso, vemos otra subred generada donde el vóxel ubicado en la corteza parietal posterior inferior, se conecta con los vóxeles ubicados en su mayoría en las zonas que pertenecen a la red neuronal por defecto.	78
5.13. Resultado obtenido del sujeto con epilepsia, en este caso, vemos el vóxel ubicado en la corteza prefrontal media, se puede apreciar la poca conectividad, y cómo no está presente una conexión en la corteza cingulada posterior ni en la corteza parietal posterior inferior.	81
5.14. Resultado obtenido del sujeto con epilepsia con otra subred, en este caso, vemos el vóxel ubicado en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, la mayor actividad está concentrada en la zona mencionada, también podemos apreciar que no está presente una conexión en la corteza cingulada posterior ni en la corteza parietal posterior inferior derecha.	82
5.15. Resultado obtenido del sujeto con epilepsia después de 3 meses de funcionamiento del electrodo implantado. El electrodo está denotado por la zona color verde agua.	83
5.16. Resultado obtenido del sujeto con epilepsia con 3 meses de funcionamiento del electrodo implantado, la zona resaltada en la corteza cingulada posterior es una de las zonas que fueron estimuladas por el electrodo.	84

1 Introducción

1.1. Antecedentes

Pocos desarrollos científicos han sido más sorprendentes como la capacidad de imaginar el funcionamiento del cerebro humano. Para muchos, el cerebro humano representa un nuevo mundo apenas explorado, con cada imagen para vislumbrar su estructura. Nuestra comprensión actual de la función cerebral está llena de errores, inconsistencias y acertijos que merecen una solución. Sin embargo, la dificultad para comprender el cerebro solo ha aumentado la emoción de la búsqueda.

El uso principal de las imágenes de resonancia magnética funcional hasta la fecha ha sido identificar patrones de conectividad funcional dentro y entre distintos sistemas cerebrales. Los neuroanatomistas han reconocido durante mucho tiempo que la convergencia de información es un desafío particular para las redes neuronales porque se opone a la presión de segregar el procesamiento de información a través de sistemas cerebrales especializados (Jones y Powell 1970[9]; Mesulam 1998[10]; Pandya y Kuypers 1969[11]). El cómo se conecta anatómicamente la corteza cerebral refleja estas demandas opuestas con ciertas áreas que procesan tipos de información altamente especializados (por ejemplo, los sistemas visuales y auditivos) y otras áreas de asociación heteromodal que sirven como zonas de integración [12].

El campo matemático de la teoría de grafos nos permite caracterizar y mapear cuantitativamente propiedades abstractas de sistemas complejos, como es la actividad cerebral. Al hacerlo, se pueden derivar métricas simples que capturan las tendencias globales que definen la arquitectura cerebral normal y su variabilidad entre los sujetos. Las propiedades topológicas locales (zona por zona) también se pueden obtener, como si las regiones individuales sirvieran como centros. Dentro de este enfoque, la organización del cerebro humano se modela formalmente como un sistema complejo con ciertas propiedades (Bassett y Bullmore 2009[13]; Bullmore y Sporns 2009 [14]; Watts y Strogatz 1998[15]). Se examina la conectividad funcional y estructural entre las regiones del cerebro para determinar si hay conjuntos ordenados de regiones que tienen una conec-

tividad local particularmente alta (formando familias o grupos), así como un número limitado de regiones que sirven como centros de retransmisión (Sporns 2007 [16]).

Por ejemplo, en ciertas investigaciones han aplicado la teoría de grafos a los datos de imágenes de resonancia magnética funcional, al examinar la conectividad funcional entre numerosos pares de regiones en la corteza cerebral para determinar si hay centros de conectividad (Achard 2006[17]; Buckner 2009[18]), en paralelo a los análisis anteriores de rastreo invasivo del tracto (Sporns 2007 [16]) y datos basados en difusión (Hagmann 2008[19]). Lo que surgió de las investigaciones de imágenes de resonancia magnética funcional es un mapa de las regiones corticales heteromodales que son nexos de conectividad definidos específicamente por su tendencia desproporcionada a tener un gran número de conexiones corticales generalizadas (Buckner 2009[18]). Aquí es relevante el potencial del análisis teórico gráfico para caracterizar las propiedades globales y locales de las redes cerebrales de manera que no se capturan al enfocarse en sistemas cerebrales individuales (por ejemplo, redes de estado de reposo) o patrones distintos de conectividad.

1.2. Objetivo

El objetivo de este trabajo es reconstruir el mapa cerebral a partir de imágenes de resonancia magnética en reposo realizando un mapeo mediante la aplicación del algoritmo de visibilidad a un grafo.

1.3. Hipótesis central

La hipótesis central de este trabajo es determinar, mediante el grafo que entrega el algoritmo de visibilidad en un corte y considerando la actividad cerebral en reposo, si algunas regiones del cerebro humano están conectadas y, si es el caso, corroborar si corresponden a la encontrada hasta ahora en la literatura médica.

1.4. Contribución y relevancia

La contribución y relevancia de este trabajo será que al tener un mapa del cerebro se podrá tener un mayor entendimiento de su funcionamiento mediante el uso del algoritmo de visibilidad, esto permitirá apoyar de manera futura el establecimiento de un esquema de rehabilitación dirigido para personas que sufren de ciertas afecciones neuronales como es la epilepsia[20, 21, 22].

1.5. Organización del trabajo

El presente trabajo está organizado de la siguiente manera:

En el capítulo dos se realiza una introducción a lo que son las imágenes de resonancia magnética funcional, su relevancia en el ámbito científico, sus características y propiedades que definen a estas imágenes. También se presenta la relevancia de realizar el estudio en reposo, ya que el cerebro está activo en todo momento y existen zonas activas que se hacen presentes en estos estudios en reposo.

En el capítulo tres se hace una recopilación de algunos algoritmos que se han utilizado para realizar parcelaciones cerebrales, los experimentos realizados con datos reales y los resultados que se obtuvieron en cada una de las pruebas realizadas.

En el capítulo cuatro se presenta una revisión sobre el estado del arte de los algoritmos de visibilidad, pieza clave de este trabajo, se mostrarán propiedades que tiene este, así como su aplicación a un problema en concreto.

En el capítulo cinco se muestra la metodología utilizada para realizar este trabajo y los orígenes de las imágenes utilizadas. Además, veremos como los resultados obtenidos tornan significado al comparar con la red neuronal por defecto, el cómo esta red siempre está presente en sujetos sanos y como es ausente en sujetos con ciertas afecciones como es el caso presentado de epilepsia.

Finalmente en el capítulo 6 se presentan las conclusiones finales de este trabajo, su alcance y el trabajo a futuro que se puede realizar teniendo como base la presente investigación.

2 Marco teórico

En este capítulo veremos conceptos que sirven de base de conocimiento para así entender por qué utilizamos imágenes de resonancia magnética en reposo, así como las propiedades que tienen estas, las señales y ruidos que presentan, así como la importancia de un preprocesamiento inicial para poder tratar las imágenes. También presentamos la red neuronal por defecto que nos ayudará a verificar la validez de nuestros resultados en capítulos posteriores.

2.1. Una introducción a imágenes de resonancia magnética funcional

El primer mapeo popular de la función cerebral fue propuesto por los frenólogos ¹ a principios del siglo XIX. Los frenólogos creían que la cantidad de tejido cerebral dedicado a una función cognitiva determinaba su influencia en el comportamiento. Cuando no pudieron medir el volumen cortical directamente, asumieron que los aumentos en el tamaño del cerebro se traducirían en protuberancias medibles en el cráneo. Por lo tanto, una madre devota debe tener una protuberancia sobre el área del cerebro que apoye el “amor por la descendencia”, mientras que un ladrón común debe tener un aplanamiento del cráneo sobre el área que respalda la “honestidad” (Figura 2.1). Los defensores más destacados, en particular Franz Joseph Gall y Johann Spurzheim, dieron una conferencia sobre los nuevos mapas de la función cerebral que habían desarrollado.

¹**Frenólogos.** Los adherentes a la creencia de que las protuberancias y las hendiduras en el cráneo proporcionaron información sobre la magnitud de algún rasgo respaldado por la región cerebral subyacente.

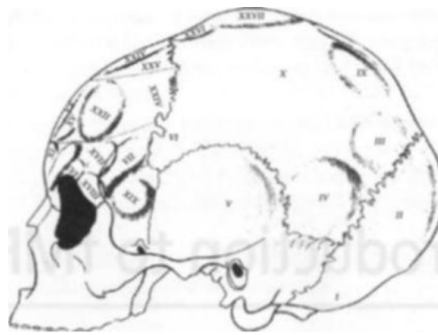


Figura 2.1: El sistema de mapeo frenológico creado por Franz Joseph Gall. Los frenólogos creían que las personas con un rasgo extremo tendrían una gran cantidad de corteza dedicada a esa función. Para averiguar qué área del cerebro estaba asociada con el rasgo, los investigadores examinarían los cráneos de esas personas en busca de bultos o protuberancias. Cada región numerada en esta figura representa un rasgo diferente, desde el “instinto reproductivo” (I) hasta la “firmeza de propósito” (XXVII). (Huettel, 2004 [1]).

Pero, a medida que desapareció la novedad inicial de los mapas de los frenólogos, otros científicos comenzaron a cuestionar su validez. A fines de la década de 1830, la idea de mapear el cerebro a través de golpes en el cráneo se había derrumbado por razones científicas.

Si bien la frenología falló como descripción de la organización del cerebro, introdujo la idea de localización de la función; diferentes aspectos de la mente humana pueden estar representados en diferentes regiones del cerebro. En las décadas siguientes, los científicos abandonaron el enfoque de examinar las protuberancias en el cráneo y comenzaron a observar los cambios en la fisiología del cerebro, ya sea causados por lesiones o registrados como pulsos eléctricos. Estas medidas, generalmente obtenidas en animales, podrían estar relacionadas directamente con la función cerebral y podrían validarse en muchos casos. Sin embargo, la naturaleza invasiva de estas medidas impidió el estudio sistemático del cerebro humano y, por lo tanto, gran parte de la cognición permaneció inaccesible. Casi 200 años después, un nuevo grupo de exploradores modernos está investigando la estructura del cerebro humano. Estos científicos usan imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) para tomar imágenes del cerebro activo en entornos clínicos y de investigación. En poco más de una década, la resonancia magnética funcional se ha convertido en la técnica dominante en la neurociencia cognitiva.

2.1.1. ¿Que es una imagen de resonancia magnética funcional?

Como su nombre lo indica, la imagen de resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés) utiliza fuertes campos magnéticos para crear imágenes de tejido biológico (Figura 2.2). El campo magnético estático creado por un escáner de resonancia magnética se expresa en unidades de Tesla (un Tesla es igual a 10,000 Gauss). Los escáneres utilizados para fMRI están típicamente dentro del rango de 1.5 a 4.0 Teslas, con campos aún más fuertes de 7.0 Teslas ahora disponibles. A modo de comparación, el campo magnético de la Tierra es de aproximadamente 0.00005 Tesla. Para crear imágenes, el escáner utiliza una serie de gradientes magnéticos cambiantes y campos electromagnéticos oscilantes, conocidos como una secuencia de pulsos. Dependiendo de su frecuencia, la energía de los campos electromagnéticos puede ser absorbida por los núcleos atómicos. Para la resonancia magnética, los escáneres están ajustados a la frecuencia de los núcleos de hidrógeno, que son los más comunes en el cuerpo humano debido a su prevalencia en las moléculas de agua. Después de que es absorbida, la energía electromagnética es emitida más tarde por los núcleos, y la cantidad de energía emitida depende del número y tipo de núcleos presentes.

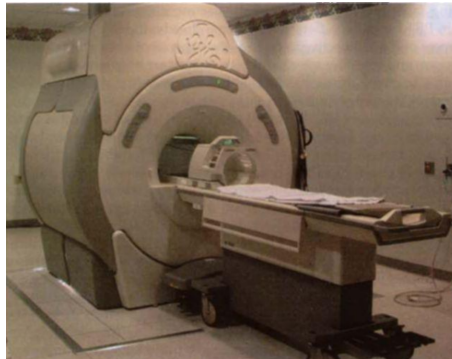


Figura 2.2: Un escáner de resonancia magnética moderno. El campo magnético principal del escáner que se muestra es de 1.5 Teslas. El sujeto se acuesta en la mesa en la parte frontal del escáner, colocando su cabeza dentro de la bobina de volumen en el centro de la imagen. Luego, la mesa regresa al interior del orificio del escáner hasta que el cabezal se coloca en el centro. (Huettel, 2004 [1]).

Dependiendo de la secuencia de pulso utilizada, el escáner de MRI puede detectar diferentes propiedades de tejido para distinguir entre los tipos de tejido. Por ejemplo, una resonancia magnética de la rodilla puede revelar si los ligamen-

tos están intactos o desgarrados, y una resonancia magnética del cerebro puede detectar la diferencia entre la materia gris y blanca.

Se pueden construir diferentes secuencias de pulso que crean imágenes sensibles a tumores, anomalías en los vasos sanguíneos, daño óseo y muchas otras afecciones. La capacidad de examinar múltiples propiedades biológicamente interesantes del tejido hace de la MRI una herramienta clínica extraordinariamente flexible y poderosa.

Si bien gran parte del conocimiento sobre el cerebro proviene del estudio de su estructura, en particular al relacionar los trastornos neurológicos con los patrones de daño cerebral que los causan, los estudios estructurales son limitados ya que no pueden revelar cambios fisiológicos a corto plazo asociados con la función activa del cerebro. Para comprender el funcionamiento del cerebro humano normal, se necesitan estudios funcionales de neuroimagen. La neuroimagen funcional intenta localizar diferentes procesos mentales en diferentes partes del cerebro, creando un mapa de qué áreas son responsables de qué procesos. Sin embargo, a diferencia de los frenólogos, quienes creían que rasgos muy complejos estaban asociados con regiones cerebrales discretas, los investigadores modernos reconocen que muchas funciones dependen de redes distribuidas y que una sola región cerebral puede participar en más de una función.

La neuroimagen funcional no comenzó con fMRI, antes de ese momento, la técnica de neuroimagen funcional más utilizada era la tomografía por emisión de positrones (positron emission tomography, PET²), que se basa en la inyección de trazadores radiactivos para medir los cambios en el cerebro, incluido el flujo sanguíneo y / o el metabolismo de la glucosa. Usando PET, los investigadores podrían identificar partes del cerebro que están metabólicamente asociadas con una función perceptiva, motora o cognitiva dada, como ver caras, mover la mano derecha o recitar oraciones mentales. Sin embargo, las imágenes PET tienen varias desventajas, incluida la invasividad de las inyecciones radiactivas, el costo de generar isótopos radiactivos y la baja velocidad a la que se obtienen las imágenes. Estas limitaciones han frenado el crecimiento del PET, aunque todavía tiene usos importantes.

La mayoría de los estudios de fMRI miden los cambios en la oxigenación de la sangre con el tiempo. Debido a que los niveles de oxigenación de la sangre cambian rápidamente después de la actividad de las neuronas en una región cerebral, la resonancia magnética funcional permite a los investigadores localizar

²Tomografía por emisión de positrones (PET). Una técnica de neuroimagen funcional que crea imágenes basadas en el movimiento de material radiactivo inyectado.

la actividad cerebral en una base de segundo a segundo y en milímetros de su origen. Y, debido a que los cambios en la oxigenación de la sangre ocurren intrínsecamente (endógenamente) como parte de la fisiología cerebral normal, la resonancia magnética funcional es una técnica no invasiva que puede repetirse tantas veces como sea necesario en el mismo individuo. Debido a estas ventajas, miles de investigadores de cientos de instituciones adoptaron rápidamente la fMRI como una herramienta de investigación primaria.

2.1.2. Relevancia de las imágenes de resonancia magnética funcional

Al evaluar la importancia de la neuroimagen funcional, es importante tener en cuenta las otras técnicas disponibles para el neurocientífico para estudiar la función cerebral. Se utilizan comúnmente tres clases principales de técnicas sin imágenes: estudios de lesiones, manipulaciones de medicamentos y registros de actividad eléctrica. Cada una proporciona información importante sobre el cerebro, y todos son fundamentales para la neurociencia moderna. Mediante el uso de neuroimagen junto con estos otros enfoques, los científicos pueden abordar problemas complejos que pueden estar más allá del alcance de una sola técnica.

A pesar de que los estudios de lesiones tienen un valor incuestionable para dilucidar la función cerebral y siguen siendo una parte importante del arsenal del neurocientífico, tienen poca aplicabilidad. Un problema bien apreciado resulta de la estructura de red del cerebro: el hecho de que el daño al área X perjudique el comportamiento Y indica que X es necesario para Y , pero no que X es suficiente para Y . Como una parte interconectada de un sistema complejo, una región cerebral dada puede soportar más de una función, y cada función puede ser apoyada por muchas regiones cerebrales. Además, los efectos de una lesión a menudo cambian con el tiempo. A medida que el cerebro sana, una región lesionada puede ser capaz de soportar nuevamente el procesamiento; u otras regiones pueden cambiar su procesamiento para compensar el daño. Por lo tanto, es crítico, en los estudios de lesiones, evaluar los efectos de muchas ubicaciones de lesiones diferentes y rastrear los efectos de esas lesiones a lo largo del tiempo.

Un problema relacionado para los estudios de lesiones humanas proviene de la dificultad para encontrar pacientes con daño aislado. Muchos pacientes tienen daños difusos como resultado de un traumatismo craneoencefálico o un derrame

cerebral y, como tales, sus lesiones pueden abarcar muchas regiones cerebrales funcionales. Dada la poca frecuencia de muchos tipos de daño cerebral, los estudios de lesiones humanas a menudo son más interpretables cuando se consideran en el contexto de otras técnicas, que incluyen imágenes funcionales.

Un segundo método para estudiar sistemas funcionales en el cerebro proviene de manipulaciones de medicamentos en animales y humanos. Los estudios de medicamentos son poderosos, ya que permiten la investigación de sistemas cerebrales a gran escala que a menudo no están asociados con lesiones simples; y son clínicamente relevantes, ya que muchas drogas tienen efectos bien entendidos sobre los trastornos cerebrales (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson y las drogas que manipulan la disponibilidad del neurotransmisor dopamina). Sin embargo, una desventaja central es la dificultad para identificar funciones de regiones cerebrales específicas después de la aplicación sistémica de un medicamento. Además, muchas manipulaciones de medicamentos tienen cursos de tiempo relativamente lentos, con cambios funcionales que pueden ocurrir durante semanas, por lo que las inferencias sobre procesos cognitivos a corto plazo se vuelven desafiantes.

La medición de los registros de actividad eléctrica es una técnica principal utilizada para evaluar la función cerebral. Las grabaciones de potenciales eléctricos de electrodos que se insertan cerca o dentro de neuronas individuales proporcionan la medida más directa de la actividad neuronal. Por ejemplo, si un mono está entrenado para recordar una imagen durante un retraso de unos segundos, las neuronas en sus lóbulos frontales laterales exhiben una mayor actividad durante el intervalo de retraso. No se pueden implantar electrodos en sujetos humanos sanos, aunque esto a veces se hace en pacientes con epilepsia severa para ayudar a localizar la fuente de sus ataques. Sin embargo, la actividad eléctrica y magnética generada dentro del cerebro se puede medir fuera del cráneo utilizando técnicas conocidas como electroencefalografía (EEG³) y magnetoencefalografía (MEG⁴). Usando estos métodos de registro electromagnético, se pueden medir cambios muy rápidos en los potenciales eléctricos y el flujo magnético, por lo que estas técnicas son valiosas para estudiar el momento de los procesos cerebrales.

Los métodos electrofisiológicos sufren una compensación entre la precisión de localización y la invasividad. Los estudios de una sola unidad permiten una lo-

³Electroencefalografía (*electroencephalography*, EEG). La medición del potencial eléctrico del cerebro, generalmente a través de electrodos colocados en la superficie del cerebro.

⁴Magnetoencefalografía (*magnetoencephalography*, MEG). Una técnica de neuroimagen funcional no invasiva que mide cambios muy pequeños en los campos magnéticos causados por la actividad eléctrica de las neuronas, con potencial de alta resolución espacial y temporal.

calización muy precisa de la actividad a una célula específica en una región específica del cerebro, pero requieren la inserción de electrodos directamente en el cerebro. Si bien los estudios extracraneales de EEG y MEG no dañan el cerebro, es matemáticamente imposible identificar de forma exclusiva las ubicaciones de las fuentes neurales que causan un patrón de actividad determinado en el cráneo. Este problema inverso ha limitado el valor de EEG y MEG en la creación de mapas de la función cerebral.

2.1.3. Conceptos clave

Cualquier técnica de imagen, desde rayos X hasta fMRI, se puede evaluar mediante criterios simples: ¿qué cantidad mide?, ¿con qué sensibilidad puede medir esa cantidad?, ¿con qué precisión en el espacio mide esa cantidad y con qué frecuencia puede realizar la medición? Considere el simple sistema de imágenes formado por el sol, una persona y una pared (Figura 2.3).



Figura 2.3: Imágenes y contraste. En el sistema de imágenes muy simple formado por el sol, un objeto y una pared, la opacidad del objeto se puede estimar por la oscuridad de la sombra que se proyecta. Este sistema de imágenes muestra un contraste basado en la opacidad a la luz visible. (Huettel, 2004 [1]).

Si se para entre el sol brillante y la pared, aparecerá su sombra. Para objetos opacos, como las personas, la sombra será muy oscura en comparación con la pared que la rodea. Sin embargo, si los rayos del sol atraviesan algo insustancial, como una nube o una cortina transparente, la sombra será mucho más clara. En este sistema de imágenes, la cantidad que se mide es la cantidad de fotones de luz solar que inciden en la pared y, por inferencia, el grado en que el objeto

que interviene absorbe fotones. Al comparar las sombras proyectadas por diferentes objetos, como una persona o una nube, se podría estimar la opacidad óptica de los objetos. Aquí, la diferencia entre la oscuridad y la luz en la pared indexa la opacidad (es decir, la transmitancia de la luz) del objeto que se está fotografiando, con áreas oscuras que indican objetos opacos y áreas brillantes que indican transparencia. De hecho, este sistema simple captura la esencia de la técnica familiar de rayos X.

La diferencia entre las sombras más claras y más oscuras es una medida del contraste disponible en nuestro sistema para crear imágenes de opacidad óptica. Si la técnica de imagen es sensible a pequeñas gradaciones en la cantidad que se mide, la imagen resultante tendrá un buen contraste y nos permitirá hacer discriminaciones finas en nuestras mediciones de diferentes objetos. El contraste, sin embargo, no es una cantidad absoluta. Debido a que ningún método de imagen es perfecto, siempre habrá alguna variación en la señal medida. Por ejemplo, un avión que pasa por encima puede bloquear momentáneamente el sol y cambiar la intensidad de su sombra en el mundo. Es típico, entonces, expresar el contraste con respecto a la variación en el contraste debido al ruido y discutir los resultados en términos de la relación contraste/ruido (*contrast-to-noise ratio*, CNR⁵).

Dependiendo de la secuencia de pulso utilizada por el escáner, se pueden crear imágenes que diferencien la densidad de protones baja versus alta, la materia gris frente a la materia blanca o el líquido frente al tejido. Por lo tanto, la cantidad que se mide es diferente para cada uno de estos tipos de imágenes. En este contexto, el contraste tiene otro significado especial que puede ser confuso.

En la Figura 2.4 se muestran imágenes que tienen un contraste basado en las propiedades intrínsecas del tejido T_1 y T_2 . Describiremos estas propiedades de los tejidos y cómo se crean estos diferentes tipos de imágenes. En las imágenes ponderadas en T_1 , la diferencia o contraste entre la luz y la oscuridad es una medida de la diferencia relativa en T_1 de los tejidos. Por lo tanto, también nos referimos a estas imágenes como imágenes de contraste T_1 . En las imágenes de contraste T_1 , el fluido aparece como negro, la materia gris aparece como gris oscuro y la materia blanca aparece como gris claro. En las imágenes de contraste T_2 , el contraste entre la luz y la oscuridad ahora mide una propiedad de tejido diferente llamada T_2 , y ahora la materia gris es clara, la materia blanca es oscura y el fluido es muy brillante.

⁵Relación contraste/ruido (CNR) La magnitud de la diferencia de intensidad entre diferentes cantidades dividida por la variabilidad en sus medidas.

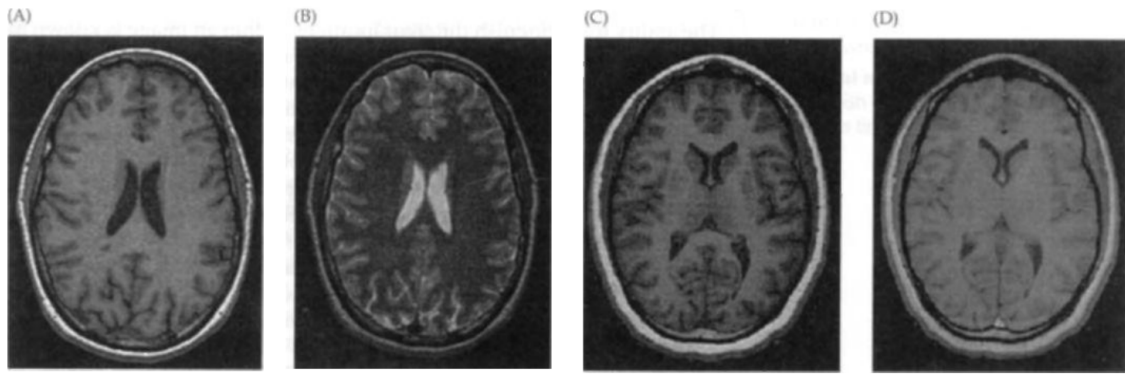


Figura 2.4: Contraste y contraste/ruido en imágenes de RM. En (A) y (B) se muestran imágenes sensibles a dos tipos de contraste diferentes. (A) Una imagen sensible al contraste T_1 , mientras que (B) es una imagen sensible al contraste T_2 . Tenga en cuenta que, aunque gran parte de la misma estructura cerebral está presente en ambas imágenes, las intensidades relativas de los diferentes tipos de tejidos son muy diferentes. En (C) y (D) se muestran dos imágenes con el mismo tipo de contraste pero diferentes relaciones de contraste a ruido. (C) Se puede ver una imagen con un contraste muy alto con respecto al ruido y detalles significativos en la imagen. (D) Una imagen con menor contraste con el ruido y algunas distinciones como el límite entre la materia gris y blanca son más difíciles de identificar. (Huettel, 2004 [1]).

Para mapear la función cerebral, los investigadores deben crear imágenes que distingan entre las áreas activas y no activas del cerebro (Figura 2.5). Estas imágenes se basan en el contraste funcional. En los estudios de PET, el contraste funcional se basa en el número de partículas de desintegración radiactiva emitidas. Para que los investigadores digan que un área del cerebro es más activa que otra, debe haber una diferencia estadísticamente significativa en el número de partículas emitidas entre esas regiones. En los estudios de resonancia magnética, el contraste funcional generalmente se basa en la cantidad total de hemoglobina desoxigenada en la sangre y si una región se clasifica como activa o inactiva depende de la magnitud del cambio en la desoxigenación hemoglobina. Hacemos hincapié en que el contraste con el ruido, ya sea anatómico o funcional, depende tanto de la cantidad de cambio de señal como de la variabilidad del cambio de señal. Una imagen puede tener un alto contraste con el ruido a pesar de las pequeñas diferencias de intensidad absoluta si hay muy poca variabilidad con cada propiedad que se mide.

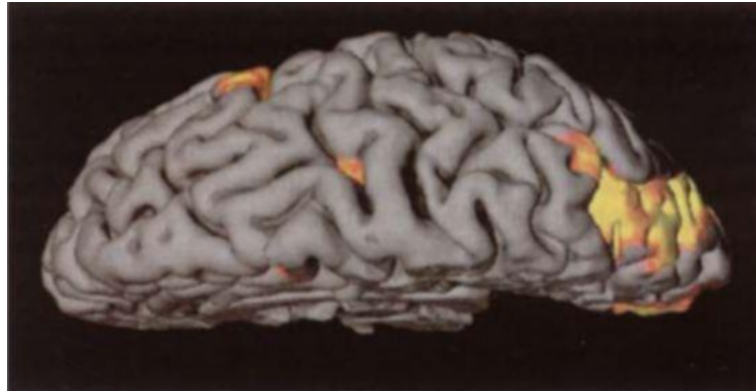


Figura 2.5: Un mapa funcional del cerebro. Esta imagen muestra una reconstrucción del hemisferio derecho del cerebro con áreas de actividad estadísticamente significativa indicadas en color. La tarea experimental implicó una búsqueda visual y, por lo tanto, las áreas de los lóbulos occipital y parietal (a la derecha) son muy activas. Se utilizó una imagen anatómica de alta resolución para crear la superficie cortical reconstruida y se llevaron a cabo una serie de análisis funcionales para identificar qué partes del cerebro estaban activas. (Huettel, 2004 [1]).

La capacidad de distinguir diferentes ubicaciones dentro de una imagen se conoce como resolución espacial. Dado que todas las imágenes de RM muestran el cerebro en tres dimensiones, las unidades de muestreo básicas de MRI se conocen como vóxeles o elementos de volumen. A medida que disminuye el tamaño del vóxel, mejora la capacidad de identificar la estructura fina en una imagen del cerebro (Figura 2.6).

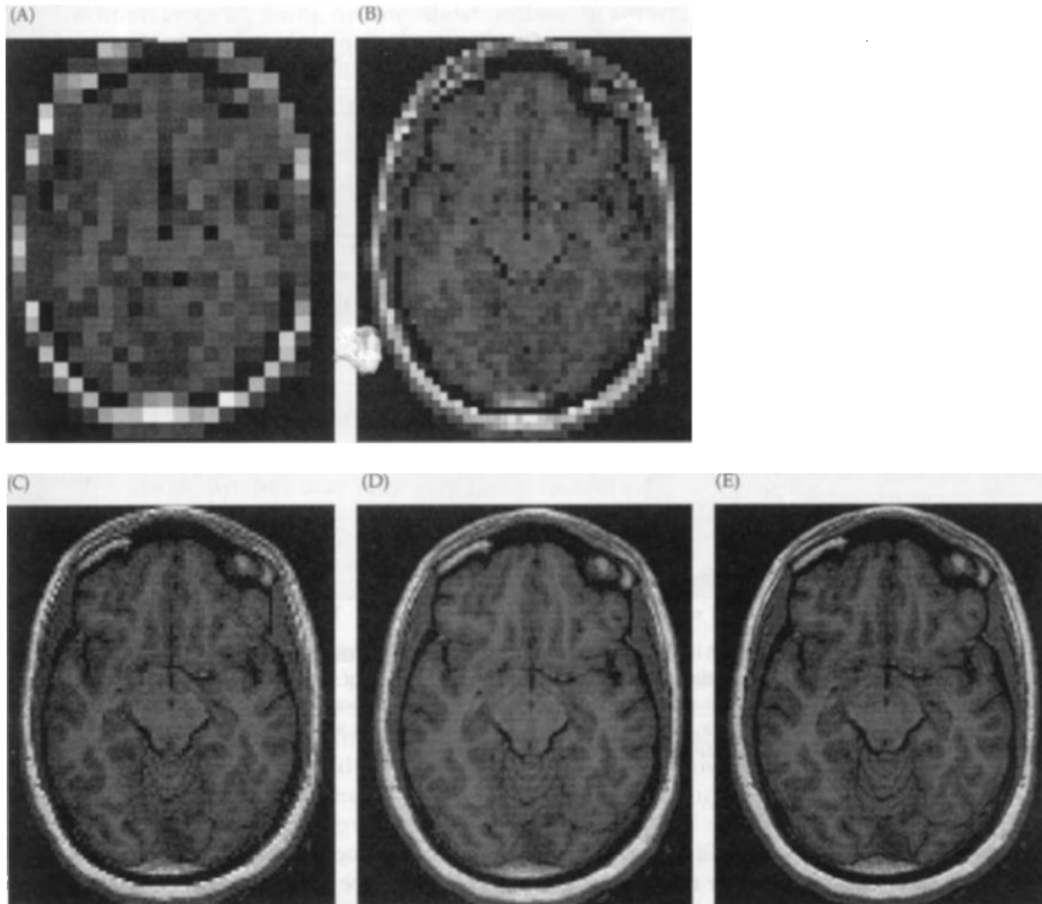


Figura 2.6: El cerebro humano en diferentes resoluciones espaciales. La resolución espacial se refiere a la capacidad de resolver pequeñas diferencias en una imagen. En general, podemos definir la resolución espacial en función del tamaño de los elementos utilizados para construir la imagen. Las imágenes que se muestran aquí presentan el mismo cerebro muestreado en cinco tamaños de elementos diferentes: (A) 8 mm, (B) 4 mm, (C) 2 mm, (D) 1,5 mm y (E) 1 mm. Tenga en cuenta que la estructura gris-blanca está bien representada en las últimas tres imágenes, que muestran una resolución de más del doble del espesor típico de materia gris de 5 mm. (Huettel, 2004 [1]).

En principio, el tamaño del vóxel en MRI puede hacerse arbitrariamente pequeño; las imágenes de alta resolución espacial de cerebros de roedores pueden tener vóxeles de menos de 0.05 mm en un lado. Pero la señal total recuperada de un vóxel es proporcional a su tamaño, y los vóxeles que son demasiado pequeños pueden tener una señal insuficiente para crear imágenes de alta calidad. En la resonancia magnética estructural del cerebro humano, los vóxeles son a menudo de aproximadamente 1 a 2 mm en cada dimensión, mientras que

en la resonancia magnética funcional, los vóxeles son típicamente de aproximadamente 3 a 5 mm de lado. Aunque las imágenes de resonancia magnética estructural se consideran representaciones estáticas del cerebro, la resonancia magnética funcional es inherentemente dinámica, ya que mide los cambios en la actividad cerebral con el tiempo. La velocidad a la que una técnica adquiere imágenes, o su frecuencia de muestreo, determina su resolución temporal. En todos los estudios de fMRI, la frecuencia de muestreo varía de unos pocos cientos de milisegundos a unos segundos, lo que es mucho más rápido que los estudios anteriores de PET que integraron la actividad cerebral en intervalos de aproximadamente un minuto o incluso más. La regla fundamental para la resolución temporal es que una señal debe muestrearse el doble de frecuencia que el cambio más rápido presente en la señal. Este límite es conocido como la frecuencia de Nyquist. Sin embargo, la frecuencia teórica de Nyquist no es el único límite en la resolución temporal. Nuestra capacidad para determinar el momento de la actividad funcional en el cerebro también está limitada por la lentitud de los cambios fisiológicos que buscamos medir. La mayoría de los estudios de fMRI miden los cambios en la oxigenación de la sangre, que se resuelven en un período de unos pocos segundos a unas pocas decenas de segundos. Incluso si tomamos muestras del cerebro muy rápidamente, los cambios hemodinámicos pueden ocurrir muy lentamente para que podamos hacer inferencias sobre una actividad neuronal más rápida.

2.2. BOLD fMRI

Casi todos los estudios de fMRI se basan en una medida endógena conocida como contraste dependiente del nivel de oxigenación de la sangre (por sus siglas en inglés *blood-oxygenation-level dependent*, BOLD). La idea de utilizar las propiedades de la sangre como índices de las funciones cerebrales tiene más de un siglo de antigüedad. La investigación preliminar demostró que la hemoglobina desoxigenada es paramagnética, mientras que la hemoglobina oxigenada es diamagnética. Estudios posteriores a principios de la década de 1980 revelaron que las diferencias resultantes en la susceptibilidad magnética podían medirse mediante resonancia magnética. Estos resultados, junto con la mayor prevalencia de los escáneres de resonancia magnética y el desarrollo de secuencias de pulso de alta velocidad, prepararon el escenario para el crecimiento de la resonancia magnética a principios de la década de 1990. Ogawa y sus colegas realizaron importantes estudios que demuestran la viabilidad del contraste BOLD utilizando modelos de probeta y animales. Descubrieron que los cambios en la oxigenación de la sangre podrían visualizarse usando imágenes pon-

deradas en T^* . Los primeros estudios en humanos de fMRI BOLD investigaron las propiedades básicas de las cortezas visuales y motoras y se publicaron en 1992. Al mismo tiempo, los científicos investigaron el uso de agentes de contraste exógenos. Si bien los agentes de contraste pueden mejorar la señal a ruido en los estudios funcionales, su invasividad los ha hecho menos populares que BOLD. La respuesta BOLD a la actividad neuronal breve, o la respuesta hemodinámica, consiste en un retraso de inicio corto, un aumento a un pico después de unos segundos, un retorno a la línea de base y un subimpulso prolongado. Algunos investigadores informan la presencia de una disminución inicial en la señal BOLD debido a la extracción inicial de oxígeno antes de los aumentos en el flujo sanguíneo, pero este efecto no siempre se ve.

2.3. Propiedades espaciales y temporales de fMRI

La resonancia magnética funcional se ha convertido en una técnica dominante de neuroimagen en gran parte debido a sus propiedades espaciales y temporales. La resolución espacial de un estudio fMRI determina nuestra capacidad para separar regiones cerebrales adyacentes con diferentes propiedades funcionales. Un factor clave para la resolución espacial es el tamaño del vóxel, que generalmente es de aproximadamente 3 a 5mm para los estudios de cerebro completo, pero puede ser inferior a 1 mm para los estudios dirigidos a una sola región del cerebro. Sin embargo, usar vóxeles muy pequeños tiene desventajas, notablemente disminuye la señal de RM y aumenta el tiempo de adquisición de imágenes. Dado que la respuesta hemodinámica medida por fMRI depende del aumento del flujo sanguíneo, el efecto BOLD se puede medir en el drenaje de venas que están distantes del sitio de actividad. La resolución espacial efectiva puede demostrarse eliminando estos efectos de grandes vasos. La resolución temporal de la resonancia magnética se refiere a la capacidad de estimar el momento de la actividad neuronal a partir de los cambios hemodinámicos medidos. El parámetro clave de la secuencia del pulso para la resolución temporal es el tiempo de repetición (TR), que generalmente es de 1 a 3s. Dependiendo del diseño experimental, la disminución de TR por debajo de este rango puede tener poco efecto sobre la potencia experimental. Si bien el momento absoluto de la actividad neuronal es difícil de determinar usando fMRI, el tiempo relativo de actividad entre diferentes estímulos o diferentes regiones del cerebro se puede determinar en unos pocos cientos de milisegundos. La no linealidad de la respuesta hemodinámica en la resonancia magnética funcional reflejan la dinámica

temporal de la actividad en una ubicación individual simple. Si la misma región del cerebro se vuelve activa dos veces en una sucesión rápida, la respuesta hemodinámica al segundo evento se reduce en amplitud en comparación con la provocada por un solo evento. Este período refractario dura aproximadamente 6 segundos, con efectos más grandes vistos en duraciones menores de aproximadamente 2 segundos. Si bien los efectos refractarios presentan un desafío de análisis para la mayoría de los estudios, algunos investigadores han aprovechado estos efectos para estudiar la adaptación funcional dentro de una región cerebral.

2.4. Señal y ruido en fMRI

La capacidad de detectar la variabilidad o señal relacionada con la tarea, dentro de la variabilidad no relacionada con la tarea, o el ruido, es crítica para fMRI. Los estudios de estado de reposo pueden ofrecer una mejor relación señal/ruido que los enfoques basados en tareas. Para demostrar este principio, las modulaciones BOLD grabadas de la corteza somato motora se observaron durante una tarea simple en la que se pidió a los sujetos que presionaran un botón con la mano derecha (Figura 2.7) (Fox,2006b [2]). En este caso, el sujeto presionó el botón solo una vez durante la sesión de escaneo. Examinando el trazado de la corteza somatomotora izquierda solo (Figura 2.7 A), es imposible identificar cuándo durante la sesión se produjo la pulsación del botón. La señal, o la modulación relacionada con la tarea, es muy pequeña en relación con la enorme cantidad de ruido en curso. Incluso si uno se enfoca solo en el tiempo en que se presiona el botón, cuando la modulación BOLD relacionada con la tarea es máxima, la modulación relacionada con la tarea representa solo el 20% de la varianza BOLD total (Fox, 2006b, 2007b [2, 23]). Esto significa que durante una sesión de tarea estándar de fMRI, más del 80% de la modulación BOLD puede descartarse como ruido. Esta es la razón por la que los estudios BOLD relacionados con tareas requieren una gran cantidad de ensayos y promedios extensos para obtener un mapa de señal o activación, y esto puede ser parte de la razón por la que la resonancia magnética funcional basada solo en tareas ha encontrado una aplicación limitada en el ámbito clínico (Fox,2010 [24]).

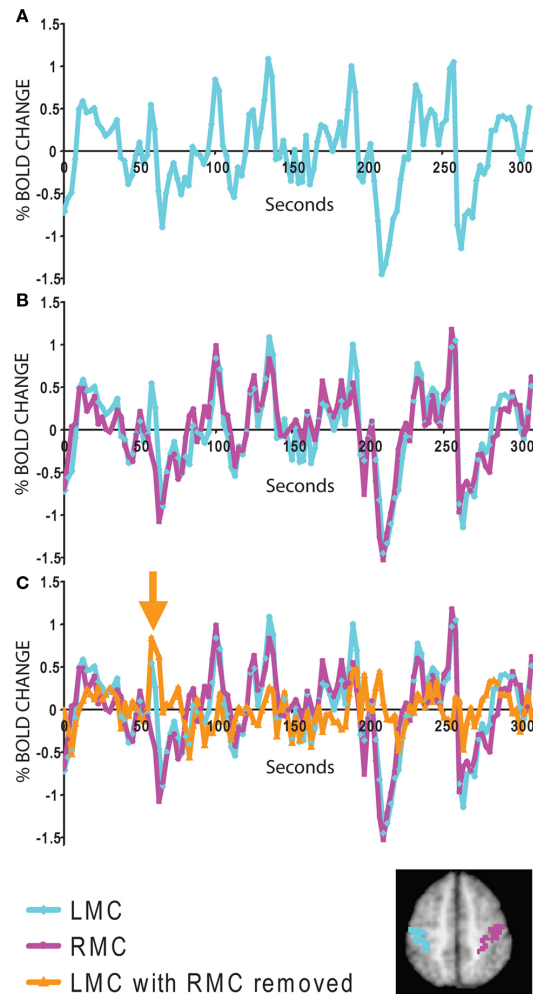


Figura 2.7: Características de señal a ruido de la actividad espontánea y provocada por la tarea. (A) Curso de tiempo de resonancia magnética funcional desde la corteza somato motora izquierda (LMC) durante una sola carrera cuando el sujeto presionó el botón una vez con la mano derecha. Debido a la mala señal al ruido, es imposible identificar la actividad relacionada con la tarea. (B) La comparación de la LMC con la corteza somato motora derecha (RMC) muestra que gran parte del ruido es una actividad espontánea en curso correlacionada dentro del sistema somatomotor. (C) Después de restar el RMC del LMC, la modulación relacionada con la tarea de la presión del botón individual es evidente (flecha naranja). Las regiones de interés LMC y RMC se muestran para su comodidad en el mapa insertado. (Fox, 2006b [2]).

Una observación crítica que forma la base de las imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo fue el hallazgo de que gran parte de este “ruido” que es tan problemático para los estudios basados en tareas son en realidad fluctuaciones espontáneas en curso que están correlacionadas dentro de distintas redes corticales. Esto se hace evidente en el ejemplo de pulsación de

botón cuando se agrega el trazado de la corteza somatomotora derecha, que sólo participa mínimamente en la tarea del diestro, al trazado ya mostrado para la corteza somatomotora izquierda (Figura 2.7 B). Gran parte del “ruido” en la corteza somatomotora izquierda también está presente en la derecha. Es importante señalar que esta varianza compartida es específica del sistema somatomotor y puede estar directamente relacionada con la variabilidad en la función motora (Fox, 2006b, 2007b [2, 23]). Incluso si uno se enfoca solo en la época de presionar los botones, la actividad espontánea en curso puede representar alrededor del 60 % del “ruido” BOLD (Fox, 2006b, 2007b [2, 23]). De hecho, se puede restar la actividad espontánea en curso de la corteza somatomotora izquierda y la respuesta al presionar un solo botón se hace evidente (Figura 2.7 C).

2.5. Preprocesamiento de datos fMRI

Los procedimientos de preprocesamiento miden y / o eliminan la variabilidad no deseada en los datos de fMRI para mejorar los análisis experimentales. Las pruebas regulares de garantía de calidad son importantes para prevenir y diagnosticar problemas de datos. Al evaluar la SNR sin procesar, verificar los problemas comunes de adquisición de imágenes y examinar las distorsiones en las imágenes, los investigadores pueden asegurarse de que un problema de hardware o software con el escáner se pueda identificar y corregir rápidamente. Los pasos iniciales de preprocesamiento temporal y espacial corrigen la variabilidad tanto en el tiempo de adquisición de corte como en la posición espacial de los vóxeles. La causa más insidiosa de error espacial es el movimiento de la cabeza, que si no se corrige puede introducir artefactos severos en los análisis. La prevención del movimiento de la cabeza generalmente se basa en la combinación de dispositivos restrictivos, como barras de mordedura o máscaras, y el entrenamiento del sujeto. Los errores espaciales resultantes de la falta de homogeneidad en el campo magnético estático o la bobina de radiofrecuencia se pueden corregir mediante el mapeo o la estimación del campo de distorsión resultante. Para mejorar la localización espacial de la actividad, las imágenes pueden transformarse tanto por corrección funcional-estructural como por normalización. El corrección de fMRI combina los datos funcionales con imágenes estructurales de mayor resolución, lo que permite una mejor localización anatómica de la actividad en un sujeto. La normalización matemáticamente deforma los cerebros de los sujetos a un marco estereotáxico estándar, lo que permite una mejor comparación entre individuos en un estudio, así como el informe de datos en coordenadas comunes para la comparación entre estudios. La resolución funcional se puede mejorar mediante el uso juicioso del filtrado temporal y

espacial. El filtrado temporal puede eliminar componentes de ruido selectivos, como los introducidos por procesos fisiológicos, y puede corregir el escáner de baja frecuencia. El filtrado espacial puede aumentar la SNR funcional, reducir el ruido aparente y aumentar la validez de las comparaciones entre sujetos. Sin embargo, los filtros aplicados incorrectamente pueden reducir significativamente la calidad de los datos.

Un paso de preprocesamiento común reduce explícitamente la resolución espacial al suavizar los datos de fMRI utilizando un filtro gaussiano tridimensional de varios vóxeles de ancho. Los parámetros de suavizado típicos pueden aumentar el tamaño efectivo de vóxel a 6 x 6 x 6 mm o más. Tenga en cuenta que dicho vóxel contiene más de 3 veces el volumen de un vóxel de 4 mm en un lado y 27 veces el volumen de un vóxel de 2 mm en un lado. Si bien el suavizado puede reducir la resolución espacial, puede mejorar la validez de las pruebas estadísticas y las comparaciones entre sujetos. Otros pasos de análisis también reducen la resolución espacial, aunque no tan obviamente como el suavizado espacial. Una comparación entre sujetos reducirá la resolución espacial, ya que los sujetos diferirán en su estructura anatómica. Además, los algoritmos para transformar sujetos en un espacio estereotáxico común, un proceso conocido como normalización, reducen aún más la resolución espacial debido a la dificultad para hacer coincidir la anatomía de una persona con una plantilla estereotáxica.

2.6. Red neuronal por defecto (DMN Default Mode Network)

Hans Berger descubrió en 1929, que el cerebro estaba constantemente activo incluso durante el sueño, cuando registró el primer electroencefalograma. De alguna manera, este hecho fue minimizado por los investigadores de fMRI que consideraron que el cerebro estaba completamente en reposo durante la condición de control cuando los participantes yacían en silencio en una máquina de fMRI con los ojos cerrados o los ojos abiertos fijos en una cruz. Las imágenes tomadas en estas condiciones se consideraron solo ruido. La condición experimental activa implicaba típicamente la presentación de un estímulo; participación en una tarea cognitiva. Solo entonces se esperaba que el cerebro se activará. Hay dos enfoques principales para analizar los datos resultantes. El enfoque clásico consiste en restar la imagen de control de la imagen experimental para ver qué redes cerebrales fueron activadas, encendidas, por el estímulo o la

tarea. Este enfoque asume que todas las redes cerebrales superiores están tranquilas a menos que se estimulen externamente. No se cree que se produzca ningún procesamiento inconsciente. Actividad en estructuras cerebrales inferiores responsables de funciones autónomas como la respiración, la frecuencia cardíaca, la temperatura corporal, la presión arterial y otras funciones autónomas se consideran ruido que se mide durante la condición de control. En resumen, este enfoque asume una perspectiva de reflejo pavloviano donde el cerebro es pasivo hasta que se estimula externamente. Esta sigue siendo la perspectiva de investigación de la ciencia cognitiva dominante (Tryon, 2014 [25]).

La red neuronal por defecto (DMN) fue descubierta por Raichle en el 2001 [26]. Fue descubierto invirtiendo el procedimiento de resta de datos. La imagen experimental se restó de la imagen de control para ver qué redes cerebrales se desactivaron, se apagaron, cuando el cerebro atiende a un estímulo externo. Este segundo enfoque se basa en la perspectiva inversa de que el cerebro siempre está muy ocupado haciendo lo suyo mientras se encuentra en el llamado estado de ‘repose’, y se interrumpe cuando necesita atender un estímulo externo o realizar una tarea en particular. Estas redes neuronales interactivas constituyen la red de modo predeterminado (DMN). Más del 90 % de la energía consumida por el cerebro se utiliza para apoyar la DMN (Raichle y Snyder, 2007 [27]). El DMN continúa activo durante el sueño. La actividad de DMN persiste incluso durante la anestesia ligera (Raichle, 2009 [28]). La evidencia de apoyo para el DMN ahora se ha replicado suficientemente bien como para que sea un hecho de neurociencia.

Más concretamente podemos decir [29] que la red neuronal por defecto es una red funcional prominente, caracterizada por una importante actividad intrínseca de un conjunto de regiones cerebrales que están activas cuando el individuo mantiene actividad de vagabundeo mental, y disminuyen su actividad cuando el individuo ejerce actividades perceptivas o motoras.

2.6.1. Anatomía de la red neuronal por defecto

Originalmente se estableció la anatomía de la DMN por los aumentos de activación durante tareas pasivas comparadas con un amplio rango de tareas activas. Aproximaciones más recientes han identificado este sistema vía correlación de actividad intrínseca en distintas áreas cerebrales. Las áreas corticales implicadas en la red por defecto incluyen áreas de asociación y no involucran áreas motoras o sensoriales. Incluyen la corteza prefrontal medial (MPFC), corteza

cingulada anterior, precuneus, cíngulo posterior, corteza parietal lateral (giro supramarginal y angular) y lóbulo temporal lateral. Las regiones dentro de esta red convergen en la corteza cingulada posterior extendiéndose al precuneus que está conectado fuertemente con el hipocampo (Vergara, 2013 [29]).

3

Estado del arte

En este capítulo veremos que el problema de realizar una parcelación cerebral no es una tarea fácil de realizar, que se ha tratado de atacar con diferentes técnicas, veremos que se han intentado técnicas de agrupación supervisadas y no supervisadas, su efectividad y diversidad de resultados con datos de pacientes reales.

3.1. Un enfoque de agrupamiento supervisado para la inferencia de estados cerebrales basada en fMRI

En el artículo “A supervised clustering approach for fMRI-based inference of brain states” de Vincent Michel (2011)[3], se propone un método que combina señales de muchas regiones del cerebro observadas en imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) para predecir el comportamiento del sujeto durante una sesión de exploración. Tales predicciones sufren de la gran cantidad de regiones cerebrales muestreadas en una cuadrícula de vóxeles en un conjunto de datos estándar de fMRI: la maldición de la dimensionalidad. Por tanto, es necesaria la reducción de la dimensionalidad, pero a menudo se realiza mediante un procedimiento de selección de características univariantes, que no maneja ni la estructura espacial de las imágenes ni la naturaleza multivariada de la señal. Al introducir un agrupamiento jerárquico del volumen cerebral que incorpora restricciones de conectividad, se reduce el alcance de las posibles configuraciones espaciales a un solo árbol de regiones anidadas adaptadas a la señal. Luego, el árbol se poda en un entorno supervisado, de ahí el nombre de agrupamiento supervisado, para extraer una parcela (división del volumen) de manera que los promedios de señales basados en parcelas predigan mejor la información del objetivo. De este modo, la reducción de la dimensionalidad se logra mediante la aglomeración de características, y las características construidas ahora proporcionan una representación de múltiples escalas de la señal. Las comparaciones con métodos de referencia tanto en datos simulados como reales muestran que el enfoque propuesto en el trabajo de Vincent Michel[3], produce una mayor

precisión de predicción que los enfoques estándar basado en vóxeles. Además, el método infiere una ponderación explícita de las regiones involucradas en la tarea de regresión o clasificación.

3.1.1. Métodos

Modelo lineal predictivo

Introducimos el siguiente modelo lineal predictivo para la configuración de regresión:

$$y = Xw + b \tag{3.1}$$

donde $y \in \mathbb{R}^n$ representa la variable de comportamiento y (w, b) son los parámetros que se estimarán en un conjunto de entrenamiento que comprende n muestras. Un vector $w \in \mathbb{R}^p$ puede verse como una imagen; p es el número de características (o vóxeles) y $b \in \mathbb{R}$ se llama intersección (o sesgo). La matriz $X \in \mathbb{R}^{n \times p}$ es la matriz de diseño. Cada fila es una muestra p -dimensional, es decir, un mapa de activación relacionado con la observación. En el caso de la clasificación con un modelo lineal, tenemos:

$$y = \text{sign}(Xw + b) \tag{3.2}$$

donde $y \in \{-1, 1\}^n$ y “sign” denota la función de signo. El uso de la intersección es fundamental en la práctica ya que permite desviar el hiperplano separador de 0. Sin embargo, en aras de la simplicidad en la presentación del método, de ahora en adelante se considerará b como un coeficiente agregado en el vector w . Esto se hace concatenando una columna llena con 1 a la matriz X . Observamos X^j la señal en el j -ésimo vóxel (característica) v^j .

Parcelaciones

Se define una parcela P como un grupo de vóxeles conectados, siendo una parcelación P una partición de todo el conjunto de entidades en un conjunto de parcelas:

$$\forall j \in [1, \dots, p], \exists k \in [1, \dots, \delta] : v^j \in P^k \tag{3.3}$$

tal que

$$\forall (k, k') \in [1, \dots, \delta]^2 \text{ s.t. } k \neq k', P^k \cap P^{k'} = \emptyset \quad (3.4)$$

donde δ es el número de parcelas y P^k la parcela k . La señal basada en parcela X_p es la señal promedio de todos los vóxeles dentro de cada parcela (se pueden considerar otras representaciones, por ejemplo, valores medianos de cada parcela), y la k -ésima fila de X_p se indica X_p^k :

$$\mathbf{X}_p^k = \frac{\sum_{j|v^j \in P^k} \mathbf{X}^j}{p_k} \quad (3.5)$$

donde p_k es el número de vóxeles en la parcela P^k .

Regresión de la cresta bayesiana

La regresión de la cresta bayesiana (*Bayesian Ridge Regression*, BRR), es el modelo lineal predictivo utilizado para esta sección. BRR se basa en la siguiente suposición gaussiana:

$$p(\mathbf{y} | \mathbf{X}_p, \mathbf{w}, \alpha) = \prod_{i=1}^{i=N} \mathcal{N}(y_i | \mathbf{X}_p \mathbf{w}, \alpha^{-1}) \quad (3.6)$$

Suponemos que el ruido ε es gaussiano con precisión α (inversa de la varianza), es decir, $p(\varepsilon | \alpha) = \mathcal{N}(0, \alpha^{-1} \mathbf{I}_n)$. Para fines de regularización, es decir, al restringir los valores de los pesos para que sean pequeños, se puede agregar a priori gaussiano sobre w , es decir, $p(\mathbf{w} | \lambda) = \mathcal{N}(\mathbf{w} | 0, \lambda^{-1} \mathbf{I}_p)$, que conduce a:

$$p(\mathbf{w} | \mathbf{X}_p, \mathbf{y}, \alpha, \lambda) \propto \mathcal{N}(\mathbf{w} | \mu, \Sigma) \quad (3.7)$$

donde:

$$\begin{cases} \mu = \alpha \Sigma \mathbf{X}_p^T \mathbf{y} \\ \Sigma = (\lambda \mathbf{I}_p + \alpha \mathbf{X}_p^T \mathbf{X}_p)^{-1} \end{cases} \quad (3.8)$$

Para tener un marco bayesiano completo y evitar soluciones degeneradas,

se pueden agregar los a priori Gamma clásicos en $\alpha \sim \Gamma(\alpha; \alpha_1, \alpha_2)$ y $\lambda \sim \Gamma(\lambda; \lambda_1, \lambda_2)$:

$$\Gamma(x; x_1, x_2) = x_2^{x_1} x^{x_1-1} \frac{\exp^{-xx_2}}{\Gamma(x_1)} \quad (3.9)$$

y la actualización de los parámetros como:

$$\begin{cases} \hat{\lambda} = \frac{\gamma + 2\lambda_1}{\mu^T \mu + 2\lambda_2} \\ \hat{\alpha} = \frac{n - \gamma + 2\alpha_1}{\sum_{i=1}^{i=n} (y_i - \mathbf{X}_{p,i} \mu)^2 + 2\alpha_2} \end{cases} \quad (3.10)$$

donde $\gamma = \sum_{i=1}^{i=p} \frac{\alpha s_i}{\lambda + \alpha s_i}$, y s_i son los valores propios de $X_p^T X_p$. En los experimentos detallados en esta sección, se eligieron $\lambda_1 = \lambda_2 = \alpha_1 = \alpha_2 = 10^{-6}$, es decir, a priori débilmente informativos.

BRR se resuelve mediante un algoritmo iterativo que maximiza la verosimilitud logarítmica; comenzando con $\alpha = \frac{1}{\text{var}(y^t)}$ y $\lambda = 1$, se evalúa iterativamente μ y Σ usando la Ec. 3.8, y se usaron estos valores para estimar γ , $\hat{\lambda}$ y $\hat{\alpha}$ usando la Ec.3.10. La convergencia del algoritmo se supervisa mediante las actualizaciones de \mathbf{w} , y el algoritmo se detiene si $\|\mathbf{w}_{s+1} - \mathbf{w}_s\|^1 < 10^{-3}$, donde \mathbf{w}_s y \mathbf{w}_{s+1} son los valores de \mathbf{w} en dos pasos consecutivos.

3.1.1.1. Agrupación supervisado

En esta sección, se detalla la denominada agrupación supervisada, que aborda las limitaciones de los enfoques de aglomeración de características no supervisadas. El diagrama de flujo del enfoque propuesto por Vincent Michel, en 2011 [3] se muestra en la Fig.3.1.

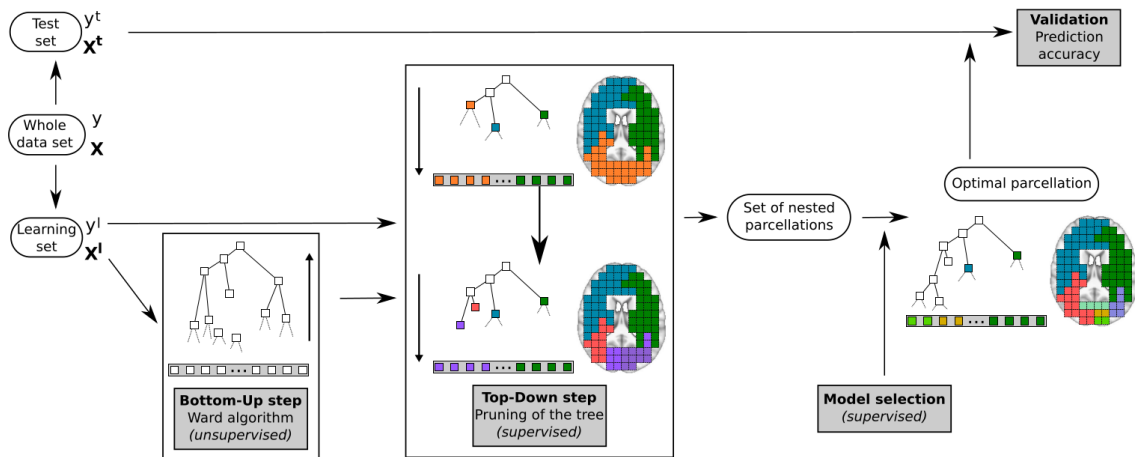


Figura 3.1: Diagrama de flujo del enfoque de agrupamiento supervisado. Paso de abajo hacia arriba (agrupación de Ward) - paso 3.1.1.1.1: el árbol T se construye desde las hojas (los vóxeles en el cuadro gris) hasta la raíz única (es decir, el volumen cerebral completo), siguiendo las limitaciones de conectividad espacial. Paso de arriba hacia abajo (poda del árbol) - paso 3.1.1.1.2: el árbol de Ward se corta de forma recursiva en subárboles más pequeños, cada uno correspondiente a una parcela, para maximizar la precisión de la predicción ζ . Selección del modelo - paso 3.1.1.1.3: dado el conjunto de parcelaciones anidadas obtenidas por el paso de poda, seleccionamos el subárbol óptimo \hat{T} , es decir, el que arroja el valor óptimo para ζ . (Vincent, 2011 [3]).

Primero, se construye una subdivisión jerárquica del dominio de búsqueda utilizando el algoritmo de agrupamiento jerárquico de Ward [30]. Los conjuntos de parcelas anidadas resultantes construidos a partir de los datos funcionales son isomorfos a un árbol. Por construcción, existe un mapeo uno a uno entre los cortes de este árbol y las parcelaciones del dominio. Dada una parcela, la señal se puede representar mediante promedios basados en parcelas, lo que proporciona una representación de baja dimensión de los datos (es decir, aglomeración de características). El método presentado es un enfoque ávido que optimiza el corte para maximizar la precisión de la predicción basada en los promedios basados en parcelas. Al hacerlo, se estima una parcela del dominio en un entorno de aprendizaje supervisado, de ahí el nombre agrupación supervisada.

3.1.1.1.1. Paso ascendente: agrupación jerárquica

Como primer paso, se ignora la información destino, es decir, la variable de comportamiento que se va a predecir, y se utiliza un agrupamiento aglomerati-

vo jerárquico. Se agregan restricciones de conectividad a este algoritmo (solo los grupos adyacentes se pueden fusionar) para que solo se creen agrupaciones conectadas espacialmente, es decir, parcelas. Este enfoque crea una jerarquía de parcelas representadas como un árbol T (o dendrograma) [31]. Como los conjuntos de parcelas anidadas resultantes son isomorfos al árbol T, se identifica cualquier árbol cortado con una parcela dada del dominio. La raíz del árbol es la parcela única que reúne todos los vóxeles, siendo las hojas las parcelas con un solo vóxel. Cualquier corte del árbol en subárboles δ corresponde a una parcela única $P \delta$, a través de la cual los datos pueden reducirse a promedios basados en parcelas δ . Entre los diferentes agrupamientos aglomerativos jerárquicos, se utiliza el enfoque de minimización de varianza del algoritmo de Ward [30] para garantizar que los promedios basados en parcelas proporcionen una representación justa de la señal dentro de cada parcela. En cada paso, se fusionan las dos parcelas para que la parcela resultante minimice la suma de diferencias cuadradas dentro de todas las parcelas (criterio de inercia).

3.1.1.1.2. Paso de arriba hacia abajo: poda del árbol T

Debido a que la subdivisión jerárquica del volumen cerebral (por inclusiones sucesivas) se identifica naturalmente como un árbol T, elegir una parcela adaptada al problema de predicción significa optimizar un corte del árbol. Cada subárbol creado por el corte representa una región cuya señal promedio se utiliza para la predicción. Como actualmente no se dispone de una solución óptima para resolver este problema, consideraron dos enfoques para realizar dicho corte (ver 3.2).

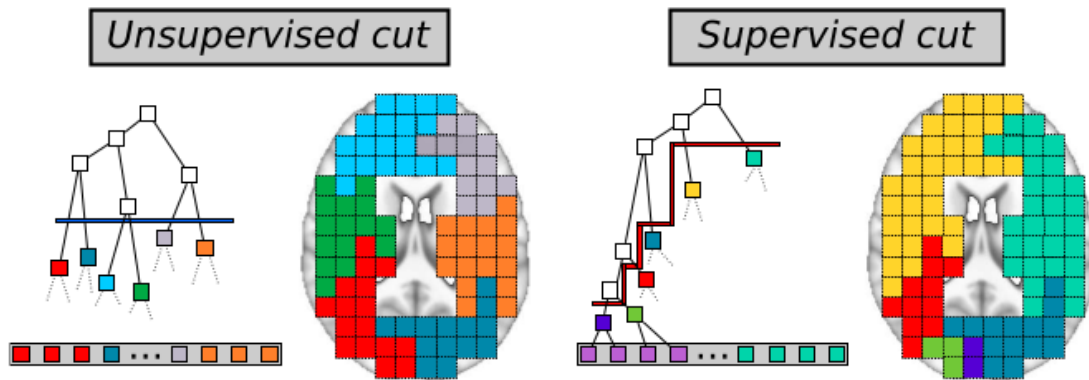


Figura 3.2: Paso de arriba hacia abajo (poda del árbol) - paso 3.1.1.1.2. En el enfoque de corte sin supervisión, (izquierda) el árbol de Ward se divide en 6 parcelas a través de un corte horizontal (azul). En el enfoque de corte supervisado (derecha), al elegir el mejor corte (rojo) del árbol dada una función de puntuación ζ_e , nos enfocamos en algunas regiones específicas del árbol que son más informativas. (Vincent, 2011 [3]).

Para tener Δ parcelas, estos dos métodos comienzan desde la raíz del árbol T (una parcela única para todo el cerebro) y refinan iterativamente la parcelación:

- La primera solución consiste en utilizar el criterio de inercia del algoritmo de Ward: el corte consiste en una subdivisión del árbol de Ward en sus Δ ramas principales. Como esto no toma en cuenta la información objetivo, se denomina corte no supervisado (UC).
- La segunda solución consiste en inicializar el corte en el nivel más alto de la jerarquía y luego encontrar sucesivamente el nuevo corte de subárbol que maximiza una puntuación de predicción ζ , mientras se usa una predicción de función F (por ejemplo, máquina de vectores de soporte [32]) instanciada con los promedios de señales basadas en parcelas en el paso actual. Como es un enfoque codicioso, los cortes sucesivos crean iterativamente una parcela más fina del volumen de búsqueda, dando como resultado el conjunto de parcelaciones P_1, \dots, P_Δ . Más específicamente, una parcela se divide en cada paso, donde la elección de la división está determinada por el problema de predicción. Después de δ pasos de exploración, el cerebro se divide en parcelas $\delta + 1$.

3.1.1.1.3. Paso de selección del modelo: subárbol óptimo \hat{T}

En ambos casos, se produce un conjunto de parcelaciones anidadas, y aún debe elegirse el modelo óptimo entre los cortes disponibles. Se selecciona el subárbol \hat{T} que arroja la puntuación de predicción óptima $\hat{\zeta}$. La parcelación óptima correspondiente se utiliza luego para crear parcelas tanto en conjuntos de entrenamiento como de prueba. Por lo tanto, se entrena y se prueba una función de predicción en estos dos conjuntos de parcelas para calcular la precisión de predicción del marco.

3.1.2. Experimentos y resultados con datos reales

3.1.2.1. Detalles sobre datos reales

Se aplicaron los diferentes métodos para analizar diez sujetos de un conjunto de datos de resonancia magnética funcional relacionado con el estudio de la representación visual de objetos en el cerebro (ver [33] para más detalles). Durante el experimento, diez voluntarios sanos vieron objetos de dos categorías (cada una de las dos categorías se usa en la mitad de los sujetos) con cuatro ejemplos diferentes en cada categoría. Cada ejemplar se presentó en tres tamaños diferentes (produciendo 12 condiciones experimentales diferentes por sujeto). Cada estímulo se presentó cuatro veces en cada una de las seis sesiones. Se realizó un promedio de los datos de las cuatro repeticiones, lo que resultó en un total de $n = 72$ imágenes por sujeto (una imagen de cada estímulo por sesión). Las imágenes funcionales se adquirieron en un sistema de RM 3-T con bobina de cabeza de ocho canales (Siemens Trio, Erlangen, Alemania) como volúmenes de imagen eco-planar (EPI) ponderados en T2*. Se obtuvieron veinte cortes transversales con un tiempo de repetición de 2 s (tiempo de eco, 30 ms; ángulo de volteo, 70° ; vóxeles de $2 \times 2 \times 2$ mm; espacio de 0,5 mm). El realineamiento, la normalización a la plantilla MNI¹ y el ajuste del modelo lineal general (GLM²) se realizaron con el software SPM5 1. En el GLM, el curso temporal de cada uno de los 12 estímulos convolucionados con una función de respuesta hemodinámica estándar se modeló por separado, al tiempo que se tuvo en cuenta la autocorrelación en serie con un modelo AR (1) y se eliminaron los términos de deriva de baja frecuencia con un filtro de paso alto con un corte de

¹MNI, es una plantilla de un cerebro estándar creada mediante el uso de una gran serie de imágenes por resonancia magnética en sujetos control normal.

²El modelo lineal general (GLM) es un método estadístico utilizado en los análisis morfométricos del cerebro debido a su capacidad para incorporar una multitud de efectos.

128 segundos. En esta sección se utilizaron las imágenes de estimación de parámetros por sesión resultantes. Todos los análisis se realizan en todo el volumen cerebral.

Experimentos de regresión: se agruparon los cuatro ejemplos diferentes en cada una de las dos categorías, lo que dio lugar a imágenes etiquetadas de acuerdo con los 3 tamaños posibles del objeto. Al hacerlo, Vincent y sus colaboradores encontraron información discriminativa para predecir el tamaño del objeto presentado. Esto se reduce a un problema de regresión, en el que el objetivo es predecir un factor escalar simple (tamaño o escala del objeto presentado).

Por lo que, realizaron un análisis de regresión intersujetos sobre los tamaños. Este análisis se basa en activaciones de efectos fijos específicos del sujeto, es decir, para cada condición, los seis mapas de activación correspondientes a las seis sesiones se promedian juntos. Esto produce un total de doce imágenes por sujeto, una para cada condición experimental. Las dimensiones del conjunto de datos reales son $p \sim 7 \times 10^4$ y $n = 120$ (dividido en tres tamaños diferentes). Posteriormente, se evaluó el rendimiento del método mediante validación cruzada (dejando un sujeto fuera). Los parámetros de los métodos de referencia se optimizan con una validación cruzada anidada dejando un sujeto fuera en el conjunto de entrenamiento o validación, en los rangos indicados anteriormente. El agrupamiento supervisado y el agrupamiento no supervisado se utilizan con la regresión de la cresta bayesiana (BRR) (como se describe en la sección 3.3 en [34]) como función de predicción F . Internamente, se utiliza una validación cruzada dejando un sujeto fuera y estableciendo el número máximo de parcelas en $\Delta = 75$. Por tanto, el número óptimo de parcelas se selecciona entre 1 y 75 mediante un ciclo de validación cruzada anidado.

Un activo importante de BRR es que adapta la regularización a los datos disponibles y, por lo tanto, puede hacer frente a las diferentes dimensiones del problema: en los primeros pasos del algoritmo de agrupamiento supervisado, se tienen más muestras que características, y para el último paso, se tienen más características que muestras. Los dos hiperparámetros que gobiernan la distribución gamma del término de regularización de BRR se establecen en 10^{-6} (el anterior es poco informativo). No optimizaron estos hiperparámetros, por consideraciones computacionales, pero comprobaron que con previos más informativos se obtienen resultados similares en el experimento de regresión (0.81 y 0.79 con respectivamente $\lambda_1 = \lambda_2 = 0.01$ y $\lambda_1 = \lambda_2 = 1$).

Experimentos de clasificación: Vincent y sus colaboradores evaluarón el desempeño en un segundo tipo de discriminación que es la clasificación de

objetos. En ese caso, se promediaron las imágenes para los tres tamaños y el interés se centró en discriminar entre formas de objetos individuales. Para cada una de las dos categorías, esto se puede manejar como un problema de clasificación, donde el objetivo es predecir la forma de un objeto correspondiente a una nueva exploración de fMRI. Se realizaron dos análisis correspondientes a las dos categorías utilizadas, cada una con cinco sujetos. En este experimento, el agrupamiento supervisado y el agrupamiento no supervisado se utilizan con SVC ($C = 0.01$) como función de predicción F . Dicho valor de C produce una buena regularización de los pesos en el enfoque propuesto, y los resultados no son demasiado sensibles a este parámetro (67,5% para $C = 10$).

3.1.2.2. Resultados para la predicción del tamaño

Los resultados del análisis entre sujetos se muestran en la Tabla 3.1. Ambos métodos basados en parcelaciones funcionan mejor que los métodos de referencia basados en vóxeles. Las parcelas pueden considerarse un método preciso para comprimir información sin perder el rendimiento de la predicción.

Methods	mean ζ	std ζ	máx ζ	mín ζ	p -val to UC
SVR	0.77	0.11	0.97	0.58	0.0817
Elastic net	0.78	0.1	0.97	0.65	0.0992
UC - BRR	0.83	0.08	0.97	0.73	-
SC - BRR	0.82	0.08	0.93	0.7	0.8184

Tabla 3.1: Varianza explicada ζ para los diferentes métodos en el análisis de predicción de tamaño. Los valores p se calculan mediante una prueba t pareada. El algoritmo de corte sin supervisión (UC) produce la mejor precisión de predicción (validación cruzada de dejando un sujeto fuera). El corte supervisado (SC) produce resultados similares a los de UC (la diferencia no es significativa). Los dos enfoques basados en vóxeles producen una precisión de predicción más baja que los enfoques basados en parcelaciones. (Vincent, 2011 [3]).

La figura 3.3 muestra los pesos encontrados para el corte supervisado, los dos métodos de referencia y el reflector (SVR con $C = 1$ y un radio de 2 vóxeles), usando el conjunto de datos completo. Como se puede ver, el algoritmo propuesto produce un mapa de cargas agrupadas, en comparación con los mapas producidos por los métodos basados en vóxeles, que son muy escasos y difíciles de representar. En comparación con el reflector, el agrupamiento supervisado

crea más grupos que también son más fáciles de interpretar ya que están bien separados. Además, el enfoque que propusieron produce una precisión de predicción para todo el análisis del cerebro, al contrario que el reflector que solo proporciona una medida local de información.

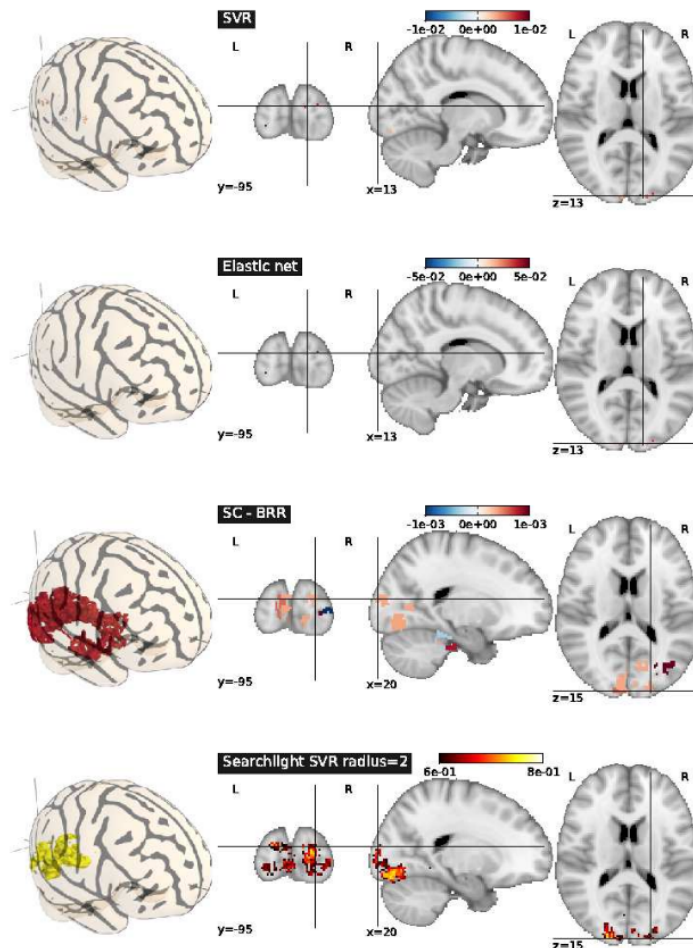


Figura 3.3: Resultados para la predicción del tamaño. Mapas de pesos encontrados por corte supervisado, los dos métodos de referencia basados en vóxeles y el reflector. El algoritmo crea grupos muy interpretables, en comparación con los métodos de referencia, lo que está relacionado con el hecho de que no consideran la estructura espacial de la imagen. Además, el agrupamiento supervisado produce mapas similares a los del reflector, pero también recupera algunos grupos adicionales. (Vincent, 2011 [3]).

La mayoría de las parcelas informativas están ubicadas en la parte posterior de la corteza occipital, muy probablemente correspondiente a la corteza visual primaria, con algunas parcelas adicionales ligeramente más anteriores en la corteza occipital lateral posterior. Esto es consistente con los hallazgos previos [33]

donde se observó un gradiente de sensibilidad al tamaño a través de las ROI occipitales laterales selectivas de objetos, mientras que la discriminación de tamaños más precisa se obtiene en la corteza visual primaria.

3.1.3. Discusión

En esta sección, se ha presentado un método para mejorar la predicción de variables experimentales a partir de imágenes cerebrales de resonancia magnética funcional. El enfoque construye parcelaciones (grupos de vóxeles conectados) por característica de aglomeración dentro de todo el cerebro, y permite tener en cuenta tanto la estructura espacial y la información multivariante dentro de todo el cerebro.

Dado que una imagen cerebral de resonancia magnética funcional tiene típicamente de 10^4 a 10^5 vóxeles, es perfectamente razonable utilizar estructuras intermedias, para reducir la dimensionalidad de los datos. También se confirmó mediante diferentes experimentos que las parcelas son una buena manera de abordar el problema de la variabilidad espacial en los estudios entre sujetos. Por tanto, la aglomeración de características es un enfoque preciso para la desafiante generalización entre sujetos de la lectura del cerebro [35, 36]. Esto puede explicarse por el hecho de que la consideración de parcelas permite localizar la actividad funcional entre sujetos y así encontrar un soporte común de códigos neuronales de interés (ver figura 3.4). Por el contrario, los métodos basados en voxel adolecen de la variabilidad espacial entre sujetos y su rendimiento es relativamente menor.

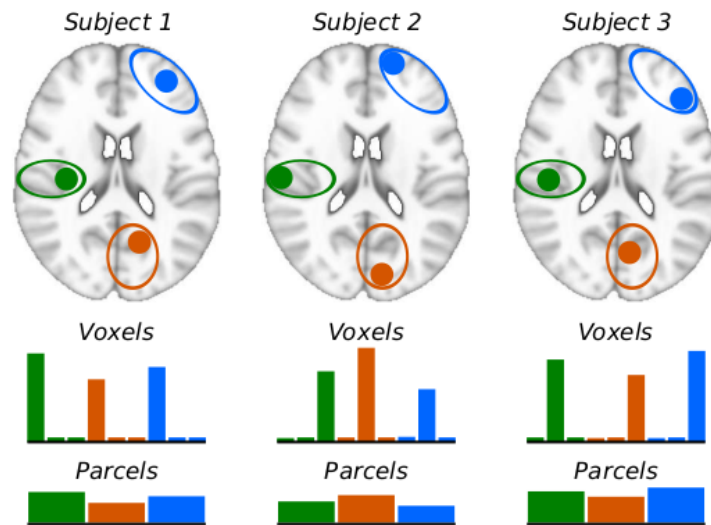


Figura 3.4: Ilustración de la aglomeración de características para hacer frente a la variabilidad entre sujetos. Las regiones implicadas en la tarea cognitiva están representadas por discos de diferentes colores. Las poblaciones de neuronas activas no están exactamente en la misma posición entre los sujetos (arriba), y la señal media entre sujetos en los vóxeles informativos (abajo) es escasa. Por lo tanto, está claro que, en este caso, los enfoques de decodificación basados en vóxeles funcionarán mal. Sin embargo, la media de los vóxeles informativos dentro de cada región entre los sujetos (abajo) lleva más información y debería producir una predicción más precisa entre los sujetos. (Vincent, 2011 [3]).

Este enfoque conlleva la dificultad técnica de optimizar la parcelación con respecto a la organización espacial de la información dentro de la imagen. Para romper la complejidad combinatoria del problema, se ha definido una parcelación recursiva del volumen utilizando el algoritmo de Ward, que además está restringido para producir agrupaciones conectadas espacialmente. Se debe tomar en cuenta que es importante definir la parcela en la base de datos de entrenamiento para evitar el sobreajuste de datos. Los conjuntos de posibles parcelas de volumen se reducen luego a un árbol, y el problema se reduce a encontrar el corte óptimo del árbol. Se propone un enfoque de corte supervisado que intenta optimizar el corte con respecto a la tarea de predicción. Aunque encontraron que una solución óptima no es factible, se adoptó una estrategia codiciosa que encuentra de forma recursiva las divisiones que mejoran la puntuación de predicción. Sin embargo, todavía no hay garantía de que se pueda alcanzar el corte óptimo con esta estrategia. Luego, la selección del modelo se realiza a posteriori considerando la mejor parcelación generalizada entre los modelos disponibles. Además, este método se puede utilizar con datos reales y se ejecuta en un tiempo muy razonable (tan solo unos minutos).

En términos de precisión de predicción, los métodos propuestos en esta sección arrojan mejores resultados para el estudio entre sujetos en los diferentes experimentos, en comparación con los enfoques más avanzados (SVR, Elastic net, SVC y SMLR). El corte supervisado produce una precisión de predicción similar o superior a la del corte no supervisado. En el análisis de predicción de tamaño, la información es probablemente más burda que en el análisis de predicción de objetos y, por lo tanto, la simple heurística del corte sin supervisión produce una buena precisión de predicción. De hecho, la agrupación supervisada optimiza una función de costo al seleccionar el número de parcelas que maximiza la precisión de la predicción. Así, en una tarea de predicción simple como el problema de regresión detallado en esta sección, este enfoque permite extraer casi toda la información relevante. Sin embargo, en la predicción de información más detallada, como en la tarea de clasificación, el procedimiento UC no proporciona una exploración suficiente de las distintas parcelas y no extrae toda la información relevante. Por el contrario, el enfoque SC explora parcelas relevantes utilizando información supervisada y, por lo tanto, funciona mejor que UC.

En términos de interpretabilidad, en simulaciones y datos reales este enfoque tiene la capacidad particular de resaltar regiones de interés, dejando regiones no informativas sin segmentar, y puede verse como un esquema de segmentación multiescala [26]. El esquema es más útil para localizar regiones predictivas contiguas y para crear mapas interpretables y, por lo tanto, puede verse como un enfoque intermedio entre el mapeo cerebral y la inferencia inversa. Además, en comparación con un enfoque de vanguardia para la decodificación de grano fino, a saber, el reflector, el método propuesto produce mapas similares, pero además, el método propuesto tiene en cuenta la información no local y arroja solo una puntuación de predicción correspondiente al análisis del cerebro completo. Desde un punto de vista neurocientífico, el enfoque propuesto recupera resultados bien conocidos, es decir, que las diferencias entre tamaños (o entre estímulos con diferente envolvente espacial en general) se representan con mayor precisión en las señales de regiones visuales tempranas que tienen pequeños y retinotópicamente colocadas campos receptivos.

De manera más general, este enfoque no se limita a una función de predicción determinada y se puede utilizar con muchos métodos de clasificación / regresión diferentes. De hecho, al restringir la búsqueda del mejor subconjunto de vóxeles a un problema de poda de árboles, este algoritmo nos permite guiar la construcción de la función de predicción en una representación de baja dimensión de un conjunto de datos de alta dimensión.

En conclusión, esta sección presenta un método para extraer información de imágenes cerebrales, que construye características relevantes por aglomeración de características en lugar de una simple selección. Una propiedad particularmente importante de este enfoque es su capacidad para enfocarse en regiones relativamente pequeñas pero informativas mientras deja áreas vastas pero no informativas sin segmentar. Los resultados experimentales demuestran que este algoritmo funciona bien para el análisis entre sujetos donde la precisión de la predicción se prueba en nuevos sujetos. De hecho, el promedio espacial de la señal inducida por la parcelación aparece como una forma poderosa de lidiar con la variabilidad entre sujetos.

3.2. Comparación entre algoritmos de agrupaciones para generar parcelaciones cerebrales

El análisis y la interpretación de los datos de neuroimagen a menudo requieren que uno divida el cerebro en varias regiones, o parcelas, con características homogéneas, ya sean estas regiones definidas en el volumen del cerebro o en la superficie cortical. Si bien los atlas cerebrales predefinidos no se adaptan a la señal en las imágenes de sujetos individuales, los enfoques de parcelación utilizan la actividad cerebral (por ejemplo, que se encuentra en algunos contrastes funcionales de interés) y técnicas de agrupamiento para definir regiones con cierto grado de homogeneidad de señal. En esta sección, se presenta el uso de diversas técnicas aplicadas a la parcelación cerebral, ver cuál de éstas es la más apropiada para la problemática y cómo optimizar el modelo correspondiente. Se usan dos criterios de principios: bondad de ajuste (precisión) y reproducibilidad de la parcela en las muestras de *bootstrap*. Se estudiaron estos criterios en conjuntos de datos de imágenes de resonancia magnética funcionales simulados y basados en tareas para los algoritmos de agrupación de Ward, espectrales y K-medias. Se demuestra que, en general, la agrupación de Ward funciona mejor que los métodos alternativos con respecto a la reproducibilidad y la precisión y que los dos criterios divergen con respecto a los modelos preferidos (la reproducibilidad conduce a soluciones más conservadoras), posponiendo así la decisión práctica a una alternativa de nivel superior, a saber, la elección de un compromiso entre precisión y estabilidad.

En esta sección se presenta el trabajo realizado por Thirion y sus colaboradores en 2014 [4], donde se centran en lo que llamaron parcelaciones funcionales. Es-

tas parcelaciones se derivan actualmente de imágenes de resonancia magnética funcionales en estado de reposo (Yeo, 2011[37]; Blumensath, 2012 [38]; Craddock, 2012[39]; Kahnt, 2012[40]; Wig, 2014 [41]). Para investigar qué parcelaciones son las más apropiadas, restringieron el trabajo a los datos de activación que tienen modelos probabilísticos más manejables que los datos en estado de reposo.

3.2.1. Materiales y métodos utilizados por Thirion y sus colaboradores [4]

3.2.1.1. Notación

Comenzaron con un conjunto dado de n imágenes funcionales que representan, por ejemplo, diferentes contrastes en un grupo dado de sujetos. Denotaron N como el número de sujetos y F el número de imágenes funcionales (aquí contrastes) por sujeto, de manera que $n = NF$. Estas imágenes suelen ser el resultado de análisis de primer nivel (efectos estandarizados) y se muestrean en una cuadrícula de Q vóxeles. A partir de n volúmenes de resonancia magnética funcional $Y = [y^1, \dots, y^Q] \in \mathbb{R}^{n \times Q}$ que constan de Q vóxeles, buscaron agrupar estos vóxeles para producir una representación reducida de Y .

3.2.1.2. Métodos de agrupación para la parcelación funcional del cerebro

3.2.1.2.1. Algoritmo de K-medias

K-medias es posiblemente la técnica de agrupamiento más utilizada para datos vectoriales. Consiste en una optimización alternativa de la ecuación 3.11 para la asignación $u_{k\text{-medias}}$ de muestras para agrupar y la ecuación 3.12 para la estimación de los centroides de agrupación.

$$\forall j \in [1, Q], u_{k\text{-medias}}(j) = \operatorname{argmin}_{c \in [1, \dots, K]} \|\langle Y \rangle_c - y^j\| \quad (3.11)$$

$$\langle Y \rangle_c \triangleq \frac{1}{|c|} \sum_{u_{k\text{-medias}}(j)=c} y^j \quad (3.12)$$

Minimiza explícitamente la inercia, es decir, la suma de las diferencias cuadradas entre las muestras y su centroide de grupo representativo. Thirion y sus colaboradores [4] introdujeron una aproximación en aras de la eficiencia: todo el conjunto de datos de características utilizados en la agrupación (varios contrastes de todos los sujetos) de dimensión $n = N$ (sujetos) $\times F$ (contrastos) se reduce con PCA ³ a $m = 100$ componentes ante la agrupación, capturando aproximadamente el 50% de la varianza. Es importante tener en cuenta que el agrupamiento de K-medias de datos de fMRI se utiliza sin considerar explícitamente su estructura espacial, aunque el suavizado espacial antes del agrupamiento puede proporcionar indirectamente una regularización espacial.

3.2.1.2.2. Algoritmo de Ward

Como alternativa, consideraron un agrupamiento aglomerativo jerárquico (Johnson, 1967 [31]). Estos procedimientos comienzan con cada vóxeles x_j que representan grupos aisladas j y, en cada iteración, un par de grupos, seleccionadas de acuerdo con un criterio discutido a continuación, se fusionan en una solo grupo. Este procedimiento produce una jerarquía de grupos representados como un árbol binario, sí, también llamado dendrograma (Johnson, 1967[31]), donde cada nodo no terminal se asocia con el grupo obtenido al fusionar sus dos grupos secundarios.

Entre los diferentes procedimientos de agrupamiento aglomerativo jerárquico, Thirion y sus colaboradores [4] usaron el enfoque de minimización de varianza del algoritmo de Ward (Ward, 1963[30]). En resumen, dos grupos se fusionan si el grupo resultante minimiza la suma de diferencias cuadradas de la señal de fMRI dentro de todos los grupos. Más formalmente, en cada paso del procedimiento, Thirion y sus colaboradores [4] fusionaron los grupos c_1 y c_2 que minimizan

$$\begin{aligned} \Delta(c_1, c_2) &= \sum_{j \in c_1 \cup c_2} \|y^j - \langle Y \rangle_{c_1 \cup c_2}\|_2^2 \\ &\quad - \left(\sum_{j \in c_1} \|y^j - \langle Y \rangle_{c_1}\|_2^2 + \sum_{k \in c_2} \|y^k - \langle Y \rangle_{c_2}\|_2^2 \right) \\ &= \frac{|c_1||c_2|}{|c_1| + |c_2|} \|\langle Y \rangle_{c_1} - \langle Y \rangle_{c_2}\|_2^2 \end{aligned} \quad (3.13)$$

³Análisis de componentes principales.

donde $\langle Y \rangle_c$ es el vector promedio definido en la Ecuación 3.12. Para tener en cuenta la información espacial, también agregaron restricciones de conectividad en el algoritmo de agrupamiento jerárquico, de modo que sólo los grupos vecinos puedan fusionarse. En otras palabras, intentaron minimizar el criterio $\Delta(c_1, c_2)$ solo para pares de grupos que comparten vóxeles vecinos. Dado un número de parcelas K , detenemos la construcción del árbol en la $(Q - K)$ ésima iteración y retenemos la asignación correspondiente u_{ward} . Tenga en cuenta que los datos están sujetos al mismo procedimiento de PCA que para la agrupación por K-medias.

3.2.1.2.3. Agrupación espectral

El agrupamiento espectral (Shi y Malik, 2000[42]; Ng, 2001[43]) consiste en realizar agrupaciones de K-medias en una representación de los datos que conserva la estructura espacial pero que representa la similitud de las características funcionales. Esta representación se obtiene típicamente utilizando los primeros vectores propios de la matriz laplaciana del gráfico que codifica las relaciones espaciales ponderadas por la similitud de características funcionales entre ubicaciones adyacentes. Para todos los pares de vóxeles $(i, j) \in [1 \cdots Q]^2$, Sea

$$W_{ij} = \begin{cases} \exp\left(-\frac{\|y^i - y^j\|^2}{2\sigma_f^2}\right) & \text{si } i \text{ y } j \text{ son vecinos} \\ 0 & \text{si no} \end{cases} \quad (3.14)$$

donde Thirion y sus colaboradores [4] usaron $\sigma_f^2 = i \sim j \|y^i - y^j\|^2$, donde el promedio se realiza sobre todos los pares de vóxeles adyacentes. σ_f^2 es la distancia cuadrática media entre los datos a través de vóxeles vecinos. Por tanto, W es una matriz de adyacencia ponderada por la distancia funcional entre vóxeles. Thirion y sus colaboradores [4] denotaron Δ_W a la matriz diagonal que contiene la suma de las filas de W .

Entonces, sea (ξ_1, \dots, ξ_m) las primeras m soluciones de $W\xi = \lambda\Delta_W\xi$. La agrupación espectral del conjunto de datos se define como:

$$u_{\text{espectral}} = \text{K-medias}([\xi_1, \dots, \xi_m]) \quad (3.15)$$

$m = 100$ en los experimentos que realizaron. También probaron valores dife-

rentes (mayores o menores), pero no arrojaron soluciones significativamente mejores.

3.2.1.2.4. Agrupación geométrico

Para proporcionar una referencia para la comparación, también utilizaron un algoritmo de agrupamiento que no tiene en cuenta los datos funcionales, sino solo las coordenadas espaciales de los vóxeles. En la práctica, se obtiene mediante una agrupación por K-medias de las coordenadas espaciales.

3.2.1.3. Un modelo de efectos mixtos de la señal dentro de las parcelas

Thirion y sus colaboradores [4] introdujeron un modelo probabilístico de la señal de los vóxeles en una parcela dada (fija) $P_k, k \in [1, \dots, K]$, que incluye un efecto de sujeto aleatorio. Supongamos que se trabaja con una imagen funcional ($F = 1$). Sea p el número de vóxeles en la parcela, agrupados entre sujetos: es el tamaño de la parcela multiplicado por N ; sea \mathbf{y} un vector p -dimensional que denota la señal escalar en los vóxeles contenidos en P_k , concatenados entre sujetos; lo modelaron a través del siguiente modelo de efectos mixtos:

$$\mathbf{y} = \mu \mathbf{1} + \mathbf{X}\beta + \varepsilon \quad (3.16)$$

donde μ es la señal promedio dentro de la parcela, $\mathbf{1}$ es un vector de unos de longitud p , β es un vector de parámetros de efectos aleatorios específicos del sujeto, \mathbf{X} la matriz (conocida) que asigna los sujetos a los vóxeles: para cada fila, un uno en la i -ésima columna indica que el valor es del sujeto i . ε representa la variabilidad intraindividual de la señal dentro de una parcela. Se asume además que ε y β son independientes, normales y centrados en 0, con varianzas σ_1^2 y σ_2^2 que expresan respectivamente la varianzas dentro y entre sujetos. El modelo probabilístico de \mathbf{y} es así:

$$\mathbf{y} \sim \mathcal{N}(\mu \mathbf{1}, \sigma_1^2 \mathbb{I} + \sigma_2^2 \mathbf{X}\mathbf{X}^T) \quad (3.17)$$

donde \mathbb{I} es la matriz identidad $p \times p$.

La generalización a imágenes no escalares (por ejemplo, imágenes $F > 1$ por sujeto) se obtiene asumiendo la independencia de las observaciones condicionada a la parcelación, por lo que se desacopla en múltiples modelos escalares (F).

La estimación de los parámetros $(\mu, \sigma_1, \sigma_2)$ se realiza en cada parcela P_k , $k \in [1, \dots, K]$ utilizando el principio de máxima verosimilitud; utilizaron un algoritmo de esperanza-maximización para estimar los parámetros del modelo (Meng y Van Dyk, 1998[44]).

3.2.1.4. Selección de modelo para parcelaciones funcionales

Un problema que surge naturalmente con los algoritmos de agrupación en grupos es la elección del número K de agrupaciones que se utilizarán en el modelo. Para guiar esta elección, consideraron cuatro medidas estándar: BIC, probabilidad de validación cruzada, índice de Rand ajustado e información mutua normalizada.

3.2.1.4.1. Criterio de información bayesiano, (*Bayesian information criterion*, BIC)

La bondad de ajuste de un modelo probabilístico viene dada por la probabilidad logarítmica de los datos y la calidad del modelo se mide fácilmente utilizando el criterio BIC (Schwarz, 1978[45]), que penaliza la probabilidad logarítmica negativa por el número de parámetros utilizados. Dentro de una parcela dada P_k , esto produce lo siguiente:

$$bic(k) = -2 \log \mathcal{N}(\mathbf{y}; \mu \mathbf{1}, \sigma_1^2 \mathbb{I} + \sigma_2^2 \mathbf{X} \mathbf{X}^T) + 3 \log(p) \quad (3.18)$$

donde 3 es el número de parámetros del modelo $(\mu, \sigma_1, \sigma_2)$. Tenga en cuenta que todas las cantidades en esta fórmula $(\mathbf{y}, \mu, \sigma_1^2, \sigma_2^2, \mathbf{X}, p)$ dependen de k , el índice de la parcela. $bic(k)$ se suma entre parcelas para obtener una cantidad única que sea comparable para diferentes valores de K , que de ahora en adelante denotaremos BIC.

El BIC es teóricamente asintóticamente óptimo para la selección de modelos (Schwarz, 1978[45]), sin embargo, puede fallar en la práctica por varias razones. En particular, se basa en algunas hipótesis para los datos, como la estructura i.i.d⁴ de los residuos, que se violan en fMRI. Esto significa que la bondad de ajuste de los modelos sobreparametrizados aumenta más rápido de lo que debería en teoría y, por lo tanto, los modelos más complejos, es decir, con un gran

⁴Independientes e idénticamente distribuidas.

número de parcelas, se prefieren de forma sistemática y falsa. La hipótesis podría estar relacionada con diferentes factores, como la fluidez de los datos o la fluctuación espacial entre individuos.

3.2.1.4.2. Probabilidad de validación cruzada

Una característica interesante del modelo (Ecuación 3.17) es que se puede evaluar con datos de prueba, lo que hace posible ejecutar un procedimiento de validación cruzada en diferentes sujetos; tal procedimiento no sobreajusta, donde sobreajuste significa modelos de ruido no reproducible, creando el sesgo optimista inherente al aprender y evaluar un modelo sobre los mismos datos. Usaron el log-verosimilitud en un esquema de validación cruzada dividida aleatoriamente: para cada pliegue, el modelo se aprende en el conjunto de entrenamiento (es decir, una submuestra aleatoria del 80 % de los datos): esto incluye la estimación de la agrupación y ajuste del modelo de efectos mixtos; la probabilidad logarítmica calculada en los datos de prueba se suma luego en las parcelas para obtener una cantidad única, denominada CV - LL a continuación.

3.2.1.4.3. Reproducibilidad por *bootstrap*

Las dos métricas anteriores solo abordan el ajuste de los datos por el modelo. Otro criterio importante en la neuroimagen es la reproducibilidad (LaConte, 2003 [46]), que definieron en este contexto como la consistencia de dos soluciones de agrupamiento a través de repeticiones en muestras *bootstrap* tomadas de los datos, medidas mediante estadísticas de asignación de vóxeles a grupos. Para estimar la reproducibilidad, repitieron la agrupación mediante *bootstrap* sobre los sujetos y evaluaron la estabilidad de la agrupación entre pares de muestras de *bootstrap* utilizando dos métricas estándar: información mutua ajustada o índice de Rand ajustado. El índice de Rand ajustado (ARI) está comprendido entre -1 y 1, y mide la consistencia de las dos etiquetas mientras es invariante a una permutación de las etiquetas (Vinh, 2009 [47]). Un valor de 1 significa una correspondencia perfecta del etiquetado, mientras que un valor de 0 implica que la correspondencia es al azar. Una característica importante de la métrica ARI es que escala bien cuando el número de grupos K es grande.

La información mutua ajustada (*Adjusted mutual information*, AMI) con un límite superior de 1, y posiblemente negativo, es una estimación de la información mutua de dos asignaciones discretas de vóxeles a parcelas, que se corrige por azar: dos asignaciones estadísticamente independientes deben tener un valor

AMI de 0, mientras que dos asignaciones idénticas deben tener un valor AMI de 1.

3.2.2. Resultados usando datos reales

3.2.2.1. Evaluación cualitativa de las soluciones

El diseño espacial de los grupos se puede observar en el volumen del cerebro (ver Figura 3.5 para un corte axial), y representa las características de los algoritmos de agrupamiento en competencia: El agrupamiento espectral produce una parcelación muy geométrica del volumen, lo que sugiere una menor sensibilidad a los datos de entrada funcionales, mientras que K-medias presenta resultados con menos consistencia espacial (por ejemplo, grupos desconectados), pero una representación realista de parches funcionales plausibles, y el algoritmo de Ward presenta un compromiso entre las dos soluciones.

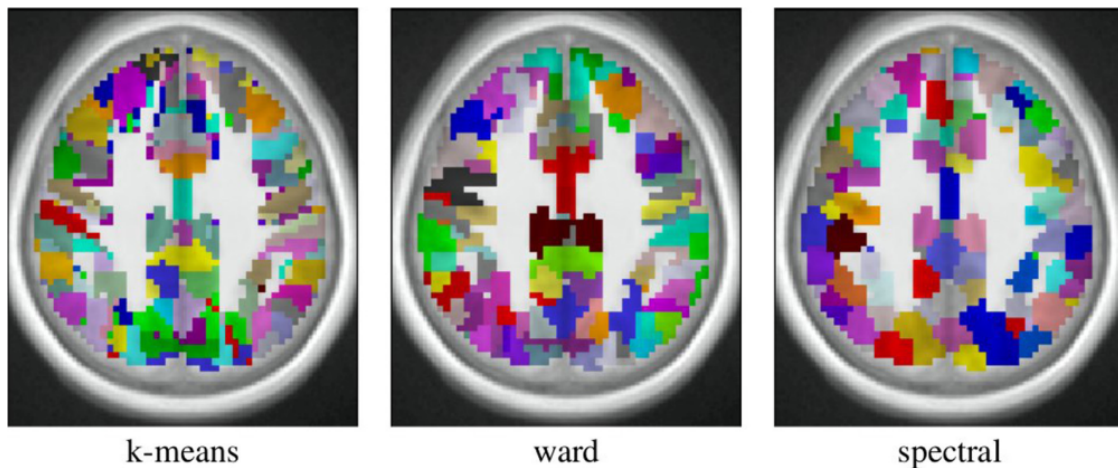


Figura 3.5: Ejemplo de parcelación con 500 parcelas en el conjunto de datos del localizador. (Thirion, 2014 [4]).

Después de la parcelación, los parámetros del modelo (Ecuación 3.16) se estiman en cada parcela, para cada contraste funcional y se pueden graficar en el volumen cerebral; ver Figura 3.6. En particular, se puede ver que $\sigma_1 > \sigma_2$ uniformemente, es decir, la variabilidad dentro de la parcela domina la variabilidad entre sujetos cuando $K = 500$. Además, en el caso de la parcelación de Ward que se presenta aquí, la varianza interna y la varianza estimada entre los sujetos es bastante homogénea en todo el volumen cerebral. Sin embargo, tenga en

cuenta que existe una tendencia a que ambos se correlacionen con el valor absoluto de la señal media. A continuación, consideraron cómo los componentes de la varianza, promediados entre parcelas, cambian con K en la Figura 3.7. Estos valores evolucionan de manera monótona con K : el parámetro intra-sujeto σ_1 (que mide la varianza entre voxel dentro de un sujeto dado, promediado entre parcelas) disminuye monótonamente con K , como se esperaba; el parámetro inter-sujetos σ_2 , que caracteriza la variabilidad entre sujetos de la señal media dentro de una parcela, aumenta monótonamente. Ambos parámetros se acercan a la igualdad para valores grandes de K (alrededor de 5000). Estas tendencias son similares en todas las técnicas de agrupación. En realidad, esto significa que cambiar la resolución produce una reasignación de la varianza del componente intra-sujeto al inter-sujeto del modelo de efectos mixtos. Más específicamente, para valores bajos de K , la alta varianza intra-sujeto ensombrece la varianza entre sujetos, y se debe usar un valor muy grande de K si se desea estimar correctamente la variabilidad entre sujetos de la señal BOLD dentro del marco de parcelación.

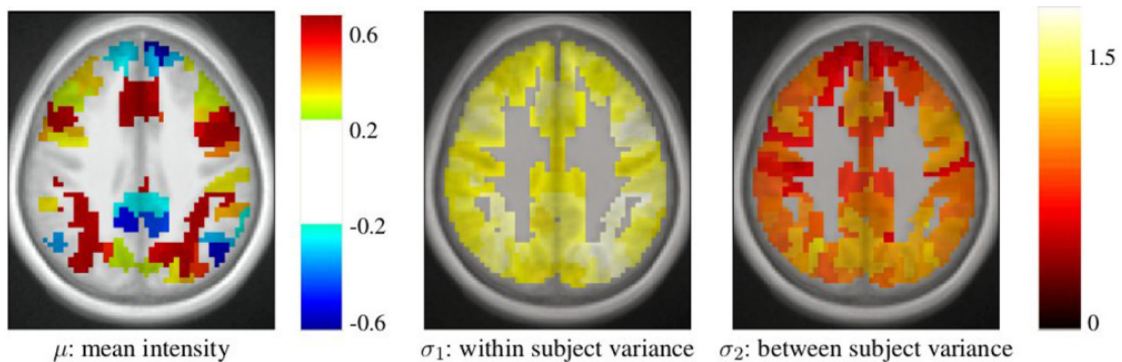


Figura 3.6: Ejemplo de parámetros estimados en una parcela obtenida con agrupación de Ward y $K = 500$ parcelas. Se dan en arbitrario unidades (porcentaje de la señal de fMRI de referencia, al cuadrado para estimaciones de varianza). Estos parámetros son para el cálculo del contraste funcional. μ : intensidad media, σ_1 : varianza dentro del sujeto y σ_2 : varianza entre sujetos. (Thirion, 2014 [4]).

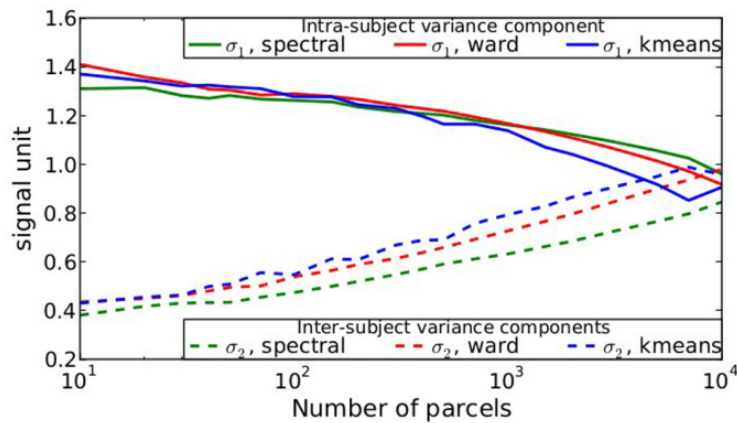


Figura 3.7: Dependencia de K de los componentes de la varianza del modelo (Ecuación 3.16), promediados entre parcelas y contrastes: tanto los parámetros σ_1 como σ_2 muestran un comportamiento monótono: la varianza intra-sujeto disminuye σ_1 con K , mientras que la varianza entre sujetos σ_2 aumenta con K . (Thirion, 2014 [4]).

3.2.2.2. Análisis de la bondad del ajuste de los modelos (conjunto de datos del localizador)

La bondad de ajuste del modelo viene dada por la probabilidad logarítmica, que se puede comparar entre métodos para un valor fijo de K en la Figura 3.8 A. Las principales observaciones son:

- Para todos los métodos, la curva alcanza un valor óptimo para un gran número de parcelas ($3000 \leq K \leq 7000$), que es mucho más que el número normalmente esperado y utilizado en experimentos de neuroimagen.
- K-medias y la agrupación en grupos de Ward logran la distorsión más baja, es decir, pérdida de información de la señal original, con K-medias funcionando mejor para un número bajo de parcelas y la agrupación de Ward funcionando mejor para una gran cantidad de agrupaciones. El agrupamiento espectral es inferior en términos de bondad de ajuste. Es incluso más bajo que una parcela puramente geométrica del volumen cerebral para algunos valores de K .
- La probabilidad logarítmica lograda es mayor en datos suavizados que en datos no suavizados, pero el comportamiento es cualitativamente similar. En este informe, solo presentarán resultados sobre datos sin depurar.

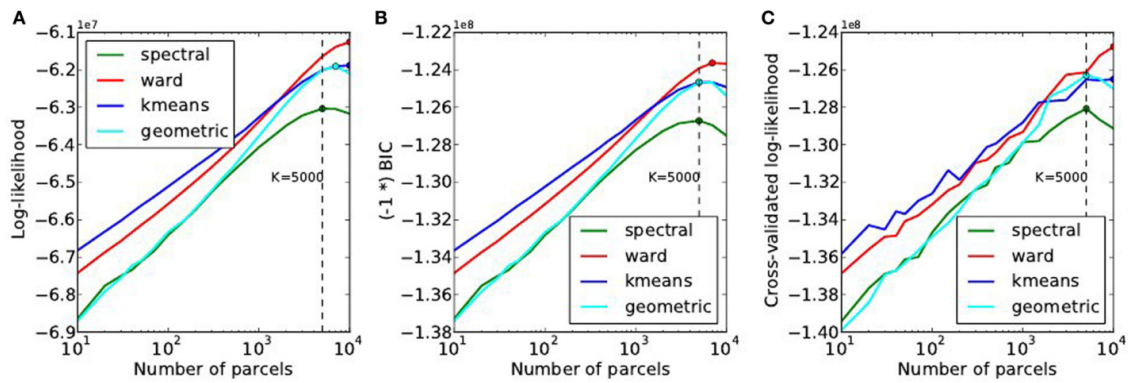


Figura 3.8: Métricas de distorsión. (A) Exactitud del modelo (Ecuación 3.16) medida a través de la log-verosimilitud sumada entre parcelas, en función del número K de conglomerados. La precisión se maximiza para valores muy altos de K . El Criterio de Información Bayesiano (B) con el signo invertido en aras de la visualización y el logaritmo de verosimilitud (C) con validación cruzada, que se pueden utilizar para identificar el modelo correcto, muestran el mismo comportamiento que la función de log-verosimilitud. (Thirion, 2014 [4]).

En segundo lugar, podemos observar que, a diferencia de las simulaciones, el BIC y la log-verosimilitud con validación cruzada (Figuras 3.8B, C) alcanzan su óptimo al mismo valor de K que la función de log-verosimilitud de datos, por lo tanto, a valores muy altos ($3000 \leq K \leq 7000$).

3.2.2.3. Compromiso de precisión y reproducibilidad (conjunto de datos del localizador)

La reproducibilidad de la agrupación estimada mediante el *bootstrapping* de los datos se puede estudiar en función del número de agrupaciones o en función de la probabilidad. Ambas representaciones se presentan en la Figura 3.9.

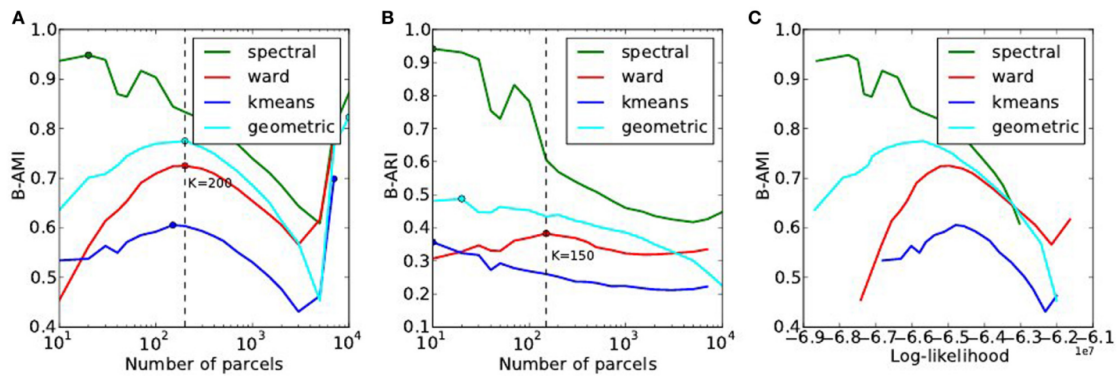


Figura 3.9: Análisis del índice de reproducibilidad con respecto al número de parcelas (A, B) y con respecto al log-verosimilitud (C). Para todos los métodos menos uno, el índice B-AMI (*Bootstrapped Adjusted Mutual Information*) (A) muestra un máximo (local) para aproximadamente 200 parcelas y disminuye en comparación con números más grandes, hasta que vuelve a aumentar para grupos de números muy grandes ($K \geq 5000$). Por el contrario, B-ARI (índice de Rand ajustado de arranque) (B) solo muestra el máximo local en la parcela de Ward. Si consideramos B-AMI frente a la precisión, existe una región de compensación, para un número de parcelas comprendidas entre 200 y 5000 (porción decreciente de las curvas en la curva de reproducibilidad-precisión), en la que cada configuración representa un compromiso diferente. Las dos técnicas dominantes son la agrupación espectral, que maximiza el índice de reproducibilidad, y la agrupación de Ward, que produce una mayor precisión en general. (Thirion, 2014 [4]).

El índice de reproducibilidad muestra un valor óptimo claro en $K \simeq 200$ parcelas. Para valores más grandes, el índice de reproducibilidad disminuye lentamente, pero aumenta nuevamente para una gran cantidad de parcelas $K > 4000$. Este aumento tardío puede interpretarse fácilmente como un artefacto debido al hecho de que ahora estamos observando una gran cantidad de grupos muy pequeños, y que los índices de reproducibilidad no son adecuados en este caso. También es cierto que los conglomerados muy pequeños tienden a representar el sistema vecino espacial y, por lo tanto, esta alta reproducibilidad no es muy informativa sobre las características funcionales que llevan los datos.

El agrupamiento espectral supera a las otras alternativas en cuanto a reproducibilidad, lo que significa que es capaz de capturar algunas características estables en los datos de entrada, aunque la representación general es subóptima en términos de precisión. Con respecto al compromiso de sensibilidad / reproducibilidad (ver Figura 3.9, derecha), el método espectral es dominante en la región de baja

precisión / alta reproducibilidad, mientras que el método de Ward domina en la región de alta precisión / baja reproducibilidad.

3.2.3. Discusión

Los experimentos realizados comparan tres métodos para derivar parcelas cerebrales a partir de datos funcionales, utilizando tres criterios de selección de modelos y dos medidas de reproducibilidad. Aunque no son exhaustivos, estos experimentos son muy informativos sobre el comportamiento general, el dominio de la optimización de los métodos y los problemas que limitan el poder de tales enfoques en el análisis de datos de neuroimagen.

3.2.3.1. Directrices para la extracción de una parcelación funcional

3.2.3.1.1. ¿Cuál algoritmo escoger?

Con respecto a los algoritmos de agrupación, en general se puede decir que el algoritmo de Ward es el predilecto, a menos que se requiera una pequeña cantidad de parcelaciones. De hecho, la agrupación de Ward espacialmente restringida supera a las otras técnicas en el gran régimen de K (digamos, $K \geq 500$) en términos de bondad de ajuste, mientras que tiene resultados justos en términos de reproducibilidad. Con respecto a K-medias, ofrece la ventaja adicional de proporcionar parcelas conectadas espacialmente. En teoría, el algoritmo de K-medias debería funcionar mejor en términos de precisión, pero el problema de optimización resuelto por K-medias es difícil (no convexo) y, por lo tanto, está ligado a soluciones subóptimas; como consecuencia, el enfoque codicioso en el algoritmo de Ward lo supera. Además, las parcelaciones basadas en K-medias tienden a ajustarse a la idiosincrasia de los datos y, por lo tanto, no se generalizan bien entre los conjuntos de datos. Bertrand Thirion y sus colaboradores [4] observaron que los modelos de mezcla se comportaron de manera similar a K-medias, ya que K-medias es de hecho un modelo de mezcla gaussiano restringido con asignaciones difíciles. En un experimento paralelo, se observó que los modelos de mezcla gaussianos funcionan consistentemente mejor que K-medias, pero la diferencia es pequeña y tiene un alto costo computacional.

La agrupación espectral no es un enfoque poderoso para delinear estructuras en los datos. Un procedimiento de agrupamiento geométrico simple es tan bueno

y, a veces, mejor en términos de precisión. La razón es que el agrupamiento espectral es eficiente con datos de alta SNR⁵ cuando las agrupaciones se discriminan fácilmente, el cual no es el caso de los datos de neuroimagen funcional, que en su mayoría describe estructuras geométricas. Se hicieron observaciones similares en Craddock,2012[39]. Sin embargo, tenga en cuenta que el agrupamiento espectral es incluso más estable que el agrupamiento geométrico, lo que significa que captura alguna estructura de los datos de entrada.

3.2.3.1.2. ¿Cuántas parcelaciones hacer?

En primer lugar, debe enfatizarse que elegir el número de parcelas en este modelo no es exactamente la cuestión de decidir cuántas regiones funcionales se pueden encontrar en el cerebro, sino cuántos modelos constantes por partes pueden ajustarse realmente a algunos datos de fMRI de manera confiable. La distinción es importante, porque algunas regiones, por ejemplo V1, contendrán gradientes funcionales internos, como los relacionados con la retinotopía, la sensibilidad a la orientación y el dominio ocular. En teoría, la especificidad de la función podría resolverse a nivel de columnas en estas regiones, pero esto no significa que no existan estructuras más grandes. Las conclusiones que extraemos aquí están ligadas a los datos que hemos utilizado y la generalización a diferentes modalidades o contrastes (fMRI en estado de reposo, conectividad anatómica) no está garantizada. La bondad de los criterios relacionados con el ajuste arroja números altos (hasta $K = 5000$ para el agrupamiento de Ward, un poco menos para los demás, pero esto puede reflejar simplemente una falta de sensibilidad de estos enfoques en el régimen de K grande, en el que el agrupamiento de Ward se ajusta mejor a los datos), lo que indica simplemente que las activaciones funcionales no se pueden representar fácilmente como modelos constantes por partes: si se trata de una característica intrínseca de la función cerebral o un impacto de un desajuste espacial entre sujetos o artefactos de preprocesamiento sigue siendo una pregunta abierta. En el futuro, el uso de algoritmos de registro cerebral basados en datos funcionales (Sabuncu et al., 2010) puede afectar significativamente la selección del modelo.

El criterio de reproducibilidad, por otro lado, alcanzó su punto máximo en $K \sim 200$, lo que significa que probablemente haya un nivel de descripción relevante con tal resolución. Por lo tanto, cuando se utilizan parcelas para obtener un modelo de organización del cerebro que busca caracterizar individualmente cada parcela, se debe preferir una opción conservadora $K \sim 200 - 500$ por motivos de reproducibilidad. Tenga en cuenta que $K = 200$ es un límite inferior en

⁵Relación señal/ruido.

la dimensionalidad correcta, es decir, los modelos con una resolución inferior a 200 regiones no son lo suficientemente flexibles para representar señales funcionales sin introducir distorsiones graves. En particular, los atlas anatómicos que proponen una descomposición en aproximadamente 100 regiones, no son suficientes para resumir señales funcionales, ya que algunas de las ROI resultantes son muy grandes.

Sin embargo, el problema de optimizar el número de parcelas permanece abierto y debe abordarse en base a datos.

4

Algoritmo de visibilidad

En este capítulo presentaremos brevemente algunos métodos para mapear series de tiempo en gráficos y el papel que juega el algoritmo de visibilidad con esta problemática, las propiedades que tiene este, así como un ejemplo de su aplicación a un problema concreto.

4.1. Introducción

Sin tener en cuenta cualquier proceso subyacente (y por lo tanto cualquier significado físico, químico, económico o cualquier significado de sus meros valores numéricos), podemos considerar una serie de tiempo simplemente como un conjunto ordenado de valores y jugar al ingenuo juego matemático de convertir este conjunto en un objeto matemático diferente con la ayuda de un mapeo abstracto, y ver qué pasa: qué propiedades del conjunto original se conservan, cuáles se transforman y cómo, qué podemos decir de una de las representaciones matemáticas con solo mirar la otra. Este ejercicio es de interés matemático en sí mismo. Además, resulta que las series de tiempo o señales es un método universal para extraer información de sistemas dinámicos en cualquier campo de la ciencia. Por lo tanto, el juego matemático anterior gana un interés práctico inesperado ya que abre la posibilidad de analizar una serie de tiempo (es decir, el resultado de un proceso dinámico) desde un ángulo alternativo. Por supuesto, la información almacenada en la serie temporal original debe conservarse de alguna manera en el mapeo. La motivación se completa cuando la nueva representación pertenece a un campo matemático relativamente maduro, donde la información codificada en tal representación puede ser efectivamente desenredada y procesada. Esta es, en pocas palabras, una primera motivación para mapear series de tiempo en redes.

Esta motivación se ve incrementada por dos factores interconectados: primero, aunque es un campo maduro, el análisis de series de tiempo tiene algunas limitaciones, cuando se refiere al estudio de las llamadas señales complejas. Más allá del régimen lineal, existe una amplia gama de fenómenos que suelen estar abarcados en el campo de los denominados Sistemas Complejos. Bajo esta vaga

definición se encuentra una característica común: el efecto relevante de las no linealidades en su representación matemática. Esta característica puede reflejarse en la evolución temporal de (al menos una de) las variables que describen el sistema y requiere el uso de herramientas específicas para el análisis no lineal. Los fenómenos dinámicos como el caos, los procesos estocásticos correlacionados de largo alcance, la intermitencia, la multifractalidad, etc. son ejemplos de fenómenos complejos donde el análisis de series de tiempo se lleva a sus propios límites. El análisis de series de tiempo no lineales se desarrolla a partir de técnicas como funciones de correlación no lineal, algoritmos de incrustación, espectros multifractales, teoremas de proyección, herramientas que aumentan en complejidad paralelamente a la complejidad del proceso / serie en estudio. Los nuevos enfoques, los nuevos paradigmas para hacer frente a la complejidad no solo son bienvenidos, sino necesarios. Enfoques que se ocupan de la no linealidad intrínseca al ser intrínsecamente no lineal, que se ocupan del posible carácter multiescala del proceso subyacente al estar diseñados para incorporar de forma natural varias escalas. Y tal es el marco de las redes, de la teoría de grafos. En segundo lugar, la era tecnológica nos brinda la posibilidad de analizar digitalmente los datos de un solo vistazo. Hoy en día se pueden analizar conjuntos de datos masivos, y con la ayuda de algoritmos bien adaptados, podemos tener acceso y filtrar datos de muchos procesos diferentes, ya sean del área de la física, tecnológica o incluso social. Ha llegado el momento de desarrollar nuevos enfoques para filtrar una gran cantidad de información.

Es en este contexto en el que nació el enfoque de red para el análisis de series temporales. El algoritmo de visibilidad publicado por Lucas Lacasa en 2008 [5] constituye una de otras posibilidades para mapear una serie de tiempo en un gráfico y posteriormente analizar la estructura de la serie a través del conjunto de herramientas desarrolladas en la teoría de grafos / redes complejas.

4.1.1. Diferentes métodos para mapear series de tiempo en gráficos

La idea de mapear series de tiempo en gráficos parece atractiva porque tiende un puente entre dos campos prolíficos de la ciencia moderna como el análisis de señales no lineales y la teoría de redes complejas, tanto que ha atraído la atención de varios grupos de investigación que han contribuido al tema con diferentes estrategias de mapeo. Si bien una lista exhaustiva de tales estrategias está más allá del alcance de este trabajo, describiremos brevemente algunas de ellas.

Zhang y Small en 2006 [48] desarrollaron un método que mapeó cada ciclo de una serie de tiempo pseudoperiódica en un nodo en un gráfico. La conexión entre nodos se estableció mediante un umbral de distancia en el espacio de fase reconstruido cuando era posible o mediante el coeficiente de correlación lineal entre ciclos en presencia de ruido. Las series de tiempo periódicas ruidosas se mapearon en gráficos aleatorios, mientras que las series de tiempo caóticas lo hicieron en escala libre, con redes de mundo pequeño debido a la presencia de órbitas periódicas inestables. Este método se aplicó posteriormente para caracterizar la dinámica cardíaca.

Xu en 2008 [49] se concentraron en las frecuencias relativas de aparición de motivos de cuatro nodos dentro de un gráfico en particular para clasificarlo en una superfamilia de redes que correspondían a dinámicas subyacentes específicas de la serie de tiempo mapeada. En este caso, el método de mapeo consistió en incrustar la serie temporal en un espacio de fase apropiado donde cada punto correspondía a un nodo de la red. Se impuso un umbral no solo en la distancia mínima entre dos vecinos para ser elegible (la separación temporal debería ser mayor que el período medio de los datos) sino también en el número máximo de vecinos que podría tener un nodo. Se encontraron diferentes superfamilias para dinámicas subyacentes periódicas caóticas, hipercaóticas, aleatorias y ruidosas. También se encontraron huellas digitales únicas para sistemas dinámicos específicos dentro de una familia.

Donner en 2010 y 2011[50, 51]) presentaron una técnica que se basaba en las propiedades de recurrencia en el espacio de fase de un sistema dinámico. Más precisamente, la matriz de recurrencia obtenida al imponer un umbral en la distancia mínima entre dos puntos en el espacio de fase (como en (Xu 2008 [49])) se interpretó como la matriz de adyacencia de un gráfico no ponderado y no dirigido. Las propiedades de dichos gráficos a tres escalas diferentes (local, intermediada y global) se presentaron y estudiaron en varios sistemas paradigmáticos (mapa de Hénon, sistema de Rossler, sistema de Lorenz, mapa de Bernoulli). Se analizó la variación de algunas de las propiedades de los gráficos con el umbral de distancia, se propuso el uso de medidas específicas como el coeficiente de agrupamiento local como una forma de detectar objetos dinámicamente invariantes (puntos silla u órbitas periódicas inestables) y se sugirió estudiar las propiedades del gráfico que dependen de la dimensión de incrustación como un medio para distinguir entre sistemas estocásticos y caóticos.

Campanharo en 2011 [52] contribuyeron con una idea en la línea de Shirazi (2009 [53]), Strozzzi en 2009[54] y Haraguchi en 2009 [55] de un mapeo sobreyectivo que admite una operación inversa. Este enfoque abre la posibilidad

recíproca de beneficiarse del análisis de series de tiempo para estudiar la estructura y propiedades de las redes. Las series de tiempo se tratan como procesos de Markov, los valores se agrupan en cuantiles que corresponderán a los nodos en el gráfico asociado. Las conexiones ponderadas y dirigidas se establecen entre nodos en función de la probabilidad de transición entre cuantiles. Una operación inversa se puede definir sin ningún conocimiento a priori de la correspondencia entre nodos y cuantiles, simplemente imponiendo una condición de continuidad en la serie de tiempo por medio de una función de costo definida en la matriz de adyacencia ponderada del gráfico. Se realiza un recorrido aleatorio por la red y se recupera una serie temporal con propiedades equivalentes a la original. Este método se aplicó a una batería de casos que incluía una familia de procesos periódicos a aleatorios parametrizados por la probabilidad de transición p , un par de sistemas caóticos (atractores de Lorentz y Rossler) y dos series de tiempo de frecuencia cardíaca humana. Recíprocamente, el mapa inverso se aplicó a la red metabólica de *Arabidopsis Thaliana* y a la red de internet del año 97. Se demostró que las series de tiempo obtenidas exhiben diferentes dinámicas.

Entre todos estos métodos de mapeo, en este capítulo vamos a concentrar nuestra atención en el desarrollado en Lacasa en 2008[5] y trabajos posteriores. Para citar algunas de sus características más relevantes, destacaremos su no localidad intrínseca, su bajo costo computacional, su implementación sencilla y su forma bastante “simple” de heredar las propiedades de las series de tiempo en la estructura de los gráficos asociados. Estas características van a facilitar la búsqueda de conexiones entre los procesos subyacentes y las redes obtenidas a partir de ellos mediante un análisis directo de estas últimas.

4.2. Teoría del algoritmo de visibilidad

Con fines ilustrativos, en la figura 4.1 se presenta un esquema del algoritmo de visibilidad. En la zona superior trazamos los primeros 20 valores de una serie periódica usando barras verticales (los valores de los datos se muestran encima del gráfico). Teniendo en cuenta esto, vinculamos cada barra (cada punto de la serie temporal) con todas aquellas que se pueden ver desde la parte superior de la considerada (líneas grises), obteniendo el gráfico asociado (mostrado en la parte inferior de la figura). En este gráfico, cada nodo corresponde, en el mismo orden, a datos en serie, y se conectan dos nodos si existe visibilidad entre los datos correspondientes, es decir, si hay una línea recta que conecta los datos de la serie, siempre que esta “línea de visibilidad” no se cruza con ninguna altura de datos intermedia.

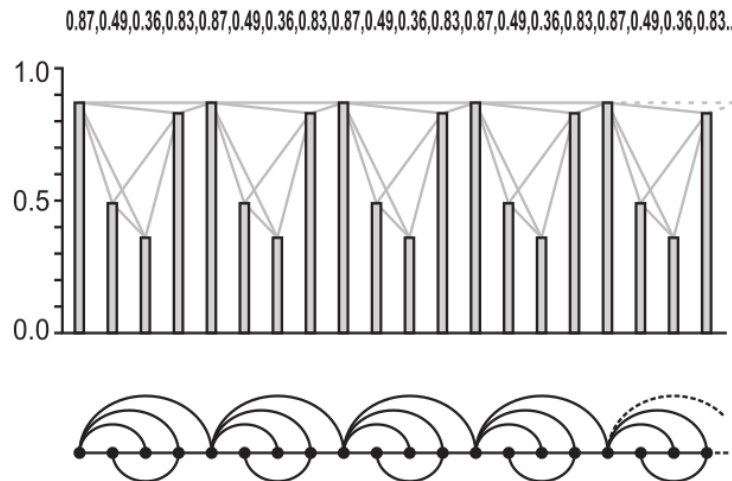


Figura 4.1: Ejemplo ilustrativo del algoritmo de visibilidad. En la parte superior graficamos una serie temporal periódica y en la parte inferior representamos el gráfico generado a través del algoritmo de visibilidad. Cada dato de la serie corresponde a un nodo en el gráfico, de modo que dos nodos están conectados si sus alturas de datos correspondientes cumplen el criterio de visibilidad de la ecuación 4.1. Tenga en cuenta que la distribución de grados del gráfico de visibilidad está compuesta por un número finito de picos, muy en la línea de la Transformada Discreta de Fourier de una señal periódica. Por tanto, podemos interpretar el algoritmo de visibilidad como una transformación geométrica. (Lacasa, 2008 [5]).

De manera más formal, sea $\{x(t_i)\}_{i=1..N}$ una serie de tiempo de N datos. El algoritmo de visibilidad natural (Lacasa, 2008[5]) asigna cada dato de la serie a un nodo en el gráfico de visibilidad natural (en adelante NVg por sus siglas en inglés *natural visibility graph*). Dos nodos i y j en el gráfico están conectados si se puede dibujar una línea recta en la serie de tiempo que une $x(t_i)$ y $x(t_j)$ que no interseca ninguna altura de datos intermedia $x(t_k)$ (vease la figura 4.1 para obtener un gráfico ilustración).

Por lo tanto, i y j son dos nodos conectados, si se cumple el siguiente criterio geométrico dentro de la serie de tiempo:

$$x(t_k) < x(t_i) + (x(t_j) - x(t_i)) \frac{t_k - t_i}{t_j - t_k} \quad (4.1)$$

Podemos comprobar fácilmente por medio del presente algoritmo, que el gráfico extraído de una serie de tiempo es siempre:

1. Conexa: cada nodo ve al menos a sus vecinos más cercanos (izquierda y derecha).
2. No dirigida: la forma en que se construye el algoritmo, no hay una dirección definida en los enlaces.
3. Invariante ante transformaciones en los datos de la serie: el criterio de visibilidad es invariante bajo el cambio de escala de ambos ejes horizontal y vertical, y bajo traslaciones horizontales y verticales (ver figura 4.2).
4. Con pérdidas: parte de la información relativa a la serie temporal se pierde inevitablemente en el mapeo debido al hecho de que la estructura de la red está completamente determinada en la matriz de adyacencia (binaria). Por ejemplo, dos series periódicas con el mismo período que $T1 = \dots, 3, 1, 3, 1, \dots$ y $T2 = \dots, 3, 2, 3, 2, \dots$ tendrían el mismo gráfico de visibilidad, aunque cuantitativamente diferente.

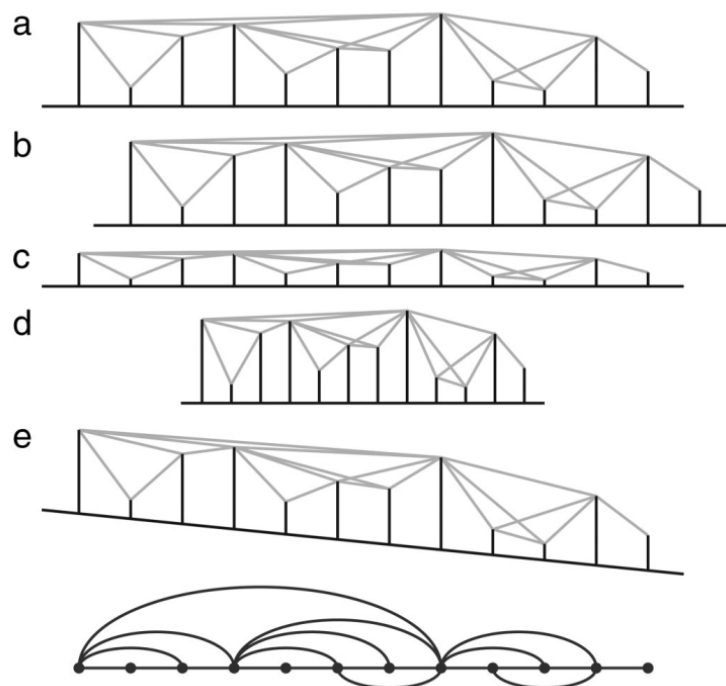


Figura 4.2: El gráfico de visibilidad de una serie de tiempo permanece invariable bajo varias transformaciones de la serie de tiempo. (a) Serie temporal original con vínculos de visibilidad. (b) Traducción de los datos. (c) Cambio de escala vertical. (d) Cambio de escala horizontal. (e) Adición de una tendencia lineal a los datos. Como se puede ver en el diagrama inferior, en todos estos casos el gráfico de visibilidad permanece invariante. (Lacasa, 2008 [5]).

Una pregunta sencilla es: ¿qué representa el algoritmo de visibilidad? Para profundizar en la interpretación geométrica del gráfico de visibilidad, centrémonos en una serie periódica. Es sencillo que su gráfico de visibilidad es una concatenación de un motivo: una repetición de un patrón (ver figura 4.1). Ahora bien, ¿cuál es la distribución de grados $P(k)$ de este gráfico de visibilidad? Dado que el gráfico es solo la repetición de un motivo, la distribución de grados estará formada por un número finito de valores no nulos, este número está relacionado con el período de la serie periódica asociada. Este comportamiento nos recuerda la Transformada Discreta de Fourier (DFT), que para series periódicas está formada por un número finito de picos (modos de vibración) relacionados con el período de la serie. Usando esta analogía, podemos entender el algoritmo de visibilidad como una transformación geométrica (en lugar de integral). Mientras que una DFT descompone una señal en una suma de modos (eventualmente infinitos), el algoritmo de visibilidad descompone una señal en una concatenación de motivos gráficos, y la distribución de grados simplemente crea un histograma de tales “modos geométricos”. Mientras que la serie temporal se define en el dominio del tiempo y la DFT se define en el dominio de la frecuencia, el gráfico de visibilidad se define en el “dominio de visibilidad”. En este punto podemos mencionar que mientras que una DFT genérica no capta la presencia de correlaciones no lineales en series de tiempo (como la presencia de comportamiento caótico), veremos que el algoritmo de visibilidad puede distinguir entre series estocásticas y caóticas. Por supuesto, esta analogía es, hasta ahora, una simple metáfora para ayudar a nuestra intuición (esta transformación no es reversible, por ejemplo).

4.2.1. Grado vs altura

Un aspecto interesante que vale la pena explorar es la relación entre la altura de los datos y el grado del nodo, es decir, para estudiar si se cumple una relación funcional entre la altura de un dato y el grado de su nodo asociado. En este sentido, definamos $P(k|x)$ como la probabilidad condicional de que un nodo dado tenga grado k siempre que tenga altura x . $P(k|x)$ se deduce fácilmente en trabajo de Luque en 2009[56], resultando en

$$P(k | x) = \sum_{j=0}^{k-2} \frac{(-1)^{k-2}}{j!(k-2-j)!} [1 - F(x)]^2 \cdot [\ln(1 - F(x))]^{k-2} \quad (4.2)$$

El valor medio del grado de un nodo asociado a un dato de altura x , $K(x)$, es

entonces

$$K(x) = \sum_{k=2}^{\infty} kP(k | x) = 2 - 2\ln(1 - F(x)) \quad (4.3)$$

donde $F(x) = \int_{-\infty}^x f(x') dx'$

Dado que $F(x) \in [0, 1]$ y $\ln(x)$ son funciones monótonamente crecientes, $K(x)$ también aumentará monótonamente. Por tanto, podemos concluir que los *hubs* de grafos (es decir, los nodos más conectados) son los datos con mayores valores, es decir, los eventos extremos de la serie.

4.2.2. Visibilidad de larga distancia, grado medio y longitud media del camino

Se puede demostrar que la probabilidad $P(n)$ de que dos datos separados por n datos intermedios sean dos nodos conectados en el gráfico es (véase Luque, 2009 [56]))

$$\begin{aligned} P(n) &= \left(\frac{1}{n} - 1\right) \int_0^1 f(x_0) F^n(x_0) dx_0 + \int_0^1 f(x_0) F^{n-1}(x_0) dx_0 \\ &= \frac{2}{n(n+1)} \end{aligned} \quad (4.4)$$

donde $P(n)$ es independiente de la distribución de probabilidad $f(x)$ de la variable aleatoria. Observe que el último resultado también se puede obtener, alternativamente, con un argumento puramente combinatorio: tome una serie aleatoria con $n + 1$ datos y elija sus dos valores más grandes. Este último par se puede colocar con equiprobabilidad en $n(n + 1)$ posiciones, mientras que solo dos de ellas son tales que los valores más grandes se colocan a la distancia n , por lo que obtenemos $P(n) = \frac{2}{n(n+1)}$ de acuerdo con el desarrollo anterior.

4.3. ¿Hacia una teoría de grafos de series de tiempo?

En el apartado anterior se han considerado propiedades específicas de los gráficos de visibilidad. Basándonos en las dualidades antes mencionadas entre la estructura de series de tiempo y las características topológicas de la red, procedemos aquí a dar los primeros pasos para un análisis teórico gráfico de series de tiempo y sistemas dinámicos, abordando un problema no trivial del análisis de series de tiempo a través del aparato del algoritmo de visibilidad.

4.3.1. Estimación del exponente de Hurst con NVg

Los procesos auto-similares como el movimiento browniano fraccional (fBm, Mandelbrot y Van Ness en 1968 [57]) se utilizan actualmente para modelar fenómenos fractales de diferente naturaleza, que van desde la física o la biología hasta la economía o la ingeniería (ver Lacasa, 2009[58] y referencias en el mismo). Un fBm $B_H(t)$ es un proceso aleatorio no estacionario con incrementos estacionarios auto-similares (ruido gaussiano fraccional) que se puede caracterizar por el llamado exponente de Hurst, $0 < H < 1$. Se obtiene el movimiento browniano de memoria de un paso para $H = \frac{1}{2}$, mientras que las series de tiempo con $H > \frac{1}{2}$ muestran persistencia y antipersistencia si $H < \frac{1}{2}$. Si bien se han introducido diferentes generadores y estimadores de fBm en los últimos años, la comunidad carece de consenso sobre qué método es el más adecuado para cada caso. Este inconveniente proviene del hecho de que el formalismo fBm es exacto en el límite infinito, es decir, cuando se considera toda la serie infinita de datos. Sin embargo, en la práctica, las series en tiempo real son finitas. En consecuencia, las correlaciones de largo alcance se rompen parcialmente en series finitas y la dinámica local correspondiente a una ventana temporal particular se sobreestima. La simulación práctica y la estimación a partir de series de tiempo reales (finitas) es, en consecuencia, un tema importante que, hasta ahora, sigue abierto. Se puede encontrar una descripción general de las diferentes metodologías y comparaciones en Carbone, 2007[59]; Kantelhardt, 2008 [60]; Karagiannis, 2004 [61]; Mielniczuk y Wojdylo, 2007 [62]; Pilgram y Kaplan, 1998 [63]; Podobnik y Stanley, 2008 [64]; Simonsen, 1998[65]; Weron, 2002 [66].

En esta sección abordamos el problema de estimar el exponente de Hurst de una serie fBm mediante el NVg. Si mapeamos una serie de tiempo fBm por medio

del NVa, lo que obtenemos es un gráfico sin escala (Lacasa 2008,2009 [5, 58]), ver figura 4.3

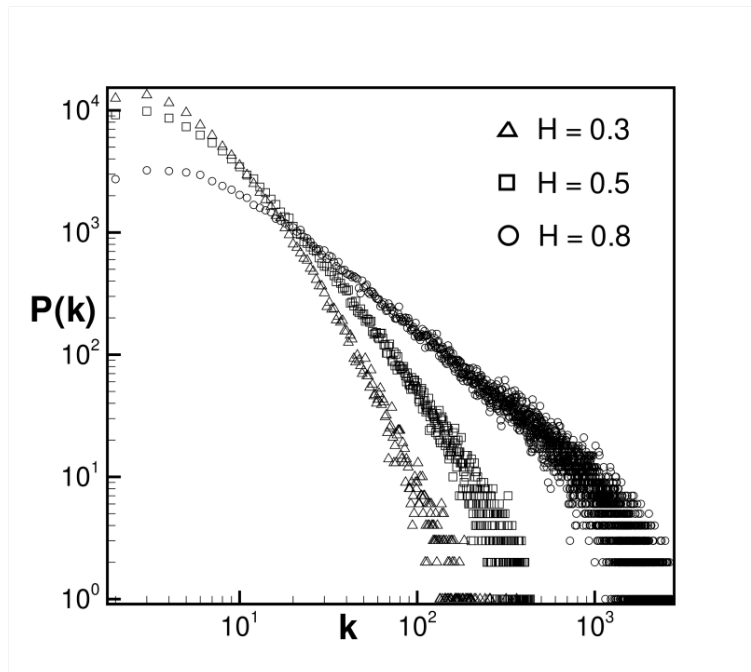


Figura 4.3: Distribución de grados de tres gráficos de visibilidad, a saber (i) triángulos: extraídos de una serie fBm de 10^5 datos con $H = 0.3$, (ii) cuadrados: extraídos de una serie fBm de 10^5 datos con $H = 0.5$, (iii) círculos : extraído de una serie fBm de 10^5 datos con $H = 0.8$. Tenga en cuenta que las distribuciones no están normalizadas. Las tres gráficos de visibilidad están libres de escala ya que sus distribuciones de grados siguen una ley de potencia $P(k) \sim k^{-\gamma}$ con exponentes decrecientes $\gamma_{0.3} > \gamma_{0.5} > \gamma_{0.8}$. (Nuñez, 2012 [6]).

De hecho, que fBm produzca gráficos de visibilidad libre de escala no es tan sorprendente; los nodos más conectados (*hubs*) son los responsables de las distribuciones de grados de cola pesada. Dentro de la serie fBm, los *hubs* están relacionados con valores extremos en la serie, ya que un dato con un valor muy grande tiene típicamente una gran conectividad (un hecho que recuerda a la ecuación 4.3). Se puede demostrar (Lacasa, 2009 [58]) que la distribución de grados de un NVg extraído de un fBm con exponente de Hurst H muestra una forma de ley de potencia $P(k) \sim k^{-\gamma}$, tal que

$$\gamma(H) = 3 - 2H \quad (4.5)$$

El análisis numérico corroboró esta relación teórica en Lacasa 2009[58].Es bien

sabido que fBm tiene un espectro de potencia que se comporta como $1/f^\beta$, donde el exponente β está relacionado con el exponente de Hurst de un proceso fBm a través de la conocida relación

$$\beta(H) = 1 + 2H \quad (4.6)$$

Ahora de acuerdo con las ecuaciones 4.5 y 4.6, la distribución de grados del gráfico de visibilidad correspondiente a una serie de tiempo con ruido $f^{-\beta}$ debería ser nuevamente la ley de potencia $P(k) \sim k^{-\gamma}$ donde

$$\gamma(\beta) = 4 - \beta \quad (4.7)$$

La predicción teórica de la ecuación 4.7 también fue corroborado numéricamente en Lacasa,2009 [58]. Finalmente, la ecuación 4.6 se cumple para los procesos fBm, mientras que para los incrementos de un proceso fBm, conocido como ruido Gaussiano fraccional (fGn), la relación entre β y H resulta ser

$$\beta(H) = -1 + 2H \quad (4.8)$$

La relación entre γ y H para un fGn (donde fGn es una serie compuesta por los incrementos de un fBm) se puede deducir que es

$$\gamma(H) = 5 - 2H \quad (4.9)$$

Para ilustrar este último caso, abordan una dinámica realista y llamativa donde se ha descrito recientemente la dependencia de largo alcance. El ciclo de la marcha (el intervalo del ritmo del paso de la marcha humana) es una señal fisiológica que ha demostrado mostrar dinámicas fractales y correlaciones de largo alcance en adultos jóvenes sanos (Goldberger, 2002[67]; Hausdorff, 1996 [7]). En la parte superior de la fig. 4.4 se representa una serie que describe las fluctuaciones del ritmo de la caminata de una persona joven sana, para el ritmo lento (serie inferior de 3304 puntos) y el ritmo rápido (serie superior de 3595 puntos) respectivamente (datos disponibles en <https://www.physionet.org/content/umwdb/1.0.0/> (Goldberger, 2000[68])). En la parte inferior hemos representado la distribución de grados de sus gráficos de visibilidad. Estas son nuevamente leyes de potencia con exponentes $\gamma = 3.03 \pm 0.05$ para ritmo rápido y

$\gamma = 3.19 \pm 0.05$ para ritmo lento (derivado a través de MLE). Según la ecuación 4.7, el algoritmo de visibilidad predice que la dinámica de la marcha muestra un comportamiento $f^{-\beta}$ con $\beta = 1$ para ritmo rápido y $\beta = 0.8$ para ritmo lento, en perfecta concordancia con los resultados previos basados en un análisis de fluctuación de tendencia (Goldberger, 2002[67]; Hausdorff, 1996 [7]). Estas series registran las fluctuaciones del ritmo de la caminata (es decir, los incrementos), por lo que de acuerdo con la ecuación 4.9, el exponente de Hurst es $H = 1$ para ritmo rápido y $H = 0.9$ para ritmo lento, es decir, la dinámica evidencia dependencia de largo alcance (persistencia) (Goldberger, 2002[67]; Hausdorff, 1996 [7]).

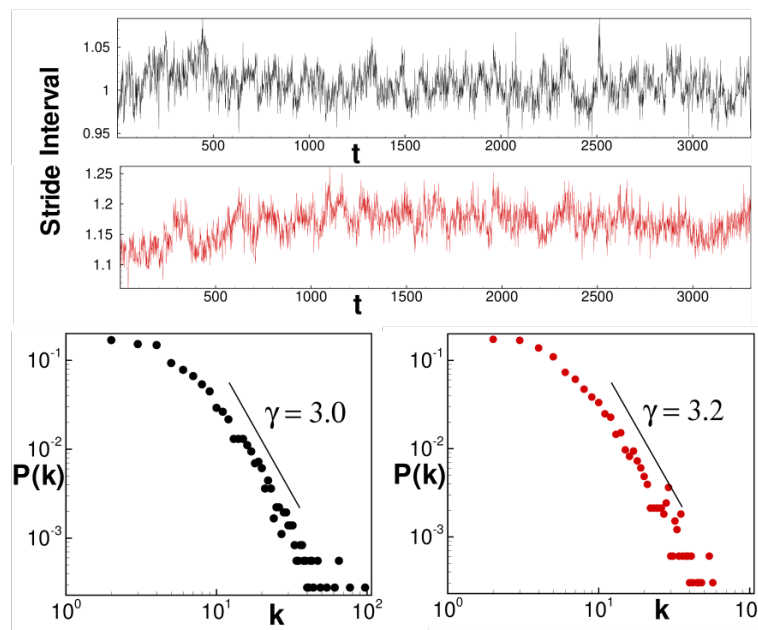


Figura 4.4: Señal negra: serie de tiempo de 3595 puntos del intervalo del ritmo del paso de la marcha de una persona sana a paso rápido. Señal roja: serie de tiempo de 3304 puntos del intervalo del ritmo del paso de la marcha de una persona sana a paso lento. Abajo: Distribución en grados de los gráficos de visibilidad asociados (el gráfico está en log-log). Estas son leyes de potencia donde $\gamma = 3.03 \pm 0.05$ para el movimiento rápido (puntos negros) y $\gamma = 3.19 \pm 0.05$ para el movimiento lento (puntos rojos), lo que proporciona $\beta = 1$ y $\beta = 0.8$ para el ritmo rápido y lento respectivamente, de acuerdo con la ecuación 4.7, de acuerdo con resultados anteriores (Goldberger, 2002; Hausdorff, 1996[7]). (Nuñez, 2012 [6]).

4.4. Resumen, perspectivas y problemas abiertos

En este capítulo se ha presentado una revisión sobre el estado del arte de los algoritmos de visibilidad, como método para realizar análisis de series de tiempo a través de la teoría de redes. Hemos informado las propiedades de los algoritmos de visibilidad, y hemos explorado su capacidad en el problema de estimación del exponente de Hurst en auto-similar (serie fractal).

La simplicidad y la sencillez de un método pueden ser complicadas, ya que pueden transmitir una impresión errónea para producir resultados directamente cuando se aplican a problemas concretos. Desde un punto de vista físico, el interés práctico de este método radica en su capacidad para revelar propiedades del sistema en estudio, es decir, revelar estructuras ocultas en una serie determinada. Pero esta capacidad está íntimamente ligada a la fuerza y el alcance de la teoría detrás del método. Por eso, antes de aventurarse a estudiar sistemas complejos en la naturaleza, un método debe proporcionar un soporte teórico suficiente. En el caso en estudio, se debe indicar claramente qué información y qué propiedades estamos mapeando en qué y cómo, antes de intentar medir todo tipo de características en un gráfico de visibilidad.

5

Diseño e implementación de la reconstrucción del mapa cerebral a partir de señales de resonancia magnética en reposo y el algoritmo de visibilidad

En el capítulo tres se mencionaron varias técnicas utilizadas para realizar la parcelación del cerebro humano, en este capítulo se plantea el diseño e implementación de una técnica diferente basada en el algoritmo de visibilidad visto en el capítulo 4, que si bien este nos arroja cómo están conectados todos los vóxeles de un corte a analizar, veremos qué regiones sobresalen y si algunas regiones del cerebro humano están conectadas como lo menciona la literatura médica.

Cabe mencionar que el presente trabajo fue realizado en el marco de un proyecto de colaboración que tiene la Dra. Katya Rodríguez Vázquez del IIMAS con el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. El neurocirujano Bayron Alexander Sandoval Bonilla y el neuropsicólogo Josafat Jonathan Sánchez Dueñas plantearon la necesidad de un trabajo como el que se desarrolló en esta tesis, los especialistas mencionados dieron seguimiento, retroalimentación del trabajo desarrollado y finalmente certificaron que los resultados obtenidos son coherentes con lo reportado en la literatura y con lo que ellos esperaban obtener.

5.1. Metodología

La figura 5.1 muestra los pasos que se siguieron para el presente trabajo.

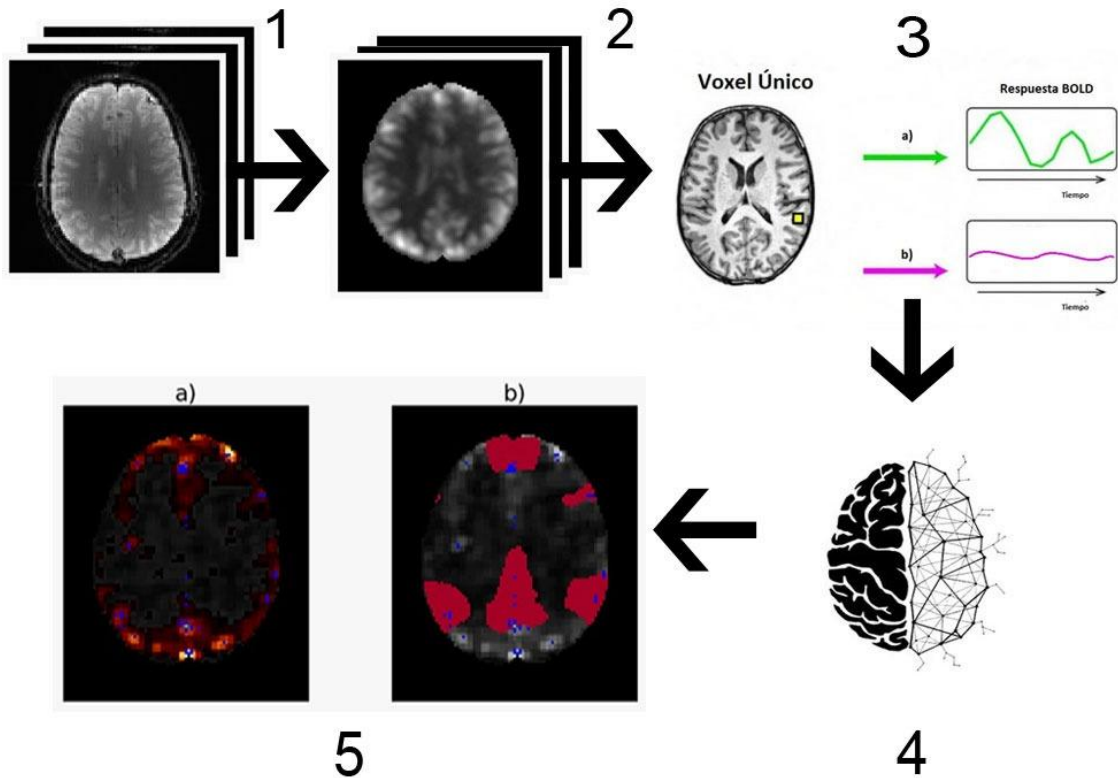


Figura 5.1: Metodología utilizada en esta investigación.

El paso 1 es la obtención de imágenes de resonancia magnética funcional en reposo (hablaremos a detalle de estas en la sección 5.2), estas imágenes son preprocesadas en el paso 2 donde son centradas, normalizadas y filtradas para omitir ruido (hablaremos a detalle en la sección 5.3).

A partir de estas imágenes ya preprocesadas, se obtiene la respuesta BOLD de cada vóxel como lo representa el paso 3 (detallado en la sección 5.4).

Estas respuestas BOLD nos sirven de entrada para el algoritmo de visibilidad haciendo mapeo de señales a una red (grafo), obteniendo una gráfica como la del paso 4 (5.5).

Una vez obtenida la gráfica, es oportuno verificar los resultados obtenidos, por eso en el paso 5 de la figura 5.1 se hace la comparación de la red neuronal por defecto (5.7) con los resultados obtenidos 5.8.

5.2. Imágenes a procesar para el estudio de sujetos sanos

Para el presente trabajo, se utilizó la base de datos [69] que se menciona en el artículo “Multiband multi-echo imaging of simultaneous oxygenation and flow timeseries for resting state connectivity” [70] donde encontramos 7 sujetos sanos en estado en reposo con la siguiente descripción:

Este conjunto de datos contiene datos en estado de reposo recopilados mediante una adquisición de ASL eco múltiple simultáneo pseudocontinuo (pCASL) y BOLD. La información adicional sobre la secuencia es la siguiente:

La secuencia consta de un módulo de etiquetado ASL pseudocontinuo no balanceado (pCASL), seguido de un período de retardo posterior al etiquetado (PLD, *post labeling delay*). Después del PLD, se implementó una lectura de EPI de excitación multibanda y eco de gradiente. También se aplicó Blipped-CAIPI para reducir la amplificación del ruido del factor g causada por el alisado en rodajas en las imágenes de MB. Cada eco de la adquisición de eco múltiple se obtuvo de forma consecutiva como parte de una toma. La última repetición es la imagen M0 recopilada para la cuantificación de CBF.

Cada sujeto se sometió a una exploración MBME ASL / BOLD en estado de reposo, que utilizó un esquema de etiquetado pCASL no equilibrado con un tiempo de etiquetado = 1.5s y PLD = 1.0s. Se empleó una adquisición de espacio k parcial con 20 líneas de sobreexploración. Para mantener los últimos TEs dentro de rangos razonables y reducir el tiempo total de lectura, se empleó la aceleración en el plano con $R = 2$. Los parámetros adicionales para la ejecución de MBME ASL / BOLD fueron los siguientes: número de ecos = 4, TE = 9.1, 25, 39.6, 54.3 ms, TR = 3.5s, factor MB = 4, número de excitaciones = 0 (cortes totales = $9 \times 4 = 36$), FOV = 240 mm, resolución = $3 \times 3 \times 3$ mm, FA = 90° , ancho de pulso de RF = 6400 ms. Las exploraciones duraron 644 segundos y dieron como resultado 167 adquisiciones, excluidas las repeticiones de calibración. Se indicó a los sujetos que permanecieran despiertos con los ojos cerrados.

5.3. Preprocesamiento realizado

Cada sujeto de la base de datos mencionada en la sección anterior fue preprocesado utilizando la plataforma de Matlab utilizando el toolbox CONN basado en el paquete SPM12 de la siguiente manera:

A las imágenes BOLD y estructural se les aplicó el preprocesamiento predefinido para análisis basados en volumen (normalización directa al espacio MNI) con un *Kernel* de 6mm.

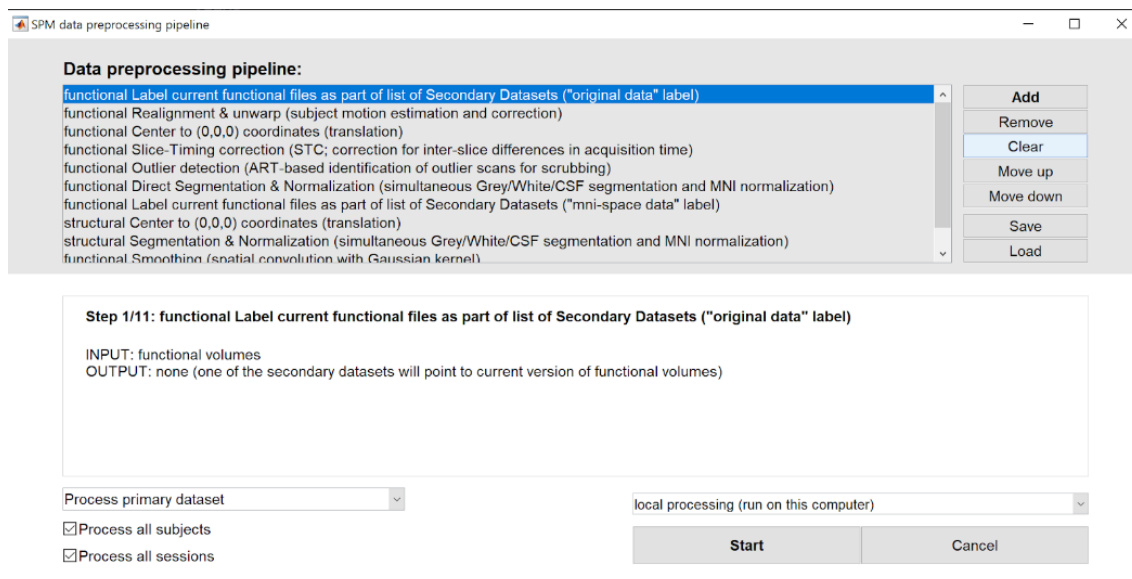


Figura 5.2: Ventana del preprocesamiento SPM

Este *pipeline* incluye los siguientes preprocesamientos:

1. Realineación funcional y desenvolver (movimiento y corrección del sujeto).
2. Centro funcional a (0,0,0) coordenadas (traslación).
3. Corrección funcional del tiempo de corte (STC, corrección de las diferencias entre cortes en el tiempo de adquisición).
4. Detección de valores atípicos funcionales (identificación basada en ART de escaneos de valores atípicos para la limpieza).
5. Segmentación y normalización directas funcionales.

6. Etiquetar archivos funcionales actuales como parte de la lista de conjuntos de datos secundarios.
7. Centro estructural a (0,0,0).
8. Segmentación y normalización estructural.
9. Suavizado funcional con un *kernel* gaussiano de 6mm.
10. Etiquetar los archivos funcionales actuales como parte de la lista del conjunto de datos secundarios.

Una vez ejecutado este preprocesamiento se obtienen dos archivos: `BETA_denoising_SubjectX.nii` y `niftiNORMS_SubjectX_Session001.nii`. Ambos archivos arrojan imágenes de 91 x 109 vóxeles. El archivo `niftiNORMS_SubjectX_Session001.nii` no se utilizó ya que este arroja un solo volumen.

Se tomó el archivo `BETA_denoising_SubjectX.nii` para este estudio ya que este contiene, dependiendo del sujeto de 26 a 28 volúmenes en cada vóxel (recordemos que SPM nos está quitando el ruido que tiene el estudio); estos volúmenes son importantes ya que nos indicarán la fluctuación de niveles de oxígeno en las zonas del cerebro que representa el vóxel en cuestión. Este archivo se convirtió a `.hdr` y `.img` para ser procesados en Python 3.

5.4. Obtención de volumen de cada vóxel

Como se mencionó en la sección anterior, el archivo utilizado `BETA_denoising_SubjectX.nii` nos muestra el nivel de oxigenación de cada vóxel en la respuesta BOLD, como se puede ver en la figura 5.3

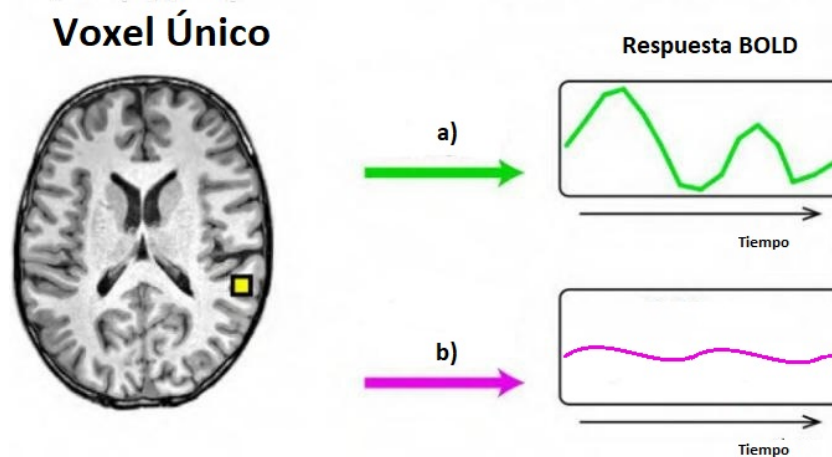


Figura 5.3: El vóxel resaltado en amarillo tiene una cierta cantidad total de hemoglobina desoxigenada. Si es como el inciso b) , es considerada zona no activa ya que el nivel de oxigenación tiende a ser constante. Por otro lado, si vemos una actividad como el inciso a), este tiene muchos cambios por lo que podemos decir que es una zona activa.

Como se vio en el capítulo 2, el contraste funcional generalmente se basa en la cantidad total de hemoglobina desoxigenada en la sangre y si una región se clasifica como activa o inactiva, depende de la magnitud del cambio en la desoxigenación de hemoglobina, es decir, entre más oscilación o cambio en la intensidad de la señal significa que esa zona es activa, por el contrario, si no hay gran cambio en esta y tiende a ser una gráfica constante lo consideramos como una zona inactiva.

Basados en esa observación tomamos la respuesta BOLD de cada vóxel, se hizo el método `suma_de_cambios`. Este método recibe los puntos que conforman la respuesta BOLD, la suma inicialmente empieza en 0, tomamos los dos primeros puntos, restamos el valor entre estos y obtenemos el valor absoluto de esta resta (para así siempre conservar un valor positivo). Este valor obtenido lo sumamos al valor inicial, repetimos el procedimiento tomando el segundo y tercer elemento y así consecutivamente hasta recorrer todos los puntos que conforman la respuesta BOLD. Al final, si se obtiene un número grande, será de una zona activa y si es un número pequeño es una zona inactiva.

5.5. Mapeo de señales a una red (grafo) (series de tiempo a un grafo complejo)

Una vez obtenido el valor anterior por vóxel, damos los vóxeles como dato de entrada al algoritmo de visibilidad mencionado en el capítulo cuatro.

Sin embargo, cabe aclarar que lo que tenemos es una matriz numérica que representa los vóxeles del cerebro, el algoritmo recibe una lista de vóxeles por lo que si se otorga los nodos en un recorrido en dirección del eje X es diferente al del eje Y, por lo que se tuvo que hacer el recorrido en ambas direcciones en la matriz para que así el vóxel pueda ver en las cuatro direcciones; izquierda, derecha, arriba y abajo.

El algoritmo nos da como resultado un grafo que nos indica cómo están conectados los vóxeles que se dieron como dato de entrada.

5.6. Orientación de imágenes en el cerebro

El escáner de resonancia magnética explora el cerebro y produce la imagen resultante en tres planos diferentes para una descripción detallada. El escáner de resonancia magnética proporciona varias imágenes de exploración del cerebro desde diferentes direcciones. La figura 5.4 muestra los diferentes planos de las imágenes cerebrales de resonancia magnética. Uno es el plano axial que corta el cerebro de arriba hacia abajo, el segundo es el plano coronal que muestra la información desde la parte posterior con la médula espinal y el último es el plano sagital. El plano sagital describe la imagen del cerebro del lado izquierdo y derecho de la anatomía del cerebro que se muestra en la figura 5.4. (Velmurugan, 2016 [71]).

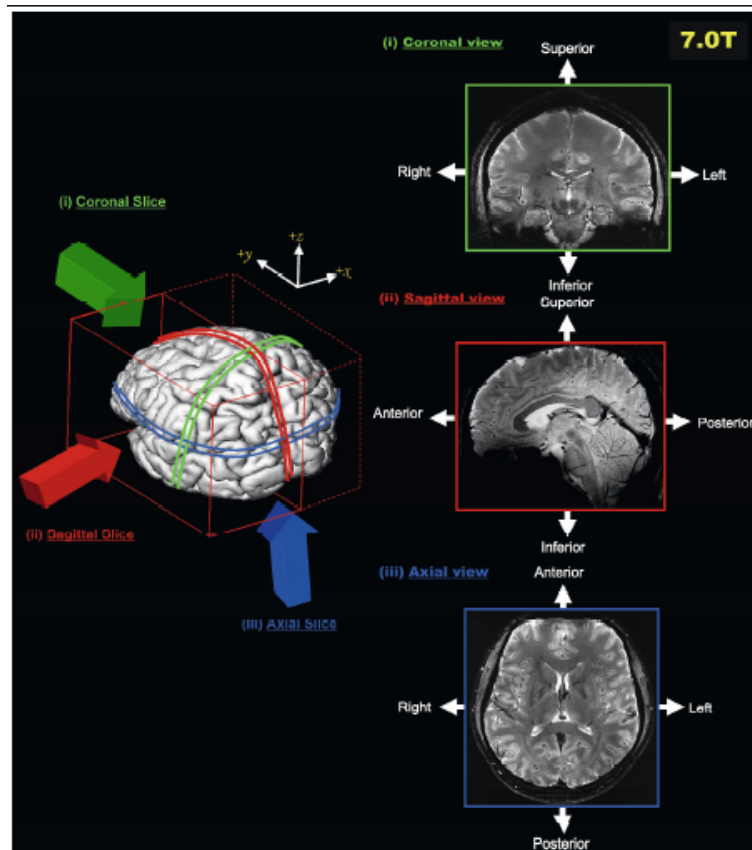


Figura 5.4: Cortes cerebrales, (i) corte coronal, (ii) corte sagital (iii) corte axial. (Kockro, 2010 [8]).

5.7. Red neuronal por defecto

Como ya mencionamos en el capítulo 2, la red neuronal por defecto es la red de mayor actividad aun estando en reposo. Las zonas destacadas con el color vino que presentamos en la figura 5.5 fueron extraídas del “Atlas55+: Brain Functional Atlas for Late Adulthood”[72], estas son las zonas que representan la DMN en un corte Axial en $Z = 26$.

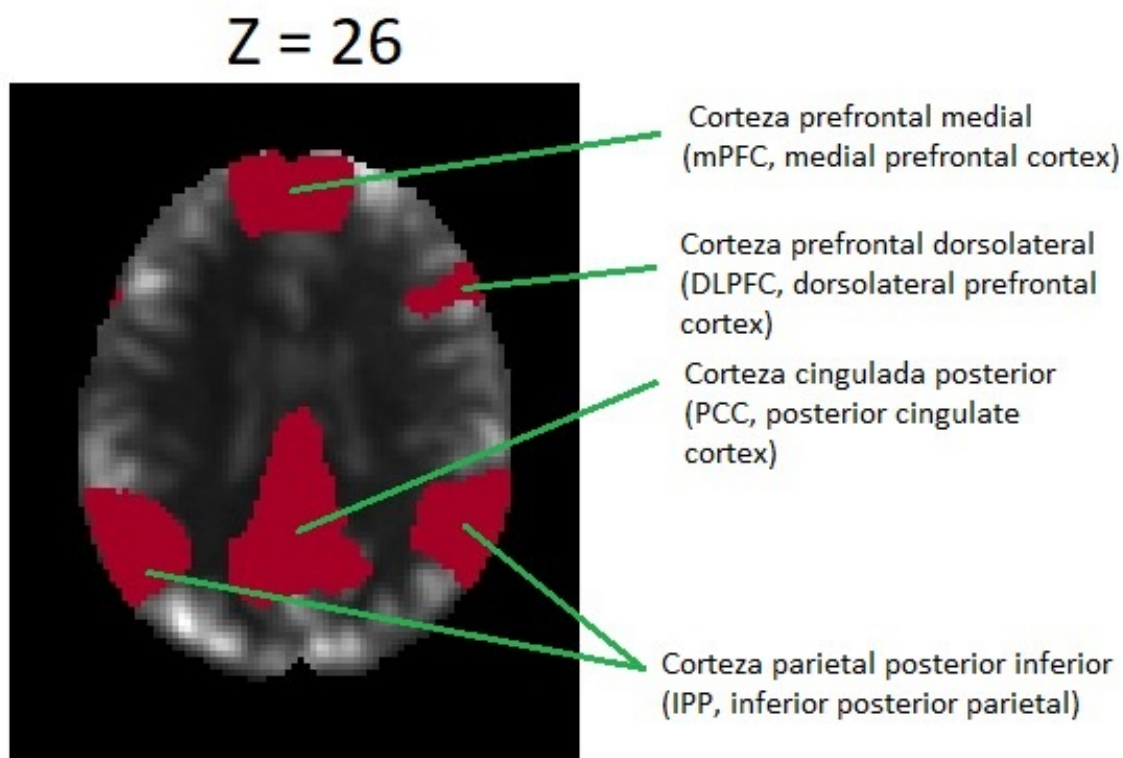


Figura 5.5: Red neuronal por defecto en el corte Axial Z = 26.

Si bien está señalada la corteza prefrontal dorsolateral en la figura 5.5, haremos énfasis en las otras regiones ya que son las que comúnmente se mencionan en la literatura médica.

5.8. Análisis de resultados obtenidos en pruebas con sujetos sanos usando como referencia la red neuronal por defecto

Una vez obtenido los grafos resultantes del algoritmo de visibilidad, en cada sujeto se tomaron los nodos/vóxeles de mayor adyacencias y los resultados son los que se muestran a continuación.

En todas las imágenes que se presentarán a continuación, se hizo una superposición de la siguiente manera: en el inciso a) la imagen base es la imagen escala de grises que se obtuvo de la suma de cambios de cada vóxel, la capa en tonos rojizos son los vóxeles más activos donde el amarillo serían zonas de mayor

actividad y rojo oscuro zonas con menos actividad, y finalmente la capa azul son los vóxeles que están conectados al vóxel verde agua señalado, esta es una subred que se obtuvo al tomar uno de los nodos con mayor adyacencia del grafo generado por el algoritmo de visibilidad.

En la figura 5.6 podemos ver que se seleccionó a un nodo en la corteza cingulada posterior; éste se destaca con color verde agua. El algoritmo nos arroja que ese nodo/vóxel está conectado con los nodos que se encuentran en la zona de la corteza prefrontal medial, corteza cingulada posterior, corteza parietal posterior inferior incluyendo corteza prefrontal dorsolateral. Si es difícil de notar, en el inciso b) tenemos la misma escala de grises base, las zonas color vino representan una plantilla de la red neuronal por defecto (que buscamos) y dejamos los mismos tonos azules para los vóxeles que están conectados al vóxel verde agua¹.

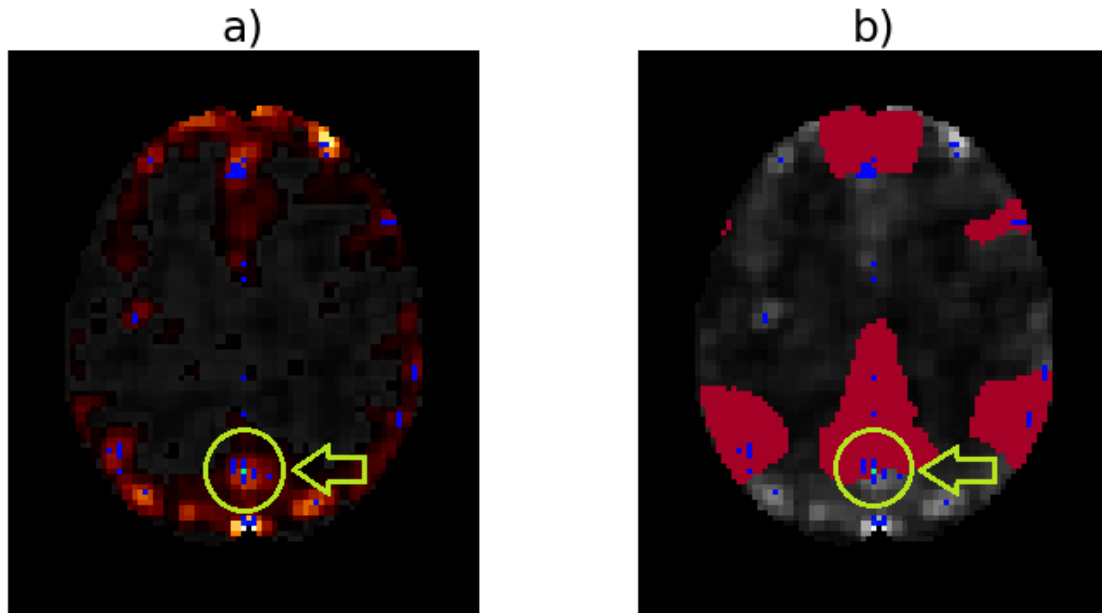


Figura 5.6: Resultado obtenido del Sujeto 7, a) La imagen base es la imagen escala de grises que se obtuvo de la suma de cambios de cada vóxel, la capa en tonos rojizos son los vóxeles más activos donde el amarillo serían zonas de mayor actividad y rojo oscuro zonas con menos actividad, la capa azul son los vóxeles que están conectados al vóxel verde agua señalado, esta es una subred que se obtuvo al tomar uno de los nodos con mayor adyacencia del grafo generado por el algoritmo de visibilidad. b) Tenemos la misma escala de grises base, las zonas color vino representan una plantilla de la DMN, los tonos azules son los vóxeles que están conectados al vóxel verde agua.

¹Las figuras 5.7 a 5.16 fueron realizadas de la misma manera descrita en la figura 5.6

En la figura 5.7 podemos ver la idea planteada.

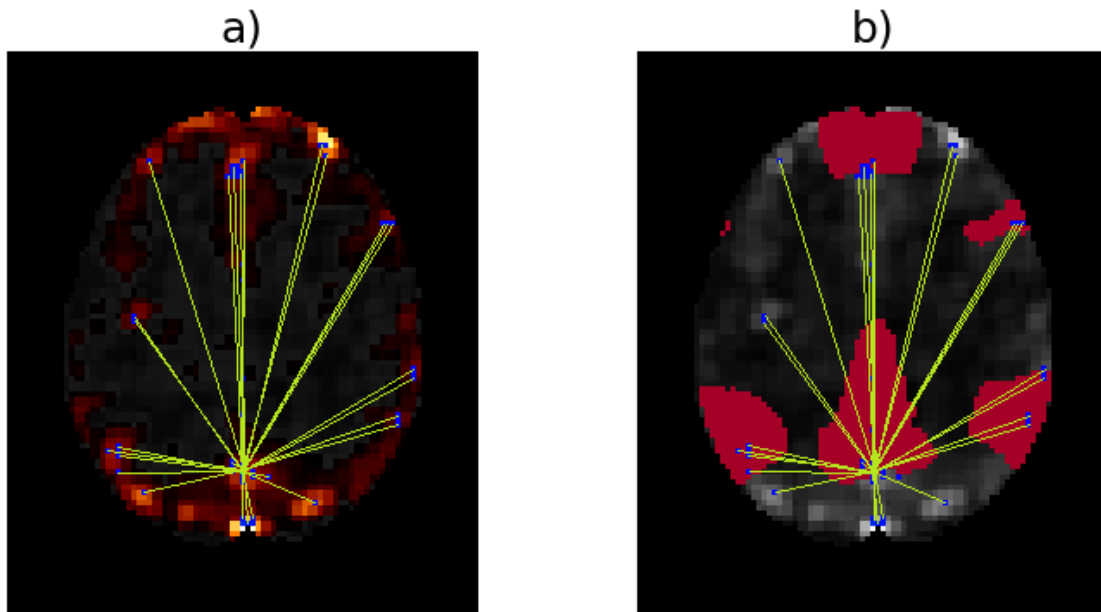


Figura 5.7: Resultado obtenido del sujeto 7, se muestra una subred encontrada, las conexiones del vóxel de interés (señalado en la figura 5.6) con otras regiones están indicadas a través de las líneas verdes.

Es necesario mencionar que los vóxeles azules no se conectan en línea recta al vóxel señalado en la figura 5.6, solo que están conectados de alguna manera el vóxel señalado.

Teniendo esta imagen es más claro ver que la mayoría de los nodos están en la red neuronal por defecto. Cabe resaltar que cada persona piensa de manera diferente y por ende se obtuvieron resultados diferentes en cada sujeto. Sin embargo, todos coinciden en mostrar esa conexión en las zonas que pertenecen a la red neuronal por defecto como podemos observar en las siguientes figuras.

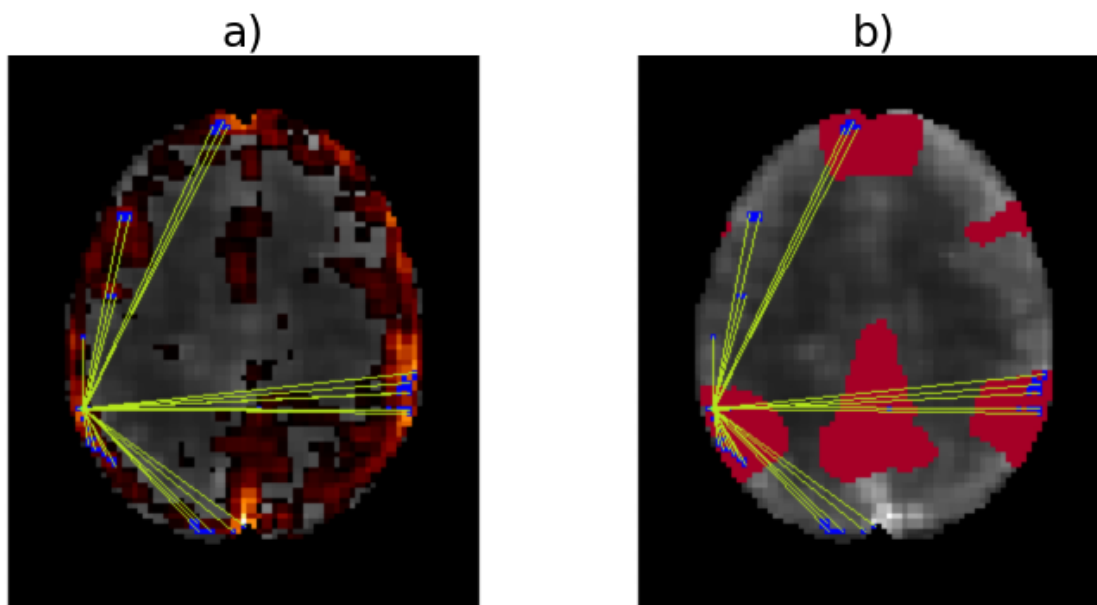


Figura 5.8: Resultado obtenido del sujeto 6, en este caso, vemos otra subred generada donde el vóxel ubicado en la corteza parietal posterior inferior, se conecta con los vóxeles ubicados en su mayoría en las zonas que pertenecen a la red neuronal por defecto.

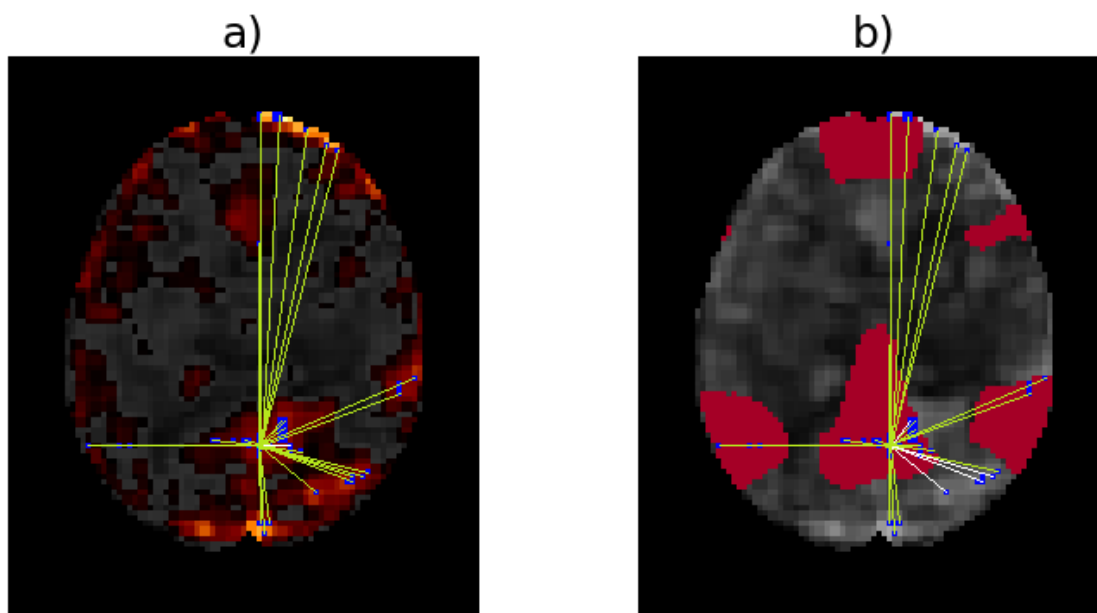


Figura 5.9: Resultado obtenido del sujeto 5, en este caso, vemos otra subred generada donde el vóxel ubicado en la corteza cingulada posterior, se conecta con los vóxeles ubicados en su mayoría en las zonas que pertenecen a la red neuronal por defecto.

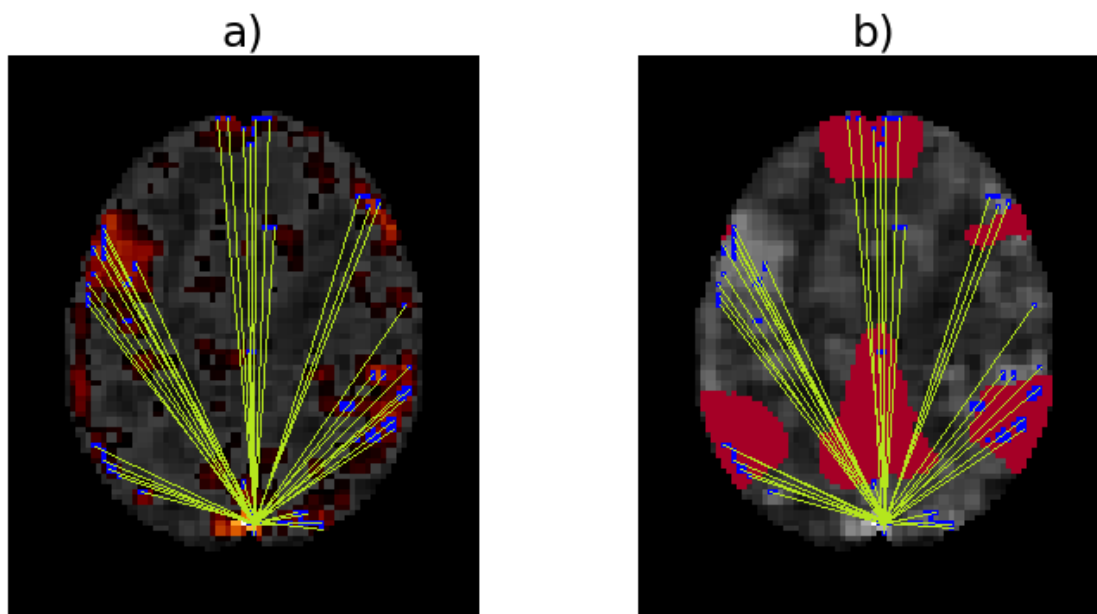


Figura 5.10: Resultado obtenido del sujeto 4, en este caso, vemos otra subred generada donde el vóxel ubicado debajo de la corteza cingulada posterior, se conecta con los vóxeles ubicados en su mayoría en las zonas que pertenecen a la red neuronal por defecto

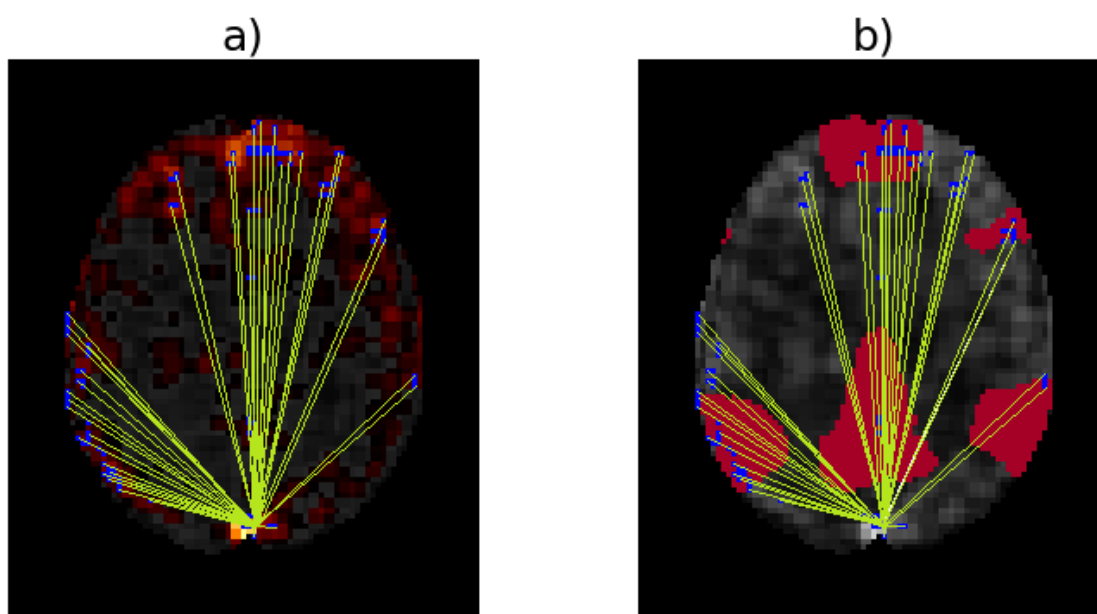


Figura 5.11: Resultado obtenido del sujeto 3, en este caso, vemos otra subred generada donde el vóxel ubicado debajo de la corteza cingulada posterior, se conecta con los vóxeles ubicados en su mayoría en las zonas que pertenecen a la red neuronal por defecto.

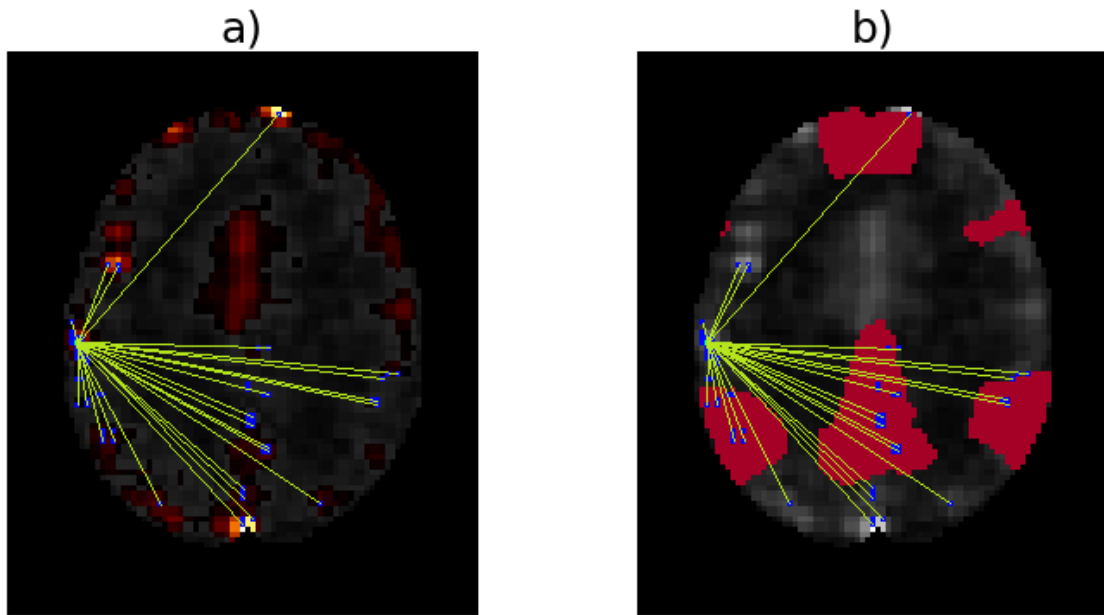


Figura 5.12: Resultado obtenido del sujeto 2, en este caso, vemos otra subred generada donde el vóxel ubicado en la corteza parietal posterior inferior, se conecta con los vóxeles ubicados en su mayoría en las zonas que pertenecen a la red neuronal por defecto.

También es importante mencionar que no toda la actividad cerebral de un sujeto en estado de reposo está únicamente en la red neuronal por defecto, en algunos casos, los vóxeles como los señalados en la figura 5.10 y 5.11 tienen mayor actividad y se conectan con las zonas que conforman la red neuronal por defecto.

5.9. Análisis de la evolución de una persona con epilepsia con el algoritmo de visibilidad

5.9.1. Epilepsia

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico caracterizado por la presencia de crisis convulsivas recurrentes y espontáneas debidas a sincronización anormal y excesiva de la actividad neuronal. Se trata de una enfermedad tratable con medicamentos, con los que en la gran mayoría de los casos se logra un

control de las crisis epilépticas y permiten a los pacientes tener una adecuada calidad de vida. Sin embargo, en uno de cada cuatro esta respuesta no se obtiene (epilepsia refractaria) por lo que debe evaluarse la posibilidad de intervención quirúrgica.

El objetivo de la cirugía de epilepsia es obtener un adecuado manejo de las crisis convulsivas sin afectar la función cerebral, generando un impacto positivo en la calidad de vida de la persona. El proceso de selección del paciente candidato a cirugía requiere de un grupo multidisciplinario que formule y confronte hipótesis a partir de estudios clínicos, neurofisiológicos y de imagen, para que de esta manera identifiquen el lugar del cerebro a partir del cual se originan las crisis refractarias, denominada zona epileptogénica. Cuando dicha zona se encuentra o está cercana a un área cerebral que tiene una función específica (lenguaje, memoria, control motor, entre otras) y que es indispensable o deseable preservar, existe una herramienta para localizarla, el mapeo cerebral. Este recurso se ejecuta mientras la persona es operada, indicando al paciente realizar tareas específicas para una función determinada (por ejemplo, identificar una imagen en una prueba de lenguaje), mientras el neurocirujano aplica diversos tipos de corrientes eléctricas en un ambiente controlado, para verificar que no existan alteraciones derivadas del procedimiento [73, 74].

Durante las últimas décadas, se han dedicado enormes esfuerzos para mejorar la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la refractariedad de una epilepsia. Sin embargo, ninguna de las hipótesis postuladas hasta el momento ha conseguido entregar una explicación definitiva [74].

5.9.2. Caso de estudio

A continuación se presentarán los resultados de una persona con epilepsia tomados recientemente en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Para presentar estos datos, primero mencionaremos los datos de las especificaciones del equipo utilizado.

5.9.2.1. Adquisición de datos por IRM

Los datos estructurales y funcionales fueron adquiridos con un escáner de resonancia magnética de 3T marca Siemens modelo Skyra, equipado con una

antena para cráneo de 32 canales (Avanto, Skyra Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). Inicialmente se realizó un mapeo de campo mediante una secuencia de imágenes gradiente eco – eco planar (GE-EPI) para corregir distorsiones de campo magnético. Los datos Resting State fMRI fueron adquiridos usando una secuencia ponderada a T2* (GE-EPI). Las imágenes estructurales adquiridas para realizar el corrección se realizaron mediante una secuencia 3D magnetization-Prepared, Rapid Acquisition Gradient Echo (MP-RAGE).

5.9.2.2. Adquisición de mapas de campo

Secuencia GE-EPI. Tiempo de repetición (TR) = 413 ms, tiempo de eco (TE)₁ = 4.9 ms, TE₂ = 7.4ms, tamaño de vóxel = $3.44 \times 3.44 \times 3 \text{mm}^3$, *flip angle* = 60° .

5.9.2.3. Adquisición de estado en reposo

Secuencia GE-EPI. Tiempo de repetición (TR) = 3000 ms, tiempo de eco (TE) = 30ms, 200 volúmenes, tamaño de vóxel = $2.0 \times 2.0 \times 3.0 \text{mm}^3$, 36 cortes, *flip angle* = 90° , tiempo de adquisición (TA) = 10:11 minutos.

5.9.2.4. Adquisición de secuencia 3DMP-RAGE

TR = 1,700ms, TE = 2.5ms, TI = 922ms, *flip angle* = 9° , tamaño de vóxel = $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$, con 192 rebanadas.

5.9.2.5. Resultados de las imágenes obtenidas en enero del 2019

Las imágenes que a continuación se presentan fueron tomadas el 30 de enero del 2019. La situación del sujeto a examinar: mujer con epilepsia recientemente operada para implantar un electrodo que estimule la actividad cerebral. Al momento de la toma de la imagen, el electrodo estaba apagado.

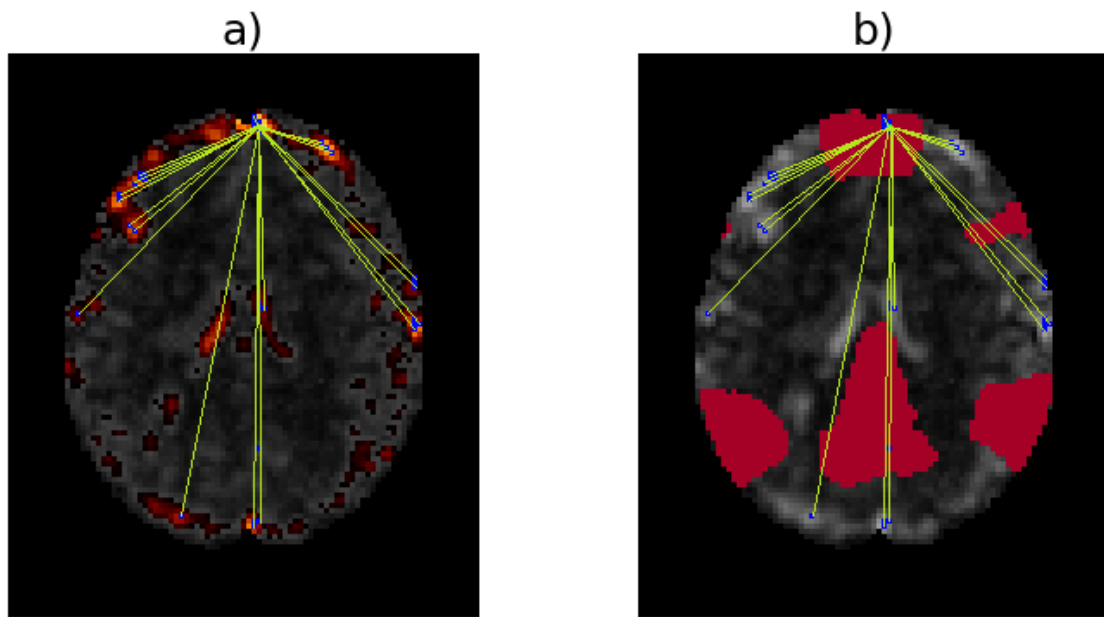


Figura 5.13: Resultado obtenido del sujeto con epilepsia, en este caso, vemos el vóxel ubicado en la corteza prefrontal media, se puede apreciar la poca conectividad, y cómo no está presente una conexión en la corteza cingulada posterior ni en la corteza parietal posterior inferior.

Como podemos observar en la figura 5.13 la persona presenta poca actividad cerebral. Al tratar de encontrar la red neuronal por defecto encontramos que no existe esa conexión como fue con los sujetos sanos, esto muy probablemente se deba a que el cerebro está alterado, es decir, no está funcionando como debería de ser. También se puede apreciar que solo hay conexión por regiones muy limitadas como se ve en la figura 5.14.

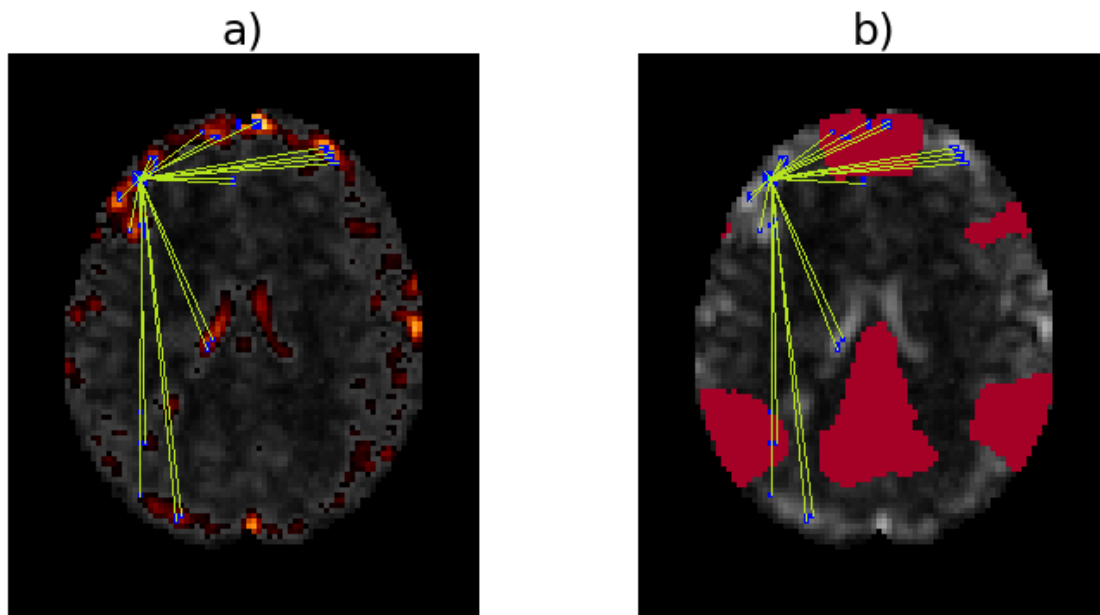


Figura 5.14: Resultado obtenido del sujeto con epilepsia con otra subred, en este caso, vemos el vóxel ubicado en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, la mayor actividad está concentrada en la zona mencionada, también podemos apreciar que no está presente una conexión en la corteza cingulada posterior ni en la corteza parietal posterior inferior derecha.

5.9.2.6. Resultados de las imágenes obtenidas en mayo del 2019

A la paciente se le implantó un electrodo en la zona epileptogena, para la fecha de la toma de la fMRI, el electrodo llevaba tres meses funcionando y estimulando el cerebro. En la figura 5.15 se muestra la ubicación del electrodo y en la figura 5.16 se muestra el efecto positivo que tuvo la implantación del electrodo.

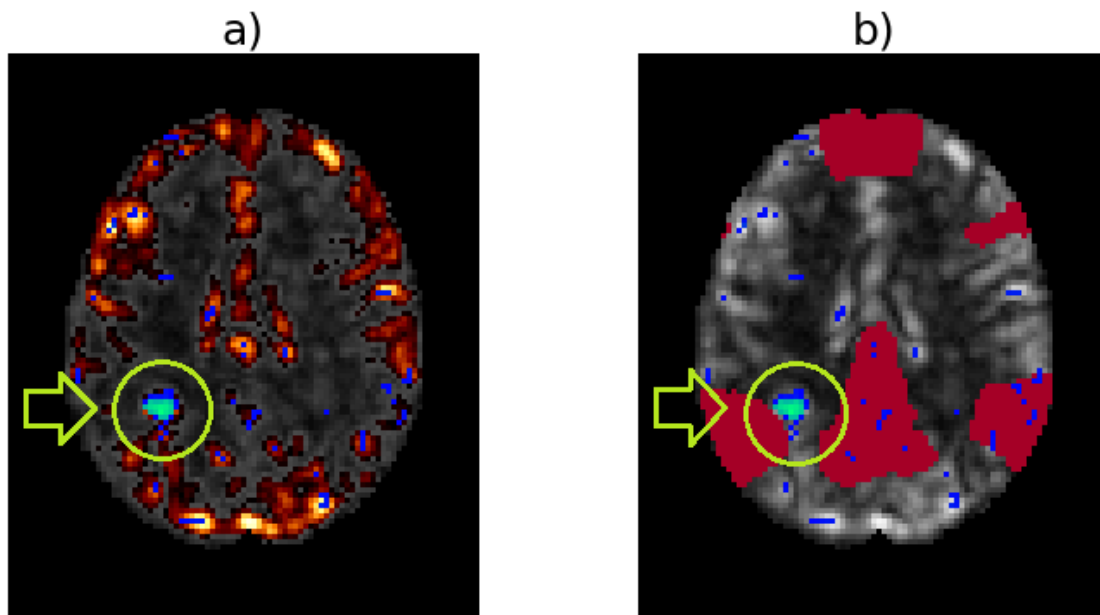


Figura 5.15: Resultado obtenido del sujeto con epilepsia después de 3 meses de funcionamiento del electrodo implantado. El electrodo está denotado por la zona color verde agua.

Podemos ver en la figura 5.15 a) cómo significativamente aumentó la actividad cerebral, el electrodo se encuentra en la zona que está resaltada con un color verde agua. En la figura 5.15 b) podemos ver con más claridad las zonas que estimula este electrodo, si bien no influye en todas las zonas que conforman la red neuronal por defecto, se estimula la zona de la corteza cingulada posterior y corteza parietal posterior inferior.

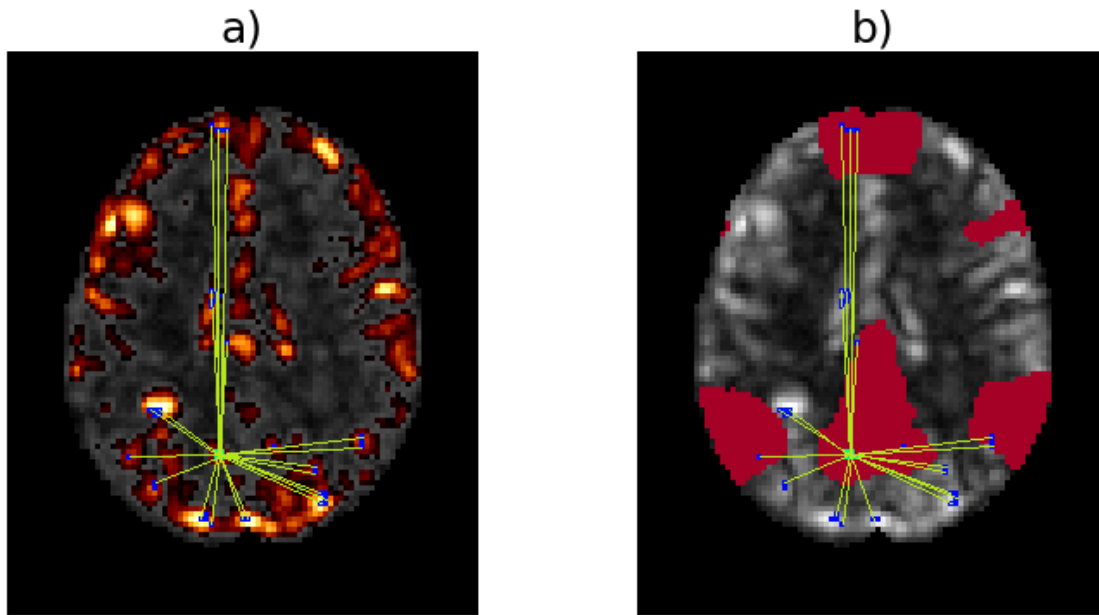


Figura 5.16: Resultado obtenido del sujeto con epilepsia con 3 meses de funcionamiento del electrodo implantado, la zona resaltada en la corteza cingulada posterior es una de las zonas que fueron estimuladas por el electrodo.

Al hacer una exploración más profunda podemos ver que las zonas estimuladas como las presentadas en la figura 5.16 , la zona verde agua (que se encuentra en la corteza cingulada posterior) lograron hacer conexión con vóxeles pertenecientes a la red neuronal por defecto, permitiendo aparentar un comportamiento perteneciente a un paciente sano, viéndose reflejado en un decremento muy significativo de las crisis epilépticas.

5.10. Discusión

Como se menciona en el capítulo 2 un factor clave para obtener los resultados de este trabajo fue el preprocesamiento, ya que este mejora la validez de las pruebas y comparaciones entre sujetos. De hecho, al tratar de hacer pruebas sin este al inicio de la investigación, los resultados fueron muy pobres (los lugares señalados no concordaban con la literatura médica).

Este estudio se enfoca en el corte axial $Z = 26$ ya que es el más mencionado en la literatura médica para mostrar la red neuronal por defecto, aunque se puede encontrar en otros cortes.

En este capítulo se presenta la aplicación del algoritmo de visibilidad, una técnica novedosa, sencilla y fácil de aplicar que no ha sido anteriormente utilizada para el estudio del cerebro humano.

El grafo creado por el algoritmo de visibilidad es difícil de dibujar y por ende de mostrar ya que está conformado por un total de 9,919 vóxeles/ nodos, por lo que solo se verificaron las subredes más importantes de este, que concordaron con las zonas que conforman la red neuronal por defecto.

Al probar la metodología presentada en este capítulo a una base de datos de imágenes de resonancia magnética funcional en reposo pudimos ver que en los sujetos sanos siempre se hace presente la red neuronal por defecto, a diferencia de la persona con epilepsia que mostraba poca actividad y la ausencia de la red neuronal por defecto, mostrando así una deficiencia neuronal en el sujeto.

Así mismo las conexiones observadas en el sujeto con epilepsia son acotadas a zonas cercanas y pequeñas. Si bien la colocación de un electrodo ayudó a este paciente, es probable que una colocación guiada pueda mejorar el resultado.

5.10.1. Dificultades

Se pretendía usar estudios recientes de sujetos sanos, sin embargo a causa de la pandemia del SARS-CoV-2 (COVID-19) no fue posible obtener estos, por lo que se tuvo que trabajar con una base de datos de un trabajo anterior.

La base de datos utilizada contiene 7 sujetos sanos y por cada uno de estos se tienen 4 archivos, relacionados a la aplicación de cuatro ecos diferentes. El artículo que está relacionado a esta base de datos, muestra cómo combinaron los 4 ecos y lo utilizaron. En este trabajo también se pretendía combinar los cuatro ecos (el SPM daba la opción), sin embargo, siempre marcó error y no terminaba el preprocesamiento, por lo que no se pudo analizar esa combinación de ecos.

Aunque la base datos utilizada cuenta con información de 7 sujetos, solo se hicieron pruebas con 6 sujetos (los sujetos del 2 al 7), ya que el preprocesamiento arrojaba errores que no permitieron trabajar con el sujeto 1.

Si bien el tiempo de preprocesamiento es largo, ya que nos alinea las imágenes, elimina ruidos, entre otras cosas ya descritas, también el procesamiento del algoritmo de visibilidad fue largo. Esto se debe a que la entrada de este son los

vóxeles a analizar y entre más grande sea la cantidad de datos de entrada el procesamiento se hace más intensivo.

6

Conclusiones

El primer reto que se presentó en este trabajo, dado que la autora tiene una formación académica en el área de ciencias exactas, fue empaparse del conocimiento neurológico necesario para poder abordar el problema, el informarse del por qué las imágenes de resonancia magnética funcional en reposo actualmente son tan relevantes para el estudio del cerebro y su entendimiento.

La red de conexiones de la corteza cerebral para estudios de resonancia funcional en estado de reposo es un área en pleno desarrollo que permitirá en algún momento comprender mejor el funcionamiento del cerebro de sujetos sanos y permitirá de mejor manera diagnosticar las distintas neuropatologías. En el presente trabajo partimos de imágenes de fMRI en estado en reposo, que primeramente fueron preprocesadas, después se obtuvo la respuesta BOLD de cada vóxel de cada uno de los cortes axiales, posteriormente estas respuestas BOLD nos sirven de entrada para el algoritmo de visibilidad, mismo que arroja un grafo que corresponde a la actividad cerebral del sujeto analizado. Finalmente, para validar nuestros resultados se compararon las redes de conexión obtenidas con la red neuronal por defecto.

El algoritmo de visibilidad nos está otorgando un mapa cerebral que al poner atención en los nodos con mayor adyacencia, nos encontramos que coinciden con las zonas de la red neuronal por defecto, lo que nos indica que se están encontrando resultados similares a lo ya anteriormente encontrado en esta área de estudio.

Destacamos que la gran virtud del algoritmo de visibilidad respecto a otros es que muestra cómo está conectado un vóxel específico con otros, lo cual es una ventaja que ofrece este algoritmo con respecto a otros porque no sólo se limita a señalar las zonas de mayor actividad. Cabe resaltar que no es un grafo dirigido, por lo que una de las limitaciones del algoritmo es que no podemos decir la dirección en la que se conectan las regiones funcionales, solo que existen las conexiones.

Si bien se encontraron otras subredes, solo se mostró en este trabajo las subredes que se ubican en las zonas pertenecientes a la red neuronal por defecto y es

preciso señalar que corresponde a los nodos con mayor grado de adyacencia que arrojó el algoritmo de visibilidad.

Teniendo en cuenta esto se pudo ver cómo un sujeto con epilepsia no presentaba la red neuronal por defecto y con ayuda de un electrodo fue capaz de estimular al cerebro logrando hacer funcionar el cerebro de manera más regular (al menos sin presentar crisis epilépticas), aunque de manera visual (las zonas rojizas) se ve la red neuronal por defecto, el algoritmo de visibilidad mostró que falta conexión en la zona de la corteza prefrontal medial.

Cabe destacar que aunque el algoritmo de visibilidad se ha utilizado para otro tipo de problemas como el mostrado en el capítulo 4, en este caso vemos lo novedoso que es la aplicación de este algoritmo en el mapeo de series de tiempo extraídas a partir de imágenes de resonancia magnética en reposo al mapa cerebral. Podemos destacar que es un algoritmo fácil y sencillo de aplicar.

Este trabajo parece la punta del *iceberg*, a partir del cual pueden darse muchas posibles exploraciones. Hay mucho trabajo por hacer, pero con este trabajo como base, es un camino prometedor para los posibles avances médicos para el tratamiento de afecciones cerebrales.

6.0.1. Trabajo a futuro

Cuando se inició esta investigación se pretendía usar imágenes recientes de sujetos sanos, como he mencionado antes en las dificultades. Solo se tuvo oportunidad de probarlo con un sujeto sano reciente (y se obtuvieron resultados similares a los ya mostrados), sería adecuado hacer más pruebas con imágenes de resonancia magnética en reposo con más sujetos sanos recientes para respaldar los resultados obtenidos, por lo que se deja a trabajo a futuro.

Usando como base este trabajo y una base de datos de personas que sufren de epilepsia, se podría mostrar cómo está funcionando en esos casos el cerebro. Así mismo, con ayuda de un algoritmo bioinspirado, se podría trazar un nuevo camino a la reconexión del cerebro humano en pacientes que sufren de alguna afección neuronal como es la epilepsia.

Esta idea podría indicar un mejor lugar para la colocación de los electrodos como los mencionados en el capítulo 5 sección 5.9 para que estimule las zo-

nas que conforman a la red neuronal por defecto y estas a su vez estimulen el funcionamiento del resto del cerebro, logrando así una mejor rehabilitación.

Bibliografía

- [1] S. A. Huettel, *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Sunderland, 2004.
- [2] M. Fox, A. Snyder, J. Zacks, and M. Raichle, “Coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses,” *Nature Neuroscience*, vol. 9, no. 1, pp. 23–25, Jan. 2006.
- [3] V. Michel, A. Gramfort, G. Varoquaux, E. Eger, C. Keribin, and B. Thirion, “A supervised clustering approach for fmri-based inference of brain states,” *CoRR*, vol. abs/1104.5304, 2011. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1104.5304>
- [4] B. Thirion, G. Varoquaux, E. Dohmatob, and J.-B. Poline, “Which fmri clustering gives good brain parcellations?” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 8, p. 167, 2014. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2014.00167>
- [5] L. Lacasa, B. Luque, F. Ballesteros, J. Luque, and J. C. Nuño, “From time series to complex networks: The visibility graph,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 105, no. 13, pp. 4972–4975, 2008. [Online]. Available: <https://www.pnas.org/content/105/13/4972>
- [6] A. M. Nuñez, L. Lacasa, J. P. Gomez, and B. Luque, “Visibility algorithms: A short review,” in *New Frontiers in Graph Theory*, Y. Zhang, Ed. Rijeka: IntechOpen, 2012, ch. 6. [Online]. Available: <https://doi.org/10.5772/34810>
- [7] J. M. Hausdorff, P. L. Purdon, C. K. Peng, Z. Ladin, J. Y. Wei, and A. L. Goldberger, “Fractal dynamics of human gait: stability of long-range correlations in stride interval fluctuations,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 80, no. 5, pp. 1448–1457, 1996, PMID: 8727526. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.80.5.1448>
- [8] R. A. Kockro and C. Amaxopoulou, “Zang-hee cho (editor): 7.0 tesla mri brain atlas: In vivo atlas with cryomacrotome correlation,” *Neurosurgical Review*, vol. 33, no. 3, pp. 383–384, Jul 2010. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1007/s10143-010-0265-6>

- [9] E. G. Jones and T. P. S. Powell, “An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey,” *Brain*, vol. 93, no. 4, pp. 793–820, 10 1970. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1093/brain/93.4.793>
- [10] M. M. Mesulam, “From sensation to cognition.” *Brain*, vol. 121, no. 6, pp. 1013–1052, 06 1998. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1093/brain/121.6.1013>
- [11] D. N. Pandya and H. G. Kuypers, “Cortico-cortical connections in the rhesus monkey,” *Brain research*, vol. 13, no. 1, pp. 13–36, 1969. [Online]. Available: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(69\)90141-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(69)90141-3)
- [12] K. R. A. Van Dijk, T. Hedden, A. Venkataraman, K. C. Evans, S. W. Lazar, and R. L. Buckner, “Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: Theory, properties, and optimization,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 103, no. 1, pp. 297–321, 2010, pMID: 19889849. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1152/jn.00783.2009>
- [13] D. Bassett and E. Bullmore, “Human brain networks in health and disease,” *Current Opinion in Neurology*, vol. 22, p. 340–347, 2009.
- [14] E. Bullmore and O. Sporns, “Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems,” *Nature reviews. Neuroscience*, vol. 10, no. 3, pp. 186–198, 2009. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- [15] D. J. Watts and S. H. Strogatz, “Collective dynamics of ‘small-world’ networks,” *Nature*, vol. 393, no. 6684, pp. 440–442, Jun. 1998. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1038/30918>
- [16] O. Sporns, C. J. Honey, and R. Kotter, “Identification and classification of hubs in brain networks,” *PLOS ONE*, vol. 2, no. 10, pp. 1–14, 10 2007. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001049>
- [17] S. Achard, R. Salvador, B. Whitcher, J. Suckling, and E. Bullmore, “A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs,” *Journal of Neuroscience*, vol. 26, no. 1, pp. 63–72, 2006. [Online]. Available: <https://www.jneurosci.org/content/26/1/63>

- [18] R. L. Buckner, J. Sepulcre, T. Talukdar, F. M. Krienen, H. Liu, T. Hedden, J. R. Andrews-Hanna, R. A. Sperling, and K. A. Johnson, “Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: Mapping, assessment of stability, and relation to alzheimer’s disease,” *Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 6, pp. 1860–1873, 2009. [Online]. Available: <https://www.jneurosci.org/content/29/6/1860>
- [19] P. Hagmann, L. Cammoun, X. Gigandet, R. Meuli, C. J. Honey, V. J. Wedeen, and O. Sporns, “Mapping the structural core of human cerebral cortex,” *PLOS Biology*, vol. 6, no. 7, pp. 1–15, 07 2008. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060159>
- [20] A.-M. Golestani, S. Tymchuk, A. Demchuk, B. G. Goodyear, and V.-. S. Group, “Longitudinal evaluation of resting-state fmri after acute stroke with hemiparesis,” *Neurorehabilitation and Neural Repair*, vol. 27, no. 2, pp. 153–163, 2013, pMID: 22995440. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1177/1545968312457827>
- [21] A. Wåhlin, H. Fordell, U. Ekman, N. Lenfeldt, and J. Malm, “Rehabilitation in chronic spatial neglect strengthens resting-state connectivity,” *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 139, no. 3, pp. 254–259, 2019.
- [22] K.-W. L. Way, L. Mei-Kei, and W.-M. L. Benson, “Resting-state abnormalities in autism spectrum disorders: A meta-analysis,” *Scientific Reports*, vol. 9, no. 1, p. 3892, Mar 2019. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40427-7>
- [23] M. D. Fox, A. Z. Snyder, J. L. Vincent, and M. E. Raichle, “Intrinsic fluctuations within cortical systems account for intertrial variability in human behavior,” *Neuron*, vol. 56, no. 1, p. 171–184, October 2007. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.08.023>
- [24] M. Fox and M. Greicius, “Clinical applications of resting state functional connectivity,” *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol. 4, p. 19, 2010. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnsys.2010.00019>
- [25] W. Tryon, *Cognitive Neuroscience and Psychotherapy: Network Principles for a Unified Theory*. Elsevier Science, 2014. [Online]. Available: <https://books.google.com.mx/books?id=sFgXAwAAQBAJ>

- [26] M. E. Raichle, A. M. MacLeod, A. Z. Snyder, W. J. Powers, D. A. Gusnard, and G. L. Shulman, “A default mode of brain function,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 98, no. 2, pp. 676–682, 2001. [Online]. Available: <https://www.pnas.org/content/98/2/676>
- [27] M. Raichle and A. Snyder, “A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea,” *NeuroImage*, vol. 37, no. 4, pp. 1083–1090, Oct. 2007.
- [28] M. E. Raichle, “A paradigm shift in functional brain imaging,” *Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 41, pp. 12729–12734, 2009. [Online]. Available: <https://www.jneurosci.org/content/29/41/12729>
- [29] F. Vergara and M. Behrens, “Default mode network and alzheimer’s disease,” *Revista médica de Chile*, vol. 141, pp. 375–80, 03 2013.
- [30] J. H. Ward, “Hierarchical grouping to optimize an objective function,” *Journal of the American Statistical Association*, vol. 58, no. 301, pp. 236–244, 1963. [Online]. Available: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1963.10500845>
- [31] S. Johnson, “Hierarchical clustering schemes,” *Psychometrika*, vol. 32, no. 3, pp. 241–254, 1967. [Online]. Available: <https://EconPapers.repec.org/RePEc:spr:psycho:v:32:y:1967:i:3:p:241-254>
- [32] C. Cortes and V. Vapnik, “Support vector networks,” *Machine Learning*, vol. 20, pp. 273–297, 1995.
- [33] E. Eger, C. Kell, and A. Kleinschmidt, “Graded size sensitivity of object-exemplar-evoked activity patterns within human loc subregions,” *Journal of neurophysiology*, vol. 100, pp. 2038–2047, 10 2008.
- [34] C. M. Bishop, *Pattern Recognition and Machine Learning (Information Science and Statistics)*, 1st ed. Springer, 2007. [Online]. Available: <http://www.amazon.com/Pattern-Recognition-Learning-Information-Statistics/dp/0387310738%3FSubscriptionId%3D13CT5CVB80YFWJEPWS02%26tag%3Dws%26linkCode%3Dxm2%26camp%3D2025%26creative%3D165953%26creativeASIN%3D0387310738>
- [35] K. A. Norman, S. M. Polyn, G. J. Detre, and J. V. Haxby, “Beyond mind-reading: multi-voxel pattern analysis of fmri data,” *Trends in*

- cognitive sciences*, vol. 10, p. 424–430, 2006. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.07.005>
- [36] J.-D. Haynes and G. Rees, “Decoding mental states from brain activity in human,” *Nature reviews. Neuroscience*, vol. 7, pp. 523–34, 08 2006.
- [37] B. T. Yeo, F. M. Krienen, J. Sepulcre, M. R. Sabuncu, D. Lashkari, M. Hollinshead, J. L. Roffman, J. W. Smoller, L. Zollei, J. R. Polimeni, B. Fischl, H. Liu, and R. L. Buckner, “The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity,” *Journal of neurophysiology*, pp. 1125–1165, 2011. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
- [38] T. Blumensath, T. E. J. Behrens, and S. M. Smith, “Resting-state fmri single subject cortical parcellation based on region growing,” in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2012*, N. Ayache, H. Delingette, P. Golland, and K. Mori, Eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012, pp. 188–195.
- [39] R. C. Craddock, G. A. James, r. Holtzheimer, Paul E, X. P. Hu, and H. S. Mayberg, “A whole brain fmri atlas generated via spatially constrained spectral clustering,” *Human brain mapping*, vol. 33, no. 8, pp. 1914–1928, Aug 2012. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1002/hbm.21333>
- [40] T. Kahnt, L. J. Chang, S. Q. Park, J. Heinzle, and J.-D. Haynes, “Connectivity-based parcellation of the human orbitofrontal cortex,” *Journal of Neuroscience*, vol. 32, no. 18, pp. 6240–6250, 2012. [Online]. Available: <https://www.jneurosci.org/content/32/18/6240>
- [41] G. S. Wig, T. O. Laumann, A. L. Cohen, J. D. Power, S. M. Nelson, M. F. Glasser, F. M. Miezin, A. Z. Snyder, B. L. Schlaggar, and S. E. Petersen, “Parcellating an individual subject’s cortical and subcortical brain structures using snowball sampling of resting-state correlations,” *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, vol. 24, no. 8, pp. 2036–2054, Aug 2014. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1093/cercor/bht056>
- [42] Jianbo Shi and J. Malik, “Normalized cuts and image segmentation,” *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 22, no. 8, pp. 888–905, 2000.
- [43] A. Y. Ng, M. I. Jordan, and Y. Weiss, “On spectral clustering: analysis and

- an algorithm,” *NIPS (Vancouver, BC; MIT Press)*, pp. 849–856, 2001.
- [44] X.-L. Meng and D. Van Dyk, “Fast em-type implementations for mixed effects models,” *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, vol. 60, no. 3, pp. 559–578, 1998. [Online]. Available: <https://rss.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1467-9868.00140>
- [45] G. Schwarz, “Estimating the dimension of a model,” *Ann. Statist.*, vol. 6, no. 2, pp. 461–464, 03 1978. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1214/aos/1176344136>
- [46] L. Stephen, D. Rottenberg, S. Strother, J. Anderson, S. Muley, J. Ashe, S. Frutiger, K. Rehm, L. Hansen, E. Yacoub, and X. Hu, “The evaluation of preprocessing choices in single-subject bold fmri using npairs performance metrics,” *NeuroImage*, vol. 18, no. 1, pp. 10–27, 2003.
- [47] N. X. Vinh, J. Epps, and J. Bailey, “Information theoretic measures for clusterings comparison: Is a correction for chance necessary?” in *Proceedings of the 26th Annual International Conference on Machine Learning*, ser. ICML '09. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery, 2009, p. 1073–1080. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1145/1553374.1553511>
- [48] J. Zhang and M. Small, “Complex network from pseudoperiodic time series: Topology versus dynamics,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 96, p. 238701, Jun 2006. [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.96.238701>
- [49] X. Xu, J. Zhang, and M. Small, “Superfamily phenomena and motifs of networks induced from time series,” *National Academy of Sciences, Proceedings*, vol. 105, no. 50, pp. 19 601–19 605, 2008.
- [50] R. V. Donner, Y. Zou, J. F. Donges, N. Marwan, and J. Kurths, “Recurrence networks—a novel paradigm for nonlinear time series analysis,” *New Journal of Physics*, vol. 12, no. 3, p. 033025, mar 2010. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1088%2F1367-2630%2F12%2F3%2F033025>
- [51] R. V. Donner, M. Small, J. F. Donges, N. Marwan, Y. Zou, R. Xiang, and J. Kurths, “Recurrence-based time series analysis by means of complex network methods,” *International Journal of Bifurcation and*

- Chaos*, vol. 21, no. 04, pp. 1019–1046, 2011. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1142/S0218127411029021>
- [52] A. S. L. O. Campanharo, M. I. Sireer, R. D. Malmgren, F. M. Ramos, and L. A. N. Amaral, “Duality between time series and networks,” *PLOS ONE*, vol. 6, no. 8, pp. 1–13, 08 2011. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023378>
- [53] A. H. Shirazi, G. R. Jafari, J. Davoudi, J. Peinke, M. R. R. Tabar, and M. Sahimi, “Mapping stochastic processes onto complex networks,” *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, vol. 2009, no. 07, p. P07046, jul 2009. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1088%2F1742-5468%2F2009%2F07%2Fp07046>
- [54] F. Strozzi, J. M. Zaldívar, K. Poljansek, F. Bono, and E. Gutiérrez, “From complex networks to time series analysis and vice versa: Application to metabolic networks,” *JRC Scientific and Technical Reports*, 2009.
- [55] Y. Haraguchi, Y. Shimada, T. Ikeguchi, and K. Aihara, “Transformation from complex networks to time series using classical multidimensional scaling,” in *Proceedings of the 19th International Conference on Artificial Neural Networks: Part II*, ser. ICANN '09. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2009, p. 325–334. [Online]. Available: https://doi.org/10.1007/978-3-642-04277-5_33
- [56] B. Luque, L. Lacasa, F. Ballesteros, and J. Luque, “Horizontal visibility graphs: Exact results for random time series,” *Phys. Rev. E*, vol. 80, p. 046103, Oct 2009. [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.80.046103>
- [57] B. B. Mandelbrot and J. W. Van Ness, “Fractional brownian motions, fractional noises and applications,” *SIAM Review*, vol. 10, no. 4, pp. 422–437, 1968. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1137/1010093>
- [58] L. Lacasa, B. Luque, and J. Luque, “The visibility graph: A new method for estimating the hurst exponent of fractional brownian motion,” *EPL (Europhysics Letters)*, vol. 86, p. 30001, 05 2009.
- [59] A. Carbone, “Algorithm to estimate the hurst exponent of high-dimensional fractals,” *Phys. Rev. E*, vol. 76, p. 056703, Nov 2007. [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.76.056703>

- [60] J. W. Kantelhardt, “Fractal and multifractal time series,” 2008.
- [61] T. Karagiannis, M. Molle, and M. Faloutsos, “Long-range dependence ten years of internet traffic modeling,” *IEEE Internet Computing*, vol. 8, no. 5, pp. 57–64, 2004.
- [62] J. Mielniczuk and P. Wojdylo, “Estimation of hurst exponent revisited,” *Computational Statistics and Data Analysis*, vol. 51, no. 9, pp. 4510–4525, 2007. [Online]. Available: <https://EconPapers.repec.org/RePEc:eee:csdana:v:51:y:2007:i:9:p:4510-4525>
- [63] B. Pilgram and D. Kaplan, “Physica,” *D 114*, pp. 108–112, 1998.
- [64] B. Podobnik and H. E. Stanley, “Detrended cross-correlation analysis: A new method for analyzing two nonstationary time series,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 100, p. 084102, Feb 2008. [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.100.084102>
- [65] I. Simonsen, A. Hansen, and O. M. Nes, “Determination of the hurst exponent by use of wavelet transforms,” *Phys. Rev. E*, vol. 58, pp. 2779–2787, Sep 1998. [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.58.2779>
- [66] R. Weron, “Estimating long-range dependence: finite sample properties and confidence intervals,” *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 312, no. 1, pp. 285–299, 2002. [Online]. Available: <https://EconPapers.repec.org/RePEc:eee:phsmap:v:312:y:2002:i:1:p:285-299>
- [67] A. L. Goldberger, L. A. N. Amaral, J. M. Hausdorff, P. C. Ivanov, C.-K. Peng, and H. E. Stanley, “Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 99, no. suppl 1, pp. 2466–2472, 2002. [Online]. Available: https://www.pnas.org/content/99/suppl_1/2466
- [68] A. L. Goldberger, L. A. N. Amaral, L. Glass, J. M. Hausdorff, P. C. Ivanov, R. G. Mark, J. E. Mietus, G. B. Moody, C.-K. Peng, and H. E. Stanley, “Physiobank, physiotoolkit, and physionet,” *Circulation*, vol. 101, no. 23, pp. e215–e220, 2000. [Online]. Available: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.101.23.e215>
- [69] A. D. Cohen, A. S. Nencka, R. M. Lebel, and Y. Wang, “Data base

- of multiband multi-echo imaging of simultaneous oxygenation and flow timeseries for resting state connectivity,” 2017. [Online]. Available: <https://openneuro.org/datasets/ds000216/versions/00001>
- [70] —, “Multiband multi-echo imaging of simultaneous oxygenation and flow timeseries for resting state connectivity,” *PLOS ONE*, vol. 12, no. 3, pp. 1–23, 03 2017. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169253>
- [71] V. T and M. Lakshmi, “Efficiency of fuzzy c means algorithm for brain tumor segmentation in mr brain images,” *International Journal of Engineering and Technology*, vol. 8, pp. 2979–2989, 12 2016.
- [72] G. Doucet, “Atlas55+: Brain functional atlas for late adulthood,” 07 2020.
- [73] R. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou, A. Bogacz, J. Cross, C. Elger, J. Engel, L. Forsgren, J. French, M. Glynn, D. Hesdorffer, B. Lee, G. Mathern, S. Moshé, E. Perucca, I. Scheffer, T. Tomson, M. Watanabe, and S. Wiebe, “Ilae official report: A practical clinical definition of epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 55, no. 4, pp. 475–482, Apr. 2014.
- [74] J. L. M. Vilches, “Epilepsia refractaria: Conceptos fundamentales y aspectos clínicos,” *REVISTA CHILENA DE EPILEPSIA*, pp. 6–24, Abril 2019. [Online]. Available: <https://www.ilae.org/files/dmfile/Revista-Chilena-de-Epilepsia-2019-04.pdf>