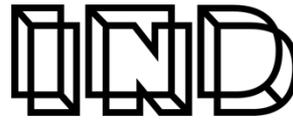




UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



**industrials  
valència**

ESCOLA TÈCNICA SUPERIOR  
ENGINYERS INDUSTRIALS  
UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

**TRABAJO FIN DE MÁSTER EN INGENIERÍA BIOMÉDICA**

**CARACTERIZACIÓN DEL  
TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA  
BASADA EN TÉCNICAS DE  
APRENDIZAJE AUTOMÁTICO A PARTIR  
DE CARACTERÍSTICAS EXTRAÍDAS DE LA  
CONECTIVIDAD FUNCIONAL DEL  
CEREBRO EN ESTADO DE REPOSO**

AUTORA: AITANA PASCUAL BELDA

TUTOR: DAVID MORATAL PÉREZ

COTUTOR: ANTONIO DÍAZ PARRA

**Curso académico: 2017/2018**

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

## Agradecimientos

A Antonio, mi tutor, con el que he trabajado codo con codo durante estos más de dos años. Gracias por tu ayuda, y por hacerme siempre las cosas más fáciles. Ahora que a los dos nos ha llegado un cambio de etapa, te deseo siempre todo lo mejor.

A David, el director de mi trabajo, y la persona que confi6 en m3 dos a1os atr6s. Gr6cies per deixar-me aprendre de tu i de la teua manera de treballar, i gr6cies per ser un dels millors docents que he pogut con6ixer a aquesta etapa.

A mis compa1eros de la universidad. Se acaba un ciclo y comienzan otros nuevos, donde cada uno tomar6 su camino. Pero yo no puedo estar m6s feliz de haber tenido la oportunidad de pasar estos 6ltimos cinco a1os junto a vosotros.

I a la meua fam3lia. Als meus pares, per donar-me sempre el vostre suport i per ser incondicionals. Al meu germ6 Eloy, per fer-me riure sempre i per confiar en mi i admirar-me com sols un germ6 menut pot admirar al major. I a David, per tantes coses. Gr6cies per acompanyar-me sempre, encara que aix6 supose enfrontar-nos a canvis.

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

# Resumen

El trastorno del espectro autista (TEA) es un desorden de tipo neurológico cuya prevalencia se ha visto enormemente incrementada en los últimos años, hecho probablemente condicionado a las mejoras en las metodologías diagnósticas, pero que no deja de resultar alarmante. A pesar de su prevalencia, y al igual que ocurre con muchos otros trastornos de tipo neurológico o psiquiátrico, las bases neurológicas del TEA aún no han sido completamente esclarecidas.

El objetivo del presente Trabajo Final de Máster es evaluar el potencial de distintas técnicas de aprendizaje automático en el diagnóstico del TEA a partir del análisis de imagen de resonancia magnética funcional en estado de reposo. Dicho de otra manera, dado un conjunto de imágenes cerebrales, deseamos conocer si es posible discriminar aquellos sujetos con TEA de aquellos sujetos de referencia o controles. Para ello se analizarán un total de 157 sujetos (75 sujetos con TEA y 82 controles) de la base de datos ABIDE (*Autism Brain Imaging Data Exchange*). Para llevar a cabo este estudio, la herramienta de software escogida ha sido Matlab®.

Para abordar dicho objetivo, en primer lugar, y para cada uno de los sujetos incluidos en el estudio, se calculará la conectividad funcional, cuantificada a partir del coeficiente de correlación de Pearson, entre cada par de regiones cerebrales a partir de la señal temporal BOLD. Después se llevará a cabo un análisis comparativo previo en un subconjunto de sujetos haciendo uso de la *Network-Based Statistic Toolbox (NBS)*. Este análisis de la conectividad nos proporcionará una serie de enlaces entre regiones que muestran diferencias significativas entre grupos y que, por tanto, resultan clave para determinar el patrón de conectividad funcional asociado al TEA.

Los valores de conectividad funcional de cada uno de los enlaces que muestran diferencias significativas entre los dos grupos se utilizarán como características para la clasificación del subconjunto restante de sujetos. Así, se aplicarán diversas técnicas de clasificación, como los *k*-vecinos más próximos, las máquinas de vectores de soporte o las redes neuronales artificiales, para producir un modelo predictivo que permita distinguir entre las imágenes pertenecientes a sujetos con TEA y sujetos control. También se aplicará la técnica de validación cruzada (*cross-validation*) para una correcta evaluación del modelo generado.

Los resultados obtenidos muestran que las redes neuronales artificiales (y más concretamente, el perceptrón multicapa, que ha sido la arquitectura escogida en este trabajo) proporcionan el modelo con una mayor capacidad predictiva de entre los cuatro elaborados, con un porcentaje de acierto en la clasificación en torno al 80% en el conjunto de validación.

Se espera que los resultados obtenidos puedan contribuir al desarrollo de herramientas de apoyo al diagnóstico de TEA, y que puedan ser también extrapolables a otras patologías de origen neurológico, como el alcoholismo o la enfermedad de Alzheimer.

**Palabras clave:** trastorno del espectro autista; neuroimagen; resonancia magnética funcional; conectividad cerebral; conectividad funcional; correlación; aprendizaje automático; análisis supervisado; métodos de clasificación; *k*-vecinos más próximos; máquinas de vectores de soporte; redes neuronales artificiales.

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

# Resum

El trastorn de l'espectre autista (TEA) es un desordre de tipus neurològic la prevalença del qual s'ha vist enormement incrementada en els últims anys, fet probablement condicionat a les millores en les metodologies diagnòstiques, però que no deixa de resultar alarmant. A pesar de la seua prevalença, i a l'igual que ocorre en molt altres trastorns de tipus neurològic o psiquiàtric, les bases neurològiques del TEA encara no han sigut completament esclarides.

L'objectiu del present Treball Fi de Màster es avaluar el potencial de diferents tècniques d'aprenentatge automàtic en el diagnòstic del TEA a partir de l'anàlisi d'imatge de ressonància magnètica funcional en estat de repòs. És a dir, donat un conjunt d'imatges cerebrals, desitgem conèixer si és possible discriminar aquells subjectes amb TEA d'aquells subjectes de referència o controls. Per a això, s'analitzaran un total de 157 subjectes (75 subjectes amb TEA i 82 controls) de la base de dades ABIDE (*Autism Brain Imaging Data Exchange*). Per a portar a terme aquest estudi, la ferramenta de software escollida ha sigut Matlab®.

Per abordar l'objectiu descrit, en primer lloc, i per a cadascun dels subjectes inclosos en l'estudi, es calcularà la connectivitat funcional, quantificada a partir del coeficient de correlació de Pearson, entre cada parell de regions cerebrals a partir de la senyal temporal BOLD. Després, es portarà a terme un anàlisi comparatiu previ en un subconjunt de subjectes fent ús de la *Network-Based Statistic Toolbox* (NBS). Aquest anàlisi de la connectivitat ens proporcionarà una sèrie d'enllaços entre regions que mostren diferències significatives entre grups i que, per tant, resulten clau per a determinar el patró de connectivitat funcional associat al TEA.

Els valors de connectivitat funcional de cadascun dels enllaços que mostren diferències significatives entre els dos grups s'utilitzaran com a característiques per a la classificació del subconjunt restant de subjectes. D'aquesta manera, s'aplicaran diverses tècniques de classificació, com el k-veïns més pròxims, les màquines de vectors de suport o les xarxes neuronals artificials, per a produir un model predictiu que permeta discernir entre les imatges que pertanyen a subjectes amb TEA i les que pertanyen a subjectes control. També s'aplicarà la tècnica de validació creuada (*cross-validation*) per a una correcta avaluació del model generat.

Els resultats obtinguts mostren que les xarxes neuronals artificials (i més concretament, el perceptró multicapa, que ha sigut l'arquitectura escollida en aquest treball) proporcionen el model amb una major capacitat predictiva de entre els quatre elaborats, amb un percentatge d'encert en la classificació al voltant del 80% en el conjunt de validació.

S'espera que els resultat obtinguts contribueixin al desenvolupament de ferramentes de suport al diagnòstic del TEA, que podrien ser també extrapolables a altres patologies d'origen neurològic, com l'alcoholisme o la malaltia de l'Alzheimer.

**Paraules clau:** trastorn de l'espectre autista; neuroimatge; ressonància magnètica funcional; connectivitat cerebral; connectivitat funcional; correlació; aprenentatge automàtic; anàlisi supervisada; mètodes de classificació; k-veïns més pròxims; màquines de vectors de suport; xarxes neuronals artificials.

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

# Abstract

The Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurological disorder with an increasing prevalence, and even though this growth is probably related to the improvements in diagnostic methodologies, the increase in the number of ASD diagnosed patients is an alarming fact. Despite its prevalence, and as it happens in many other neurological and psychiatric disorders, the neurological basis of the ASD have not been completely established yet.

The aim of this work is to evaluate the potential of machine learning techniques in ASD diagnosis based on the analysis of resting state functional magnetic resonance images. In other words, we want to determine if it is possible, having a set of brain images, to determine which subjects have ASD, and which ones are subjects with a neurotypical development, or control subjects. In order to address this problem, we have analyzed images pertaining to 157 subjects (75 with ASD and 82 controls) obtained from ABIDE (Autism Brain Imaging Data Exchange). The analysis of these images has been performed using Matlab.

To achieve this target, the first step is to obtain the functional brain connectivity for each one of the subjects in the study, using Pearson's correlation coefficient of BOLD signal between every pair of regions of the brain. Then, we will perform a comparative analysis in a subset of patients using the Network-Based Statistic Toolbox (NBS). This connectivity analysis will provide us with a group of connections among different regions that usually appear significantly altered in one of the groups, and that are therefore key brain alterations in order to determine the ASD characteristic pattern.

The obtained set of altered connections will be used as features to classify the remaining subset of patients. Therefore, we will apply several classification techniques, such as k-Nearest Neighbors (KNN), Support Vector Machines (SVMs) or Artificial Neural Networks, to produce a predictive model that distinguishes between images pertaining to ASD subjects, and images pertaining to control subjects.

The obtained results show that artificial neural networks (and more concretely, the multilayer perceptron, which is the architecture that has been chosen in this work) provide us with the model with the highest predictive power among the four tested model, with an accuracy near 80% in the validation data.

It is expected that the obtained results may contribute to the development of diagnosis support tools in ASD, and that can also be extrapolated to other neurological disorders, such as alcoholism or Alzheimer disease.

**Keywords:** autism spectrum disorder; neuroimage; functional magnetic resonance; brain connectivity; functional connectivity; correlation; machine learning; supervised analysis; classification methods; k-Nearest Neighbors; Support Vector Machines; Artificial Neural Networks.

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

# Índice de contenidos

El presente Trabajo de Final de Máster consta de los siguientes documentos:

1. **Memoria del proyecto:** descripción detallada del proyecto.
2. **Presupuesto:** estudio económico detallado del proyecto.

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

# MEMORIA

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

## Tabla de contenido de la Memoria

<b>1. Motivación y objetivos</b>	<b>17</b>
<b>2. Introducción</b>	<b>19</b>
2.1 EL SISTEMA NERVIOSO .....	19
2.1.1 <i>El encéfalo</i> .....	20
2.2 CONECTIVIDAD CEREBRAL.....	24
2.2.1 <i>Resonancia magnética funcional</i> .....	25
2.2.2 <i>Ciencia de redes</i> .....	26
2.3 TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA).....	28
2.3.1 <i>Descripción del cuadro clínico del TEA</i> .....	28
2.3.2 <i>Bases neurológicas del TEA</i> .....	29
2.4 APRENDIZAJE AUTOMÁTICO .....	31
<b>3. Materiales y Métodos</b>	<b>33</b>
3.1 OBTENCIÓN DE LOS DATOS: ABIDE .....	33
3.1.3 <i>Análisis demográfico de los datos</i> .....	35
3.2 OBTENCIÓN DE LA TABLA DE CARACTERÍSTICAS.....	36
3.2.1 <i>Extracción de enlaces con significancia clínica</i> .....	36
3.3 PARTICIÓN DE LOS DATOS.....	38
3.3.1 <i>Validación cruzada con k-folds</i> .....	38
3.3 SELECCIÓN DE CARACTERÍSTICAS .....	39
3.4 ALGORITMOS DE CLASIFICACIÓN .....	40
3.4.1 <i>K-vecinos más próximos (KNN)</i> .....	40
3.4.2 <i>Máquinas de vectores de soporte</i> .....	41
3.4.3 <i>Redes neuronales artificiales</i> .....	43
3.5 EVALUACIÓN DEL MODELO .....	46
<b>4. Resultados y discusión</b>	<b>49</b>
4.1 DISEÑO DE LA METODOLOGÍA A SEGUIR .....	49
4.2 OBTENCIÓN DE LA TABLA DE CARACTERÍSTICAS.....	50
4.2.1 <i>Matrices de conectividad</i> .....	50
4.2.2 <i>Extracción de los enlaces significativos: metodología NBS</i> .....	51
4.3 OBTENCIÓN DE LOS MODELOS DE CLASIFICACIÓN.....	53
4.3.1 <i>K-vecinos más próximos</i> .....	53
4.3.2 <i>Máquinas de vectores de soporte</i> .....	55
4.3.3 <i>Redes neuronales artificiales</i> .....	59
4.4 COMPARACIÓN DE LOS MODELOS OBTENIDOS.....	61
4.5 COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS EN LA MATERIA .....	63
<b>6. Conclusiones</b>	<b>65</b>
<b>7. Líneas futuras</b>	<b>67</b>
<b>8. Publicaciones derivadas</b>	<b>69</b>
<b>9. Bibliografía</b>	<b>72</b>

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

# I. Motivación y objetivos

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es definido por la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association, 2013) como un trastorno del desarrollo, de tipo neurológico, caracterizado por los déficits en la interacción social y la comunicación, y por un repertorio de intereses y actividades restringido, estereotipado y repetitivo.

Aunque es un trastorno neurológico con una elevada prevalencia en la actualidad (la propia Asociación Americana de Psiquiatría determina que aproximadamente el 1% de la población lo padece), hoy en día todavía no se dispone de un conocimiento profundo de las bases neurológicas del mismo, que permita desarrollar herramientas diagnósticas objetivas y terapias que minimicen las dificultades con las que deben lidiar en su día a día las personas afectadas por el TEA.

Si bien es cierto que se trata de un trastorno complejo, que engloba una gran variedad de particularidades funcionales, la hipótesis de este trabajo es que debe existir un conjunto de alteraciones subyacentes y comunes a todos los sujetos con TEA, que determinen los patrones de comportamiento característicos que se observan en todos ellos. Anteriormente, se tendía a buscar las diferencias existentes a nivel estructural; sin embargo, las imágenes de resonancia magnética funcional proporcionan información acerca de la interacción de las distintas regiones del cerebro, lo que permitiría observar las alteraciones funcionales presentes en los sujetos con TEA.

Además, la resonancia magnética funcional en estado de reposo refleja los patrones de interacción cerebral presentes cuando el sujeto no está realizando ninguna actividad, es decir, información acerca del “estado por defecto” del cerebro humano. Así, el estudio del trastorno a partir de esta modalidad de imagen podría contribuir al esclarecimiento de estas alteraciones subyacentes comunes a todos los sujetos con TEA.

Las técnicas de aprendizaje automático permiten, a partir de grandes conjuntos de datos, clasificar a los sujetos en función de una serie de características de los mismos. Así, la hipótesis de trabajo del presente proyecto es que, mediante la aplicación de estas técnicas y utilizando como características las interacciones funcionales cerebrales, es posible obtener modelos de clasificación que contribuyan a facilitar el diagnóstico del TEA.

Este Trabajo Fin de Máster tiene dos objetivos principales: en primer lugar, el análisis de las diferencias neurológicas existentes entre los sujetos afectados por el trastorno con respecto a la población general; y, en segundo lugar, la obtención de una herramienta de apoyo al diagnóstico del TEA mediante la utilización de distintos algoritmos de aprendizaje automático.

Además, a lo largo de este trabajo también se persiguen una serie de objetivos específicos:

- Utilizar la ciencia de redes para modelar el cerebro humano como una red, formada por nodos o regiones que interaccionan entre sí a través de enlaces con distinto grado de conectividad.
- Mediante la aplicación de herramientas estadísticas específicas, utilizar los datos obtenidos a partir de imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo para extraer diferencias significativas en la conectividad cerebral funcional entre sujetos con TEA y sujetos que no presentan el trastorno.

- Aplicar técnicas de aprendizaje automático para desarrollar modelos de clasificación supervisada, tales como los  $k$ -vecinos más próximos, las máquinas de vectores de soporte o las redes neuronales artificiales, que permitan dotar a los profesionales sanitarios de mayor información a la hora de determinar si un sujeto está o no afectado por el TEA.
- Testear los modelos de clasificación obtenidos mediante las técnicas de aprendizaje automático, de manera que se determine hasta qué punto pueden estos constituirse como herramientas de apoyo al diagnóstico del TEA.

## 2. Introducción

### 2.1 El sistema nervioso

El sistema nervioso es un sistema de elevada complejidad, encargado de gestionar y coordinar todas las acciones que lleva a cabo el ser humano, así como de integrar los distintos estímulos tanto externos como internos que este recibe, mediante el intercambio de señales con el resto del cuerpo. La unidad básica de funcionamiento del sistema nervioso es la neurona. A través de las neuronas se transmiten señales eléctricas conocidas como *impulsos nerviosos*, que permiten desde la captación de los estímulos, hasta el procesamiento y elaboración de una respuesta a los mismos.

La neurona está conformada por tres estructuras fundamentales, representadas en la Figura 1: el soma o cuerpo de la neurona, que contiene el núcleo de la neurona; las dendritas, que son una serie de ramificaciones que salen del soma y que reciben las señales nerviosas procedentes de otras neuronas; y el axón, que es también una ramificación que sale del soma, pero de una gran longitud, y que permite transmitir los impulsos eléctricos.

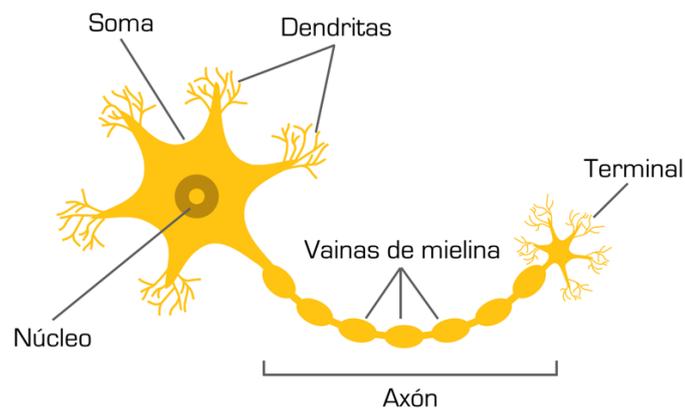


Figura 1. Morfología de la neurona y sus principales estructuras.

La comunicación entre dos neuronas se conoce como *sinapsis*, y consiste en la transmisión del impulso nervioso desde el terminal del axón de la neurona presináptica hacia las dendritas de la neurona postsináptica. Cuando este impulso nervioso alcanza el extremo del axón, se liberan una serie de sustancias químicas, conocidas como *neurotransmisores*, al espacio sináptico. Estos neurotransmisores serán recogidos por los receptores localizados en la neurona postsináptica, provocando dos tipos de respuesta: de excitación (provocan un potencial de acción) o de inhibición (inhiben el potencial de acción).

Desde un punto de vista funcional, el sistema nervioso puede dividirse en el sistema nervioso somático, encargado de regular las funciones voluntarias, y el sistema nervioso autónomo, que regula aquellas funciones que son involuntarias o inconscientes. A su vez, el sistema nervioso autónomo puede dividirse en sistema nervioso simpático, que gestiona aquellas situaciones en que el organismo se ve sometido a situaciones de peligro o estrés, y sistema nervioso parasimpático, que se encarga de gestionar las situaciones de reposo.

Desde el punto de vista anatómico, el sistema nervioso está compuesto por el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico (Figura 2). El sistema nervioso central está conformado por el encéfalo y la médula espinal, mientras que el sistema nervioso periférico está conformado por los nervios, que se encuentran fuera del sistema nervioso central y que lo conectan con el resto del organismo. Existen dos tipos de nervios: los craneales (12 pares), que envían información desde la cabeza y cuello hacia el sistema nervioso central, y los espinales (31 pares), que envían información desde el tronco y las extremidades.

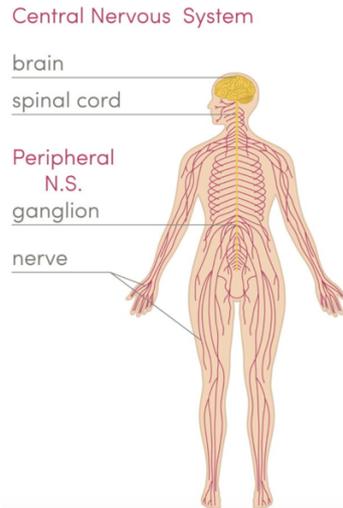


Figura 2. El sistema nervioso y sus dos divisiones, el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico, así como las principales estructuras que conforman cada uno de ellos. Reproducida de (Bodytomy, 2018).

### 2.1.1 El encéfalo

El encéfalo (Figura 3) es la principal estructura del sistema nervioso central, y está conformado por tres estructuras principales: el cerebro, el cerebelo y el tronco o tallo encefálico. Se trata de una estructura contenida en el interior de la cavidad craneal que queda protegida por un lado por esta estructura ósea, y por otro lado por las meninges, un conjunto de tres membranas de tejido conectivo denominadas duramadre, piamadre y aracnoides. En el interior del encéfalo se encuentran los ventrículos cerebrales, que son cuatro cavidades interconectadas entre sí y rellenas de líquido cefalorraquídeo.

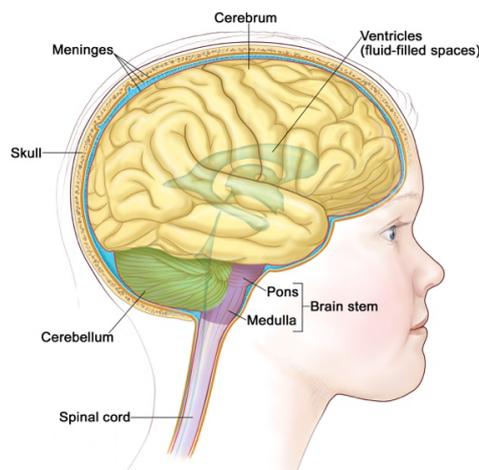


Figura 3. Estructura del encéfalo (cerebro, cerebelo y tallo encefálico), rodeado por las meninges y los huesos craneales. Reproducida de (Pictures Of Human Anatomy Body, 2018).

### 2.1.1.1 El cerebro

El cerebro es el órgano de mayor tamaño dentro del encéfalo, y en él se controlan las funciones más complejas del organismo: desde la recepción de estímulos sensoriales, a la elaboración de respuestas motoras, pasando por funciones asociativas que regulan capacidades de gran relevancia y complejidad tales como la inteligencia, la memoria o el lenguaje.

El cerebro está constituido por dos tipos de sustancia: la sustancia gris y la sustancia blanca. La sustancia gris se localiza en la parte más externa del cerebro, y está constituida por los somas o cuerpos de las neuronas. La sustancia blanca se encuentra bajo la capa más externa de sustancia gris, y está conformada por los axones recubiertos de mielina de las neuronas.

Estructuralmente, el cerebro se divide en dos hemisferios: el izquierdo y el derecho. El hemisferio izquierdo se asocia con el procesamiento analítico y secuencial de la información, y a él se le atribuyen capacidades como las matemáticas, o la lectura. Por su parte, el hemisferio derecho se asocia con la creatividad, el procesamiento del todo y no de las partes, y está fuertemente relacionado con el arte.

Además, en la corteza cerebral de cada uno de estos hemisferios encontramos cuatro lóbulos principales (Figura 4): frontal, temporal, parietal y occipital. Cada uno de estos lóbulos está asociado a unas determinadas funcionalidades, aunque todos ellos trabajan de forma sinérgica para permitir la interacción del organismo con el entorno que lo rodea. En lo sucesivo, se tratará de proporcionar una visión general acerca de las funciones ligadas a cada uno de estos lóbulos.

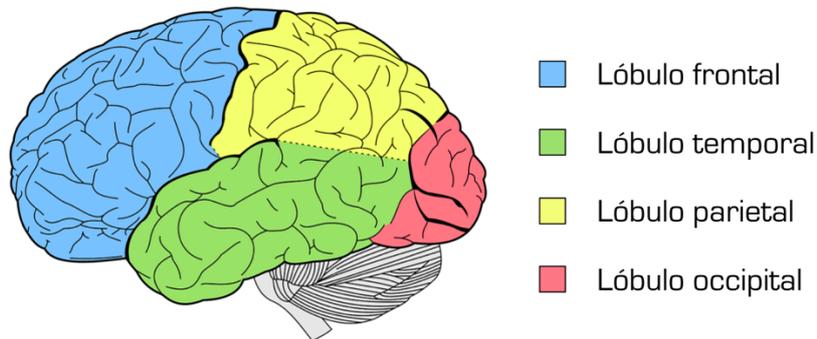


Figura 4. Representación del cerebro humano y los cuatro lóbulos en que se divide (frontal, temporal, parietal y occipital).

El lóbulo frontal se localiza en el cerebro anterior, y en él se llevan a cabo funciones de elevado nivel cognitivo, entre las cuales se incluyen el lenguaje, la toma de decisiones, el aprendizaje asociativo, la gestión de las emociones y los sentimientos, la conciencia sobre el propio individuo o el desarrollo de la personalidad (*Spinalcord.com*, 2018). Algunas de las áreas más destacadas en el lóbulo frontal son el área de Broca, encargada de la producción del lenguaje, y la corteza prefrontal, que desempeña muchas de estas funciones cognitivas complejas y de alto nivel, que son conocidas a nivel de conjunto como *función ejecutiva*. Esta función ejecutiva utiliza tanto los estímulos sensoriales como las interacciones sociales y la memoria para tomar decisiones de cara a la consecución de metas futuras.

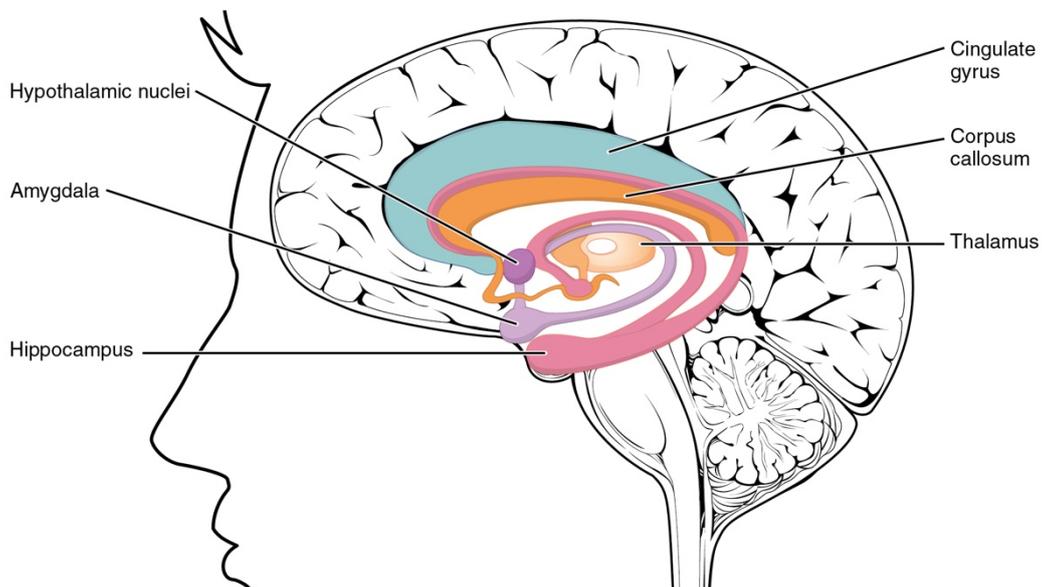
Los lóbulos temporales se encuentran situados a ambos laterales del cerebro, debajo del surco lateral o cisura de Silvio. El lóbulo temporal desempeña un papel fundamental en el procesamiento de los estímulos auditivos, y más concretamente, en el reconocimiento del lenguaje tanto escrito como oral y la dotación de significado semántico al mismo. De este procesamiento del lenguaje se encarga el área

de Wernicke, que comprende parte del lóbulo temporal y parte del lóbulo parietal. Junto con el área de Broca, son las dos áreas del cerebro humano relacionadas con el lenguaje. Además, otras funcionalidades asociadas con el lóbulo temporal son la formación de recuerdos a largo plazo, la memoria visual o el reconocimiento de objetos.

El lóbulo parietal se encuentra tras el surco central del cerebro, y en él se encuentra el córtex sensorial primario, encargado de la percepción e integración de los estímulos sensoriales que recibe el organismo. Se relaciona con funciones como la propiocepción, la orientación espacial o el sentido del tacto. Además, el lóbulo parietal también está relacionado con el procesamiento del lenguaje, dado que el área de Wernicke también ocupa parte de su superficie.

Finalmente, el lóbulo occipital se localiza en la parte posterior del cerebro, y es el de menor tamaño de los cuatro lóbulos cerebrales. La funcionalidad de este lóbulo se liga principalmente al reconocimiento y procesamiento de estímulos visuales. Así, algunas funciones que se llevan a cabo en este lóbulo son la percepción de la distancia, la profundidad, el tamaño o el color, y la transmisión de los estímulos visuales a otras áreas del cerebro relacionadas con la memoria.

Además de los cuatro lóbulos principales, existe otra región de gran importancia en el cerebro, que es el sistema límbico (Figura 5). Este sistema no es un lóbulo como tal, sino que incluye áreas del cerebro pertenecientes a los cuatro lóbulos anteriormente mencionados, y abarca distintas estructuras en el cerebro, tales como el tálamo, el hipotálamo, el hipocampo o la amígdala.



*Figura 5. El sistema límbico en el cerebro humano, y las distintas estructuras que lo componen. Reproducida de (OpenStax College, 2013).*

El sistema límbico desempeña un importante papel en la gestión emocional, la memoria y la respuesta a los instintos. Desde el punto de vista filogenético, se trata de un sistema de gran antigüedad, lo que contribuye a explicar la manera instintiva y primitiva en que procesa la información que recibe, en un intento de preservar el propio organismo. Además, se trata de un sistema elevadamente conectado con los otros lóbulos cerebrales, dado que depende en gran medida de los estímulos sensoriales que estos reciben para realizar su función.

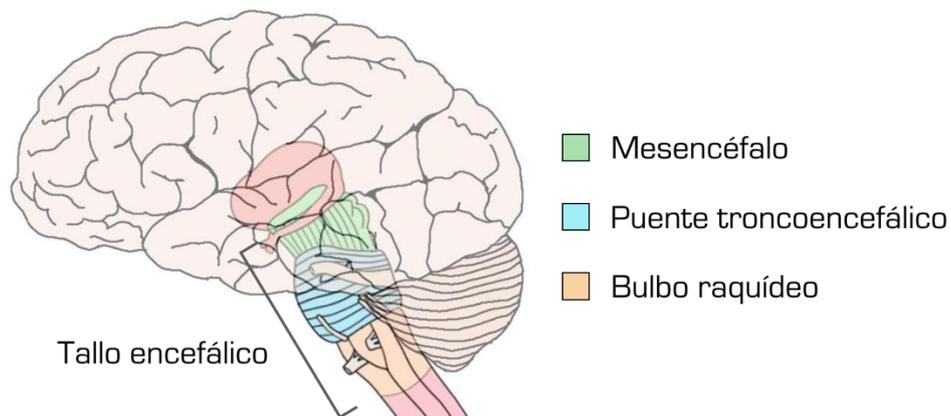
### 2.1.1.2 El cerebelo

El cerebelo es un órgano del encéfalo situado debajo del cerebro, en la fosa craneal posterior. Está formado por dos hemisferios, separados por el vermis. La función del cerebelo ha sido estudiada fundamentalmente a partir de la observación de las alteraciones que provoca el daño cerebelar. Así, se ha visto que el cerebelo desempeña sobre todo funciones relacionadas con el control de la actividad motora y la planificación de los movimientos.

Para ejercer el control del movimiento, el cerebelo trabaja sinérgicamente con otras estructuras, tales como los ganglios basales, que son una serie de núcleos de sustancia gris situados en la base del cerebro, y entre cuyas funciones se encuentran el control de los movimientos voluntarios, y la ayuda al inicio y final del movimiento.

### 2.1.1.1 El tallo encefálico

El tallo encefálico (Figura 6), o tronco del encéfalo, es una estructura situada en la parte posterior del cerebro, contigua a la médula espinal. Por su situación, ejerce como principal vía de comunicación entre ambas estructuras. El tallo encefálico está conformado por tres elementos: el mesencéfalo, el puente de Varolio o puente troncoencefálico, y el bulbo raquídeo.



*Figura 6. El tallo encefálico y las tres estructuras que comprende: el mesencéfalo, el puente troncoencefálico y el bulbo raquídeo. Adaptada de (Neuroscientifically Challenged, 2018).*

El tallo encefálico participa en el mantenimiento de las funciones vitales, siendo fundamental en el control del ritmo cardíaco y la respiración. Asimismo, regula otras respuestas primitivas tales como la tos, el hipo o el vómito, así como los ciclos circadianos. Por todo ello, supone un elemento fundamental del sistema nervioso, y la alteración de sus estructuras puede conducir a la muerte inmediata.

## 2.2 Conectividad cerebral

“Our brain is a network. A very efficient network to be precise.” (van den Heuvel et al., 2010). El cerebro humano es una red, compleja y eficiente, formada por un conjunto de regiones cerebrales que interactúan entre sí continuamente. Para denominar al conjunto de conexiones que permiten la interacción de las distintas áreas del cerebro, el Dr. Olaf Sporns (Sporns et al., 2005) y el Dr. Patrick Hagmann (Hagmann, 2005) acuñaron en 2005 el término *conectoma*.

Sporns y Hagmann defendían que, aunque el encéfalo había sido ampliamente estudiado desde el punto de vista anatómico, se disponía de relativamente poca información con respecto a la manera en que los distintos elementos neurales interactuaban entre sí. El conectoma, por su parte, abarca al conjunto de conexiones cerebrales tanto a nivel *microscópico*, es decir, las conexiones entre neuronas a través de la sinapsis, como a nivel *macroscópico*, es decir, las vías de comunicación existentes entre las distintas regiones del encéfalo. La Figura 7 muestra una representación del conectoma humano.

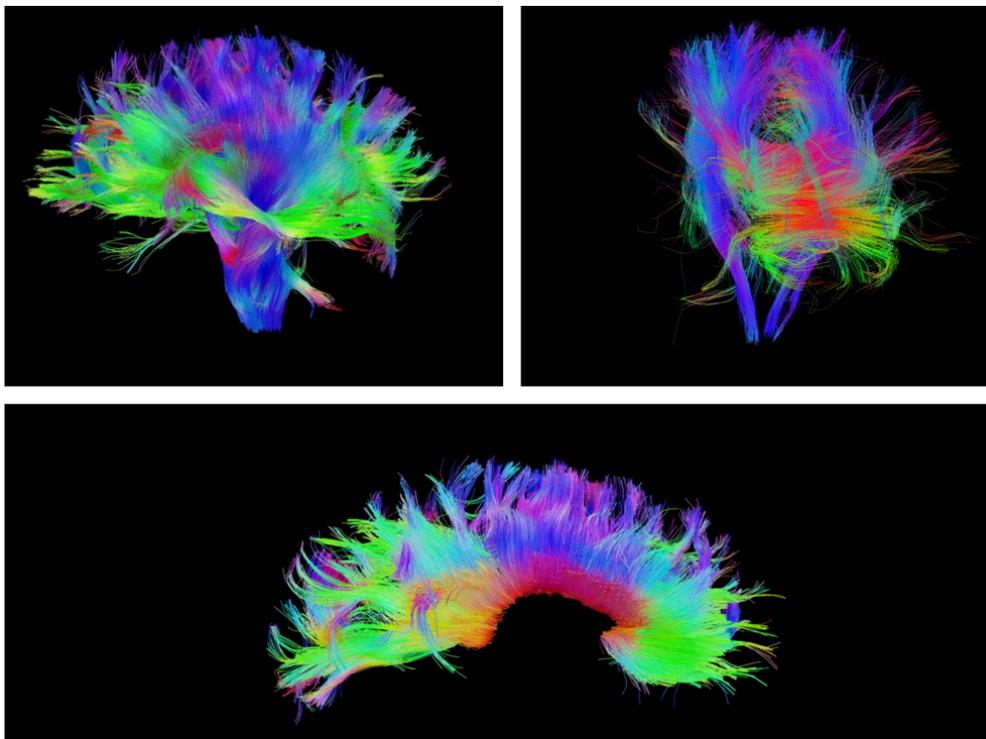


Figura 7. Conectoma humano, representado a partir de los tractos de materia blanca del cerebro. Imágenes obtenidas mediante la técnica de imagen de difusión espectral. Reproducidas de (The NIH Human Connectome Project, 2018).

A raíz de los estudios publicados por sendos autores, surgió la *conectómica*, rama de la neurología que defiende que a partir del estudio del conectoma se podría obtener un enorme impacto en el conocimiento que tenemos acerca del funcionamiento del cerebro en particular, y del sistema nervioso en general, pudiendo ello resultar en una mayor comprensión del daño cerebral y su posible reversión (Sporns et al., 2005).

El estudio de la conectividad cerebral puede realizarse desde distintas aproximaciones: la conectividad anatómica, la conectividad funcional y la conectividad efectiva. En primer lugar, la conectividad anatómica hace referencia a los tractos de materia blanca que conectan las distintas regiones

cerebrales. En segundo lugar, la conectividad funcional se basa en la medida de la dependencia temporal de los patrones de activación de las distintas regiones cerebrales, independientemente de que estas se encuentren o no conectadas anatómicamente. Finalmente, la conectividad efectiva mide la influencia (relaciones de causalidad) que unas regiones cerebrales ejercen sobre otras (Rubinov et al., 2010).

El estudio de las alteraciones en la conectividad cerebral puede proporcionar herramientas que contribuyan a la comprensión de las alteraciones presentes en los trastornos de tipo neurológico, tales como el Trastorno del Espectro Autista (Greicius, 2008). Concretamente, en este trabajo se han analizado las alteraciones en la conectividad cerebral funcional existentes entre los sujetos afectados por este trastorno con respecto a la población general, y los enlaces que aparecen significativamente alterados en este grupo se han utilizado como predictores en una herramienta de ayuda al diagnóstico, que pretende determinar si un sujeto está o no afectado por el trastorno en función de los valores de conectividad cerebral funcional. Para obtener la conectividad cerebral funcional, la técnica utilizada es la resonancia magnética funcional.

### 2.2.1 Resonancia magnética funcional

La imagen por resonancia magnética (MRI) es una técnica de imagen médica que se utiliza para adquirir imágenes tanto anatómicas como funcionales del organismo. El principio físico en el que se basa esta técnica es la resonancia magnética nuclear, es decir, la capacidad de los núcleos de la materia de ser excitados al ser sometidos a un campo magnético, liberando la energía absorbida una vez dejan de estar bajo la influencia de dicho campo.

Las imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI), por su parte, se utilizan para estudiar qué regiones cerebrales se activan de manera síncrona, o bien cuando la persona está en estado de reposo (*resting-state* fMRI), o bien al ser sometida a un estímulo (*task-dependent* fMRI). Para ello, se basa en los cambios del flujo sanguíneo local asociados a la actividad neuronal. Estas variaciones del flujo son representadas por la señal *blood-oxygen level dependent* (BOLD).

La captación de la señal BOLD se basa en la heterogeneidad de las propiedades magnéticas en el interior y el exterior del territorio vascular cerebral. El interior del medio vascular es paramagnético, debido a la predominancia de la desoxi-hemoglobina (desoxi-Hb). Por otro lado, el exterior es diamagnético, dado que en él predomina la oxi-hemoglobina (oxi-Hb). Cuando se produce un incremento de la actividad neurológica, se produce un aumento del flujo sanguíneo en dicha región, dado que aumentan los requerimientos de oxígeno. Esta llegada de oxi-Hb al medio intravascular va a provocar un cambio en la magnetización de este, que pasará a ser diamagnético.

Así, ahora tanto el medio intravascular como el extravascular serán diamagnéticos, y esta homogeneidad generará un aumento de la señal de resonancia en T2\* (señal que refleja la vuelta al estado de mínima energía de los núcleos), variación que puede ser medida y por tanto es reflejo de los cambios en la actividad neurológica (Manjón-Herrera, 2017). La Figura 8 representa el cambio de magnetización que se produce al incrementarse la actividad neurológica en una región del cerebro.

En este proyecto, se han utilizado imágenes de *resting-state* fMRI, dado que se ha observado que, aun estando en estado de reposo, existen fluctuaciones de la señal BOLD en la baja frecuencia que proporcionan información acerca del estado 'por defecto' del cerebro (Fox et al., 2007), y cuyo estudio

permite evaluar la conectividad funcional y las posibles alteraciones que presentan al respecto los sujetos bajo una determinada condición neurológica, tal como el Trastorno del Espectro Autista (Di Martino et al., 2014).

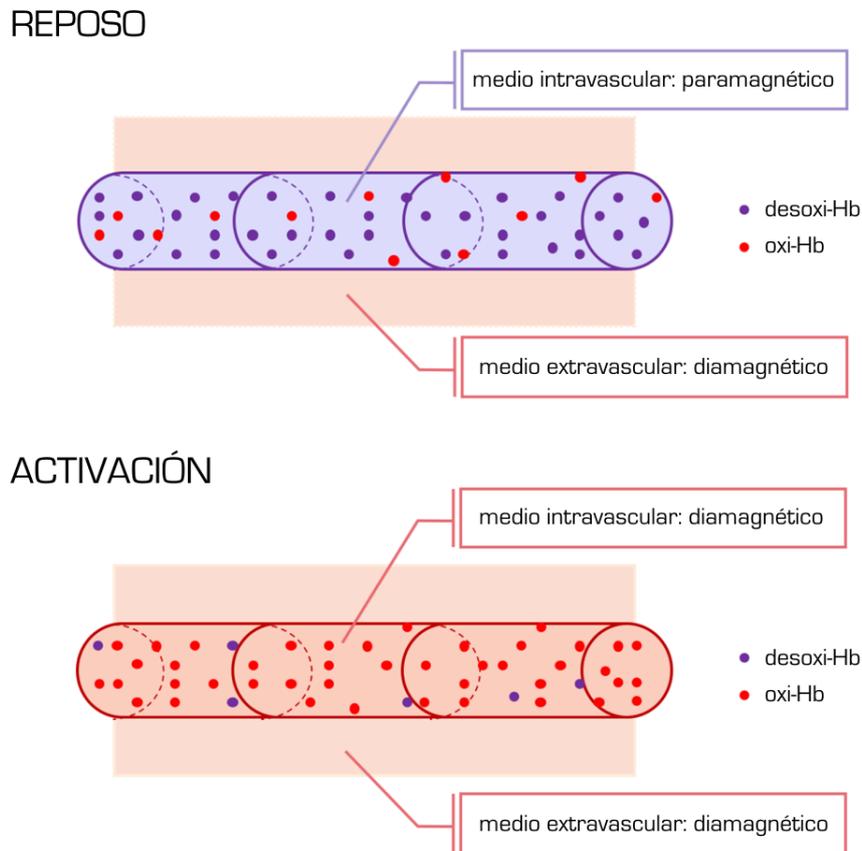


Figura 8. Efecto BOLD. En la imagen superior (región en estado de reposo) se observa la heterogeneidad existente entre el medio intravascular (paramagnético, debido a una mayor presencia de desoxi-Hb), y el medio extravascular (diamagnético, debido a una mayor presencia de oxi-Hb). La imagen inferior (activación de la región) muestra el cambio de magnetización que tiene lugar cuando se produce un incremento de la actividad neurológica en esta región. La mayor demanda de oxígeno provoca la entrada de oxi-Hb en el área intravascular, lo que genera un cambio de magnetización que ocasiona una homogeneidad entre ambos medios.

### 2.2.2 Ciencia de redes

Como ya hemos visto, las distintas regiones que conforman el cerebro están conectadas entre sí. El cerebro es una red, y en este proyecto, se ha utilizado el enfoque de la ciencia de redes para modelar su funcionamiento.

En este marco de trabajo, una red es una representación matemática de un sistema complejo que se encuentra en el mundo real, y se define a partir de un conjunto de nodos o regiones, que se conectan entre sí a través de un conjunto de enlaces (Bullmore et al., 2009). Dado que se ha decidido trabajar desde el enfoque macroscópico, los nodos van a ser las distintas regiones cerebrales en que se parcela el cerebro en base a criterios anatómicos y/o funcionales, mientras que los enlaces serán la propia conectividad cerebral.

Anteriormente se ha especificado que existen distintos tipos de conectividad cerebral: la conectividad anatómica, la conectividad funcional y la conectividad efectiva. En función del tipo de conectividad que se desee estudiar, se generarán redes distintas. La Figura 9 muestra ejemplos de redes obtenidas utilizando los tres tipos de conectividad.

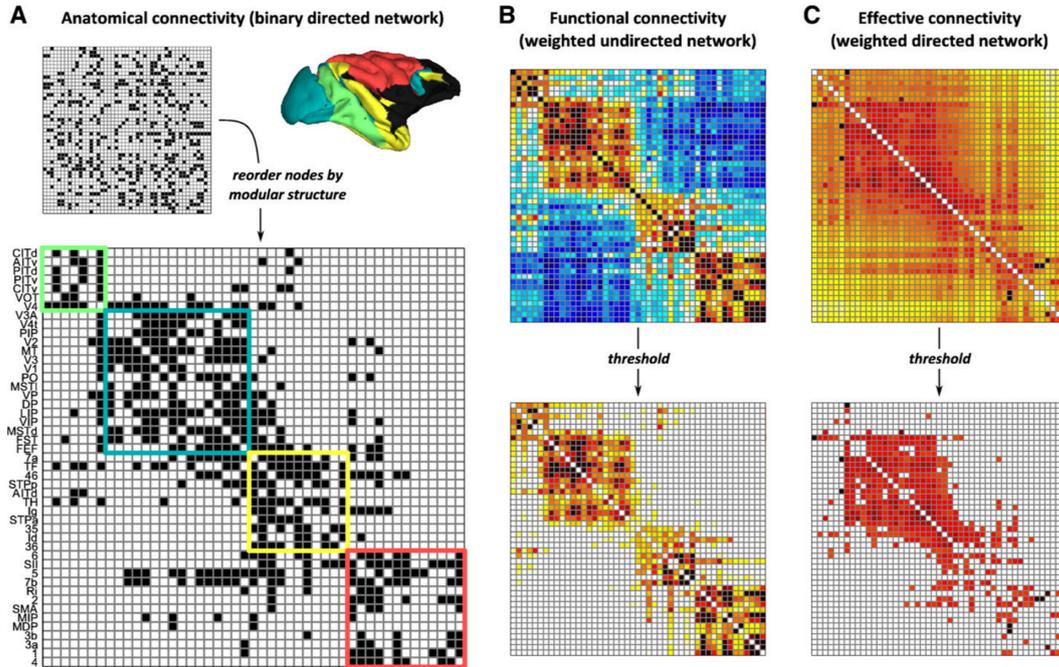


Figura 9. Representación de las redes que se obtienen al medir la conectividad cerebral A) anatómica, B) funcional y C) efectiva. Las redes se representan como matrices, en las que cada fila y cada columna representan a un nodo, y la intersección entre la fila X y la columna Y representa la conectividad entre el nodo X y el nodo Y. Reproducida de (Rubinov et al., 2010)

Cuando la interacción entre las distintas regiones cerebrales viene cuantificada a través de la conectividad funcional o efectiva, los valores de conectividad representados en la red toman distintos pesos, en función de la fuerza de la interacción entre ambas regiones. En el caso de la conectividad funcional, las redes son ponderadas, pero no dirigidas, dado que los enlaces carecen de orientación. En cambio, las redes obtenidas mediante la medición de la conectividad efectiva son ponderadas y dirigidas, es decir, los enlaces sí tienen orientación, dado que este tipo de conectividad estudia las relaciones de causalidad entre dos regiones cerebrales. La Figura 10 representa una simplificación de distintos tipos de redes.

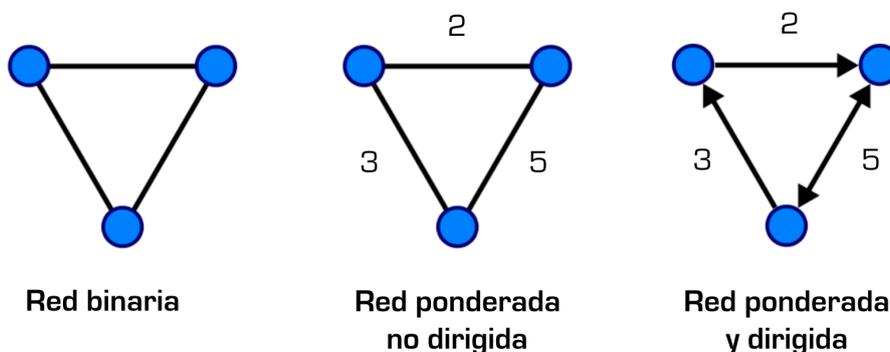


Figura 10. Esquema de los distintos tipos de redes que se generan según el tipo de conectividad cerebral: red binaria, red ponderada y no dirigida, y red ponderada y dirigida.

## 2.3 Trastorno del Espectro Autista (TEA)

### 2.3.1 Descripción del cuadro clínico del TEA

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un trastorno del desarrollo de tipo neurológico. Según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)*, elaborado por la Asociación Americana de Psiquiatría, los criterios diagnósticos del TEA son los siguientes (American Psychiatric Association, 2013a):

- Deficiencias en la comunicación y la interacción social, incluyendo déficits en la reciprocidad emocional, déficits en la comunicación no verbal y dificultades para establecer, mantener y comprender las relaciones personales.
- Patrones de comportamiento, intereses o actividades restringidos y repetitivos, manifestados de al menos dos de las siguientes formas: movimientos repetitivos, adherencia estricta a las rutinas, intereses anormalmente focalizados e intensos, y reacciones o bien exacerbadas o bien inexistentes ante estímulos sensoriales como el dolor, los sonidos o la luz.
- Síntomas presentes en períodos tempranos del desarrollo.
- Síntomas que causan discapacidades clínicamente significativas en aspectos de elevada importancia funcional, como lo es la interacción social.
- Síntomas que no pueden ser mejor explicados mediante una discapacidad intelectual o un retraso generalizado del desarrollo.

Aparte de estos cinco criterios de diagnóstico, los sujetos con TEA a menudo sufren también de discapacidad intelectual concomitante al trastorno, trastornos del lenguaje, alteraciones motoras características como las anomalías en el modo de andar o el balanceo del cuerpo, y otros comportamientos anormales como las sacudidas de cabeza o los mordiscos en los brazos.

El DSM-V divide la severidad del TEA en tres niveles, en función de las disfuncionalidades de los sujetos con respecto a la interacción social y a los patrones de comportamiento: un primer nivel, de menor severidad, calificado como “requiere apoyo”; un segundo nivel, de severidad intermedia, calificado como “requiere apoyo sustancial”; y finalmente un último nivel, el de mayor severidad, calificado como “requiere apoyo muy sustancial”.

Con respecto a las causas del TEA, si bien no se han encontrado hoy en día las causas exactas que propician su aparición, sí se han determinado distintos factores de riesgo que contribuyen a ella. Entre ellos, encontramos los factores de riesgo ambientales, tales como la edad de los padres avanzada en el momento del nacimiento, el bajo peso al nacer o la exposición del feto a ciertas sustancias químicas como el valproato (Christensen et al., 2014). Además, también se han hallado factores genéticos que propician la aparición del TEA: se considera un trastorno con un elevado componente de heredabilidad; además, aproximadamente el 15% de los casos aparece ligado a una determinada mutación genética, si bien se considera que, por lo general, el trastorno viene dado por una combinación de distintas alteraciones genéticas.

Este manual también establece la prevalencia del TEA en aproximadamente un 1% de la población. No obstante, esta prevalencia se ha visto incrementada a lo largo de los últimos años (Figura 11); sin embargo, resulta difícil determinar si este incremento realmente refleja un mayor número de casos de

TEA, o si bien aparece condicionado por las mejoras introducidas en las técnicas de estudio y diagnóstico del trastorno (Fombonne, 1999).

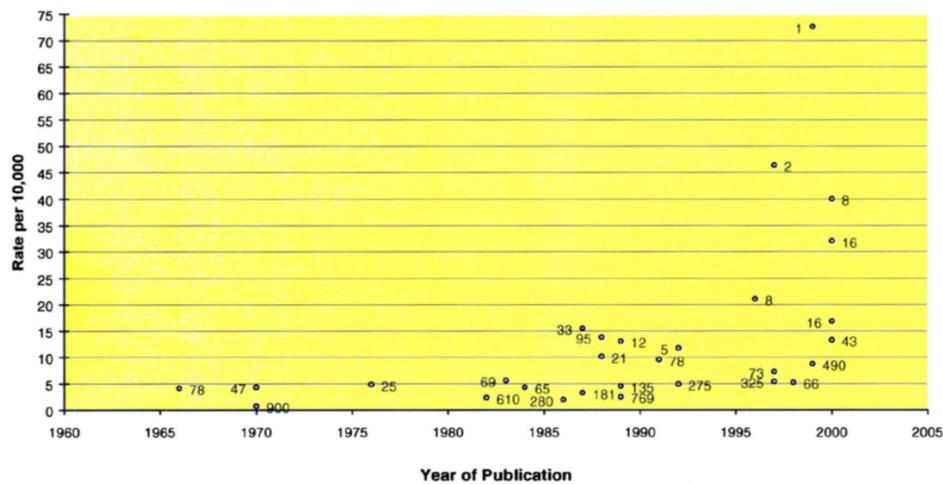


Figura 11. Evolución de la prevalencia del autismo según 29 estudios realizados entre los años 1965 y 2005 aproximadamente, expresando la prevalencia en número de casos por cada 10.000 personas. Efectivamente, se constata una tendencia al alza en el número de casos diagnosticados en los últimos años. Reproducida de (Fombonne, 1999).

Con respecto al diagnóstico del TEA, actualmente no existen tests ni medidas objetivas que permitan determinar la presencia del trastorno. Por consiguiente, se confía en la opinión de experimentados clínicos y psicólogos, que evalúan si el sujeto satisface los criterios establecidos por el DSM-V para diagnosticar el TEA. En el presente trabajo, se ha estudiado si la aplicación de técnicas de aprendizaje automático permite contribuir a la mejora en las metodologías diagnósticas del trastorno.

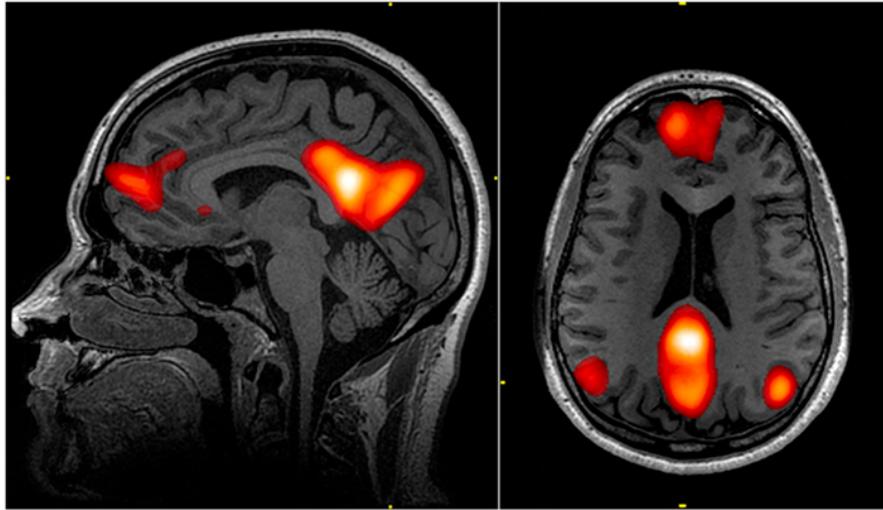
### 2.3.2 Bases neurológicas del TEA

En este proyecto, se ha intentado utilizar las diferencias neurológicas presentes entre los sujetos con TEA y los sujetos control (es decir, aquellos con ausencia del trastorno) para proporcionar una herramienta objetiva de diagnóstico que permita, mediante la medición de estas diferencias, determinar si un sujeto padece o no el trastorno. Para ello, es importante conocer qué alteraciones neurológicas presentan los sujetos afectados por el TEA.

Uno de los sistemas cuya alteración resulta clave en la comprensión del comportamiento autista es la red neuronal por defecto (DMN por las siglas en inglés de *Default Mode Network*). La DMN es una red cerebral que actúa cuando el sujeto no está concentrado en el análisis del entorno que le rodea, sino que se encuentra en un estado de introspección, como el que se produce cuando imaginamos, recordamos o reflexionamos (Carroll et al., 2007).

La resonancia magnética funcional en estado de reposo permite estudiar la actividad cerebral en estado de reposo, a partir de la medición de las fluctuaciones en la baja frecuencia de la señal BOLD. La utilización de esta técnica, junto con otras técnicas de imagen tales como el PET, ha permitido determinar cuáles son las principales áreas que comprende la DMN. Así, los componentes principales de esta red son el córtex prefrontal ventromedial y dorsomedial, el córtex cingulado posterior, el lóbulo parietal inferior, el córtex temporal lateral y el hipocampo (Buckner et al., 2007). La Figura 12 muestra

la activación de estas áreas en el cerebro humano mediante la técnica de resonancia magnética funcional.



*Figura 12. Imagen de resonancia magnética funcional que muestra la activación de diversas áreas comprendidas en la DMN. Reproducida de (Alcalá, 2017).*

Una de las capacidades cognitivas cuyo funcionamiento activa la DMN y que tiene una mayor relevancia en el TEA es la conocida como *Teoría de la Mente*. La Teoría de la Mente es la capacidad cognitiva que permite al ser humano atribuir a otros sujetos estados mentales, y comprender así sus emociones, estados de ánimo o sus acciones. El profesor Baron-Cohen, de la Universidad de Cambridge, sugirió que los individuos con TEA carecían de esta habilidad, acuñando el término *mind-blindness* ('ceguera mental') para referirse a esta carencia (Baron-Cohen et al., 1985).

La Teoría de la Mente se encuentra localizada en un circuito neuronal conocido como las *neuronas espejo*, un conjunto de neuronas responsables de la empatía y la imitación localizadas fundamentalmente en el córtex prefrontal ventromedial y el lóbulo parietal inferior (Molenberghs et al., 2009), dos áreas que, como se ha especificado con anterioridad, forman parte de la DMN. Así, la disfunción que muestran los sujetos con TEA a nivel de la DMN, y más concretamente, en las regiones donde se ubican las neuronas espejo, podría ser la causante de las dificultades que estos individuos experimentan en el contexto de las interacciones sociales (Oberman et al., 2005; Buckner et al., 2007).

El sistema límbico es otra de las áreas cerebrales que muestran alteraciones en los sujetos con TEA (RajMohan et al., 2007). Este sistema es el encargado de la gestión de los instintos y las emociones más primitivas, funcionalidad que aparece trastornada en el cuadro clínico del TEA. Concretamente, algunas de las regiones que se muestran alteradas son el hipocampo y la amígdala, que muestran un incremento en la densidad de empaquetamiento de las neuronas (es decir, un mayor número de células por unidad de volumen) en los sujetos con TEA, con respecto a los sujetos control (Blatt, 2012).

También el circuito cerebral encargado del control del movimiento aparece alterado en los sujetos con TEA. El cerebelo y los ganglios basales, más concretamente, son dos áreas del encéfalo cuya alteración ha sido constantemente señalada como la causante de las disfuncionalidades motoras características del patrón de comportamiento autista, tales como un rango de movimientos restringido y repetitivo, o la ejecución de ciertos movimientos característicos tales como el balanceo del cuerpo, las sacudidas de

cabeza o el aleteo de las manos (Rinehart et al., 2006). Además de estar relacionado con las alteraciones motoras, estudios recientes también sugieren que la disminución de la conectividad entre el cerebelo y otras regiones corticales podría ser también causante de las disfunciones sociales experimentadas por los sujetos afectados por el trastorno (Olivito et al., 2017).

## 2.4 Aprendizaje automático

Las técnicas de aprendizaje automático, o *machine learning*, pretenden que una computadora sea capaz de extraer conocimiento sobre ciertas propiedades no observadas de un objeto, a partir de otras que sí ha observado. Para que la máquina sea capaz de generar este conocimiento, previamente se debe alimentar su experiencia por medio de objetos con los que entrenarse para poder después extrapolar los patrones reconocidos a nuevos objetos. Un algoritmo útil de aprendizaje debe ser capaz de generalizar, desde los ejemplos individuales con los que se entrena, hasta los datos nuevos sobre los que va a actuar después (Ben-David et al., 2014). La Figura 13 muestra el escenario que se plantea normalmente en un problema de aprendizaje automático.

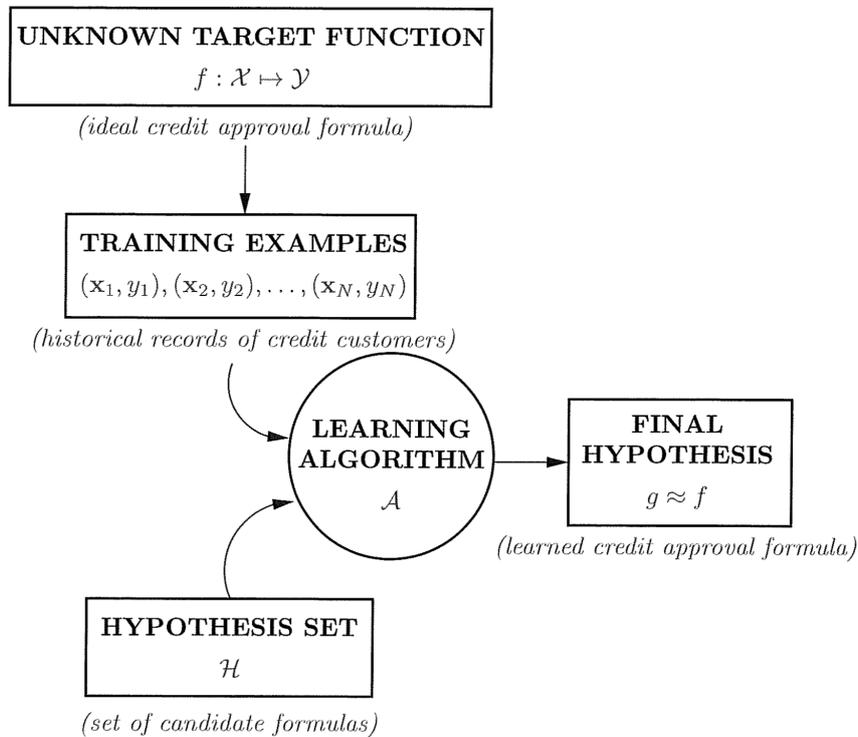


Figura 13. Ejemplo de escenario común en un problema de aprendizaje automático. Se busca hallar una función  $g$ , que replique al máximo el comportamiento de la función ideal  $f$ . Para ello, se utilizan como datos de entrada un conjunto de ejemplos de entrenamiento, con los cuales se entrena al modelo. Así, se halla la función  $g$ , que replica el comportamiento de  $f$  en los datos de entrenamiento, y se evalúa si, efectivamente, sigue replicando dicho comportamiento en un nuevo conjunto de datos, o datos de test. De ser así, dispondremos de un modelo capaz de predecir un determinado parámetro de salida en función de los datos de entrada que reciba. Figura reproducida de (Abu-Mostafa et al., 2012).

Las técnicas de aprendizaje se subdividen habitualmente en dos tipos: el aprendizaje supervisado y el aprendizaje no supervisado. El aprendizaje supervisado se caracteriza por que cada muestra aparece etiquetada con su correspondiente valor de salida, mientras que, en el aprendizaje no supervisado, se

desconoce cuál es la salida que proporciona cada dato de entrada y, por tanto, será únicamente la propia estructura de los datos la que permita elaborar el modelo. En el presente proyecto se va a trabajar con técnicas de aprendizaje supervisado, dado que se dispone de información acerca de la clase de salida de los datos.

Asimismo, en función del tipo de salida que se desea predecir, nos encontraremos ante problemas de regresión, cuando la salida sea un valor cuantitativo, o ante problemas de clasificación, cuando la salida sea un valor categórico. En el presente trabajo, las salidas que se tratan de predecir son de tipo categórico (si se posee o no una determinada condición neurológica); por ello, el problema que se va a abordar es un problema de clasificación.

Existen múltiples clasificadores que pueden ser utilizados para predecir la salida. Algunos de los más conocidos son la regresión logística, el análisis discriminante lineal, los  $k$ -vecinos más próximos, los árboles de clasificación o las redes neuronales. En la Sección 3. Materiales y Métodos se proporcionan más detalles acerca de algunos de estos algoritmos, que han sido utilizados en este proyecto para intentar predecir si un sujeto está afectado o no por el Trastorno del Espectro Autista. Para ello, se utilizan como características para entrenar a dichos algoritmos los valores de conectividad cerebral funcional, obtenidos a partir de imágenes de resonancia magnética funcional.

## 3. Materiales y Métodos

### 3.1 Obtención de los datos: ABIDE

En este trabajo se han utilizado imágenes de resonancia magnética funcional de sujetos afectados por el TEA y de sujetos neurotípicos (ausencia del trastorno), con el objetivo de determinar las diferencias existentes entre ambos a nivel de conectividad cerebral funcional, y poder utilizar estas diferencias para obtener un modelo de clasificación que permita distinguir, dados los patrones de conectividad cerebral funcional de un sujeto, si este está afectado o no por el trastorno.

Estas imágenes han sido obtenidas a partir del repositorio de imágenes clínicas *Autism Brain Imaging Data Exchange* (ABIDE). ABIDE es un banco de imágenes que surgió con el objetivo de paliar una de las mayores dificultades a la hora de estudiar las bases neurológicas del TEA: la gran heterogeneidad y consiguiente complejidad del trastorno. Siendo este tan heterogéneo, para obtener información acerca de los mecanismos cerebrales que lo rigen, es necesario de disponer de una gran cantidad de información acerca de numerosos sujetos. Así, con el objetivo de contribuir al estudio de las bases neurológicas del trastorno, surgió ABIDE, un repositorio clínico para el estudio del TEA comprendido dentro de la *International Neuroimaging Datasharing Initiative* (Craddock, 2013).

Concretamente, los datos utilizados en este trabajo proceden del proyecto ABIDE I Preprocessed. Este proyecto contiene en total datos de 1112 individuos – 539 de ellos sujetos con TEA, y 573 sujetos control (*typically-developed*, TD)–, procedentes de 17 instituciones médicas internacionales. De estos 1112 individuos, para el presente proyecto se ha escogido trabajar con imágenes de 172 sujetos, procedentes de la New York University (NYU). De ellos, 75 son sujetos con TEA, mientras que 97 son sujetos control.

Además de las imágenes de resonancia magnética estructural y funcional, ABIDE también proporciona información acerca de las características anatómicas y fenotípicas de los sujetos bajo estudio. Asimismo, las imágenes que este repositorio pone a disposición de los investigadores ya han sido preprocesadas, en base a cuatro estrategias distintas, de entre las cuales se ha escogido trabajar con la *Connectome Computation System* (CCS), desarrollada por el doctor Xi-Nian Zuo, procedente de la NYU (Zuo *et al.*, 2015). La Figura 14 representa el *pipeline* seguido por esta metodología de preprocesado.

Esta estrategia consta de dos pasos: un primer preprocesado estructural, seguido de un preprocesado funcional. Para el preprocesado estructural de las imágenes, en primer lugar se aplica un filtro Non-Local Means para reducir el ruido; a continuación, se elimina el cráneo y se segmenta el cerebro en materia blanca, materia gris y líquido cefalorraquídeo. Finalmente, la imagen estructural se normaliza a un espacio estándar, definido por el Monreal Neurological Institute, y conocido como espacio MNI. Este espacio, que representa de manera estandarizada el cerebro humano a partir de imágenes procedentes de 152 sujetos neurotípicos, ha sido aceptado como estándar internacional por el International Consortium of Brain Mapping (ICBM), bajo el nombre “ICBM152” (Chau *et al.*, 2005).

Con respecto al preprocesado funcional, inicialmente se eliminan los cuatro primeros volúmenes de la imagen funcional, se eliminan los *spikes* (un tipo de artefacto de las imágenes de MRI), y realiza una corrección tridimensional del movimiento. A continuación, se extrae la señal global mediante una máscara del cerebro, se normaliza la intensidad y se registran estas imágenes funcionales a las imágenes

estructurales. Una vez registradas, las imágenes funcionales se segmentan también en materia blanca, materia gris y líquido cefalorraquídeo. A continuación, se efectúa la regresión de la señal global (GSR) y se aplica un filtro paso banda entre 0.01 y 0.1 Hz, ancho de banda donde se localizan la mayoría de las fluctuaciones espontáneas en estado de reposo de la señal BOLD, con el objetivo de reducir el ruido fisiológico asociado a la respiración y los latidos cardíacos. Finalmente, las imágenes funcionales son también normalizadas al espacio MNI.

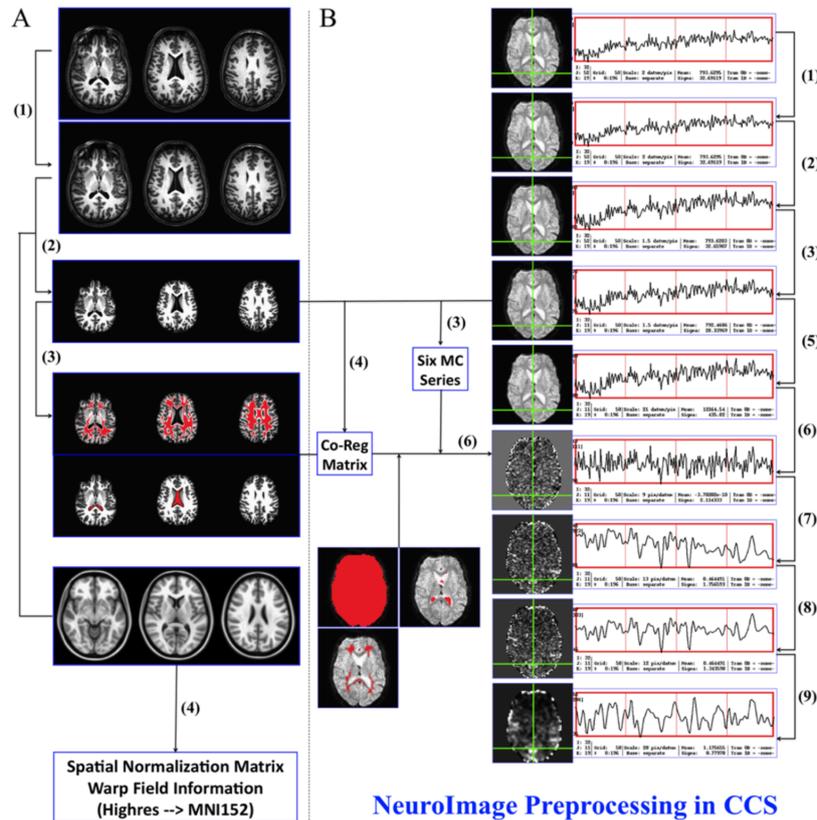


Figura 14. Pipeline de preprocesado seguido por CCS: A) Preprocesado estructural, B) Preprocesado funcional. Reproducida de (Zuo et al., 2015).

Además de proporcionar las imágenes ya preprocesadas, ABIDE ofrece las imágenes parceladas en base a distintos atlas tanto anatómicos como funcionales. En este caso, se ha escogido trabajar con el atlas *Automated Anatomical Labeling* (AAL), que divide el cerebro y el cerebelo en 116 regiones en base a criterios anatómicos. La Figura 15 muestra una representación de esta parcelación.

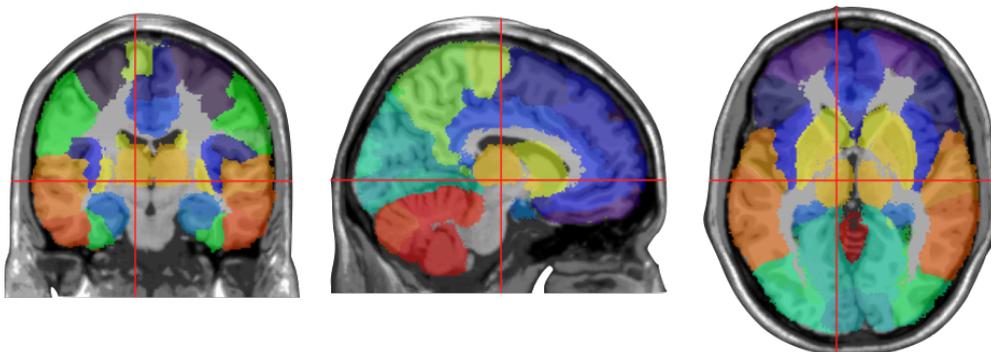


Figura 15. Representación de algunas de las regiones definidas por el atlas AAL-116. Adaptada de (IBASPM, 2006)

### 3.1.3 Análisis demográfico de los datos

Antes de proceder con el análisis de los datos, se ha realizado un análisis demográfico de los mismos para asegurar que entre ambos grupos no existen diferencias con respecto al sexo ni la edad de los sujetos, de tal forma que las diferencias respecto a estas variables no condicionen los resultados. Este análisis ha sido realizado utilizando Matlab® 2018a, de The MathWorks, Inc. (Natick, Massachusetts, Estados Unidos), software que ha sido asimismo utilizado en todas las etapas posteriores del proyecto.

Inicialmente, el conjunto de datos seleccionado estaba integrado por 172 sujetos, de los cuales 75 estaban afectados por el TEA, mientras que 97 eran sujetos control. Un análisis inicial utilizando la prueba *t* de Student para comparación de dos muestras mostró que no había diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la variable *edad* ( $p$ -valor=0.3065 > 0,05); sin embargo, mediante el uso de la prueba chi-cuadrado se determinó que sí existían diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la variable *sexo* ( $p$ -valor=0.0313 < 0,05).

Con el objetivo de corregir estas diferencias, se eliminaron 15 sujetos del grupo control, obteniendo un conjunto de datos final formado por 157 sujetos, de los cuales 75 eran sujetos con TEA, y 82 eran sujetos control. En este nuevo conjunto de datos, se determinó que no había diferencias significativas entre grupos ni respecto a la variable *edad* ( $p$ -valor=0.3935), ni respecto a la variable *sexo* ( $p$ -valor=0.9881). La Tabla 1 detalla la información demográfica de los sujetos de ambos grupos tanto en el conjunto de datos original como en el conjunto de datos final.

Tabla 1. Información demográfica (variables edad y sexo) de los sujetos de ambos grupos en el dataset original y el dataset final, siendo *N* el número de sujetos en cada grupo.

	Dataset original (N=172)		Dataset final (N=157)	
	TEA (N=75)	TD (N=97)	TEA (N=75)	TD (N=82)
<b>Edad (media ± SD)</b>	14.54 ± 6.95	15.56 ± 6.17	14.54 ± 6.95	15.40 ± 5.75
	<i>p</i> -valor inicial = 0.3065		<i>p</i> -valor final = 0.0313	
<b>Sexo (% de mujeres)</b>	13.33	26.80	13.33	13.41
	<i>p</i> -valor inicial = 0.3935		<i>p</i> -valor final = 0.9881	

Así, finalmente se ha trabajado con imágenes de fMRI pertenecientes a 75 sujetos con TEA y 82 sujetos control, procesadas en base a la estrategia CCS, y utilizando la parcelación cerebral AAL, que divide el cerebro en 116 regiones en base a criterios anatómicos.

## 3.2 Obtención de la tabla de características

Como se ha especificado con anterioridad, el objetivo del presente proyecto es la aplicación de técnicas de aprendizaje automático o *machine learning* con el objetivo de determinar si un sujeto está o no afectado por el Trastorno del Espectro Autista, partiendo de un conjunto de imágenes de resonancia magnética funcional. Para poder aplicar las metodologías de aprendizaje automático, en primer lugar se debe disponer de una tabla o matriz de características, que en este caso vendrá definida por los valores de la conectividad cerebral funcional en aquellos enlaces que se muestren significativamente alterados en el grupo autista.

### 3.2.1 Extracción de enlaces con significancia clínica

Para averiguar en qué enlaces la conectividad funcional difiere significativamente entre ambos grupos, se ha utilizado la metodología *Network Based Statistic* (Zalesky et al., 2010), por medio de la *toolbox* para Matlab *Network-Based Statistic Toolbox version 1.2* (NBS *toolbox*). Esta metodología ha sido aplicada a 40 sujetos (20 TEA y 20 TD) seleccionados aleatoriamente de los 157 que conforman nuestro dataset, mientras que los 117 restantes (55 TEA y 62 TD) se han utilizado para la elaboración del modelo con los distintos algoritmos de aprendizaje automático. En adelante, para referirnos a estos subconjuntos de datos utilizaremos los términos *Subconjunto 1* (selección de características) y *Subconjunto 2* (modelos de clasificación).

De nuevo, se han repetido los análisis demográficos de los datos para asegurar que en los dos subconjuntos de datos que se han generado tampoco existen diferencias significativas entre los sujetos del grupo TEA y los sujetos del grupo TD con respecto a las variables *edad* y *sexo*. Los resultados de estos análisis muestran que en ninguno de los dos subconjuntos existen diferencias entre grupos con respecto a estas variables. La Tabla 2 resume los resultados derivados de los análisis demográficos realizados a ambos subconjuntos de datos.

Tabla 2. Resultados de los análisis demográficos realizados a los dos subconjuntos de datos generados para testear la posible existencia de diferencias entre ambos grupos con respecto a las variables edad y sexo.

Subconjunto	Demográfico	p-valor	¿Existen diferencias intergrupo?
1 (Selección de características)	Edad (t-test)	0.3393	No
	Sexo (X <sup>2</sup> )	0.5483	No
2 (Modelos de clasificación)	Edad (t-test)	0.6549	No
	Sexo (X <sup>2</sup> )	0.8127	No

#### 2.2.1.1 Metodología *Network Based Statistic*

El objetivo del presente apartado es describir la metodología escogida para la extracción de los enlaces que presentan diferencias significativas entre el grupo TEA y el grupo control, la metodología *Network-Based Statistic* (NBS). Esta metodología fue descrita por primera vez por el profesor Andrew Zalesky et al. en su artículo *Network-based statistic: Identifying differences in brain networks* (Zalesky et al., 2010).

Para poder aplicar la metodología, en primer lugar deben obtenerse la matriz de conectividad y la matriz de diseño. La **matriz de conectividad** consiste en una matriz cuadrada de tamaño N×N, siendo N el

número de regiones cerebrales definidas por la parcelación con la que se ha escogido trabajar (en este proyecto, será una matriz de tamaño 116x116, por estar trabajando con la parcelación AAL de 116 regiones). Esta matriz contiene en cada fila  $i$  y columna  $j$  un nodo de la parcelación, y cada entrada  $a_{ij}$  de la matriz representa la conectividad funcional existente entre el nodo  $i$  y el nodo  $j$  del cerebro. Por otro lado, la matriz de diseño es una matriz de tamaño  $M \times 2$ , siendo  $M$  el número total de sujetos (en este caso, los 40 sujetos que conforman el Subconjunto 1). La **matriz de diseño** es una matriz binaria que recoge a cuál de los dos grupos (TEA o TD) pertenece cada uno de los sujetos. Además de estas dos matrices, también se debe proporcionar el **vector de contraste**, que indica el sentido de la comparación que se desea realizar (en este caso, si se desea extraer en qué enlaces la conectividad es mayor en los sujetos con TEA que en los sujetos control, o viceversa).

El primer paso que realiza el método es testear la hipótesis definida por el vector de contraste en cada uno de los enlaces de la matriz de conectividad (*test masivo univariante*), y para cada uno de ellos se obtiene un valor de test  $t$ , que refleja la evidencia a favor de la hipótesis nula. Este valor de test se compara con un umbral definido por el usuario, conocido como umbral primario o umbral de  $t$ . Aquellos enlaces que superen el umbral serán los que se considerarán susceptibles de mostrar una diferencia significativa entre ambos grupos.

El siguiente paso del método es la identificación de *clusters* topológicos dentro de este conjunto de enlaces que ha superado el umbral primario, es decir, se trata de encontrar agrupaciones de regiones conectadas funcionalmente. Finalmente, para cada uno de estos *clusters* se computa un p-valor (al que se aplica la corrección de Bonferroni para evitar el problema de las comparaciones múltiples), que se comparará con un segundo umbral, conocido como umbral secundario o umbral de p-valor, con el objetivo de determinar si la diferencia de conectividad intergrupo que se observa en el *cluster* es estadísticamente significativa, y por tanto estamos ante una subred que muestra alteraciones en la conectividad en sujetos con TEA.

Para el cálculo del p-valor, se realiza un test de permutaciones, en el cual los sujetos de ambos grupos se van intercambiando aleatoriamente. Así, para cada una de las permutaciones, se obtiene el valor de test, se compara con el umbral primario, y se extraen los *clusters* topológicos. En cada permutación, se almacena el tamaño del *cluster* más grande, y se va construyendo con cada iteración la distribución de este parámetro. Finalmente, el p-valor asociado a un determinado *cluster* será igual a la proporción de permutaciones para las cuales el *cluster* de mayor tamaño es igual o más grande que el que se está estudiando.

El resultado que se obtendrá tras aplicar esta metodología será una subred o conjunto de subredes, que estarán conformadas por una serie de nodos o regiones, conectadas entre sí mediante un conjunto de enlaces en los cuales la conectividad difiere significativamente entre los dos grupos de estudio que, en este caso, son los sujetos con TEA y los sujetos control. Así, cada una de las características que conformarán nuestra matriz de características vendrá determinada por el valor de conectividad que presentan los sujetos del Subconjunto 2 (el utilizado para los modelos de clasificación) en cada uno de los enlaces que aparecen en la subred o subredes obtenidas con el Subconjunto 1. Además, esta tabla de datos incluirá una última columna donde se indicará la clase a la que pertenece cada uno de los sujetos.

### 3.3 Partición de los datos

Con el fin de garantizar la robustez de los modelos de clasificación, los datos del Subconjunto 2 (el utilizado para los modelos de clasificación) serán iterativamente particionados en un conjunto de entrenamiento y un conjunto de validación. El objetivo de este paso es evitar el *overfitting* o sobreentrenamiento del modelo, esto es: cuando se entrena un modelo con un conjunto de datos, se corre el riesgo de que el modelo resultante tenga un comportamiento excelente con respecto a la clasificación de estos datos, pero, sin embargo, sea incapaz de replicar este comportamiento cuando se enfrenta a un conjunto de datos distinto, proporcionando una escasa capacidad predictiva (James et al., 2000). Para ello, se reservará una parte de los datos para testear sobre ellos el modelo de clasificación obtenido. En este caso, el método de partición de datos escogido ha sido la validación cruzada con  $k$  folds (*k-fold cross validation*).

#### 3.3.1 Validación cruzada con $k$ -folds

En la validación cruzada con  $k$  folds o iteraciones, el conjunto de datos original se divide en  $k$  conjuntos de datos (en este caso, se ha trabajado con  $k=10$ ). En cada una de las iteraciones,  $k-1$  conjuntos se utilizan para entrenar el modelo, mientras que el conjunto restante se utiliza para validarlo. Así, en cada una de las  $k$  iteraciones, será un conjunto de datos distinto el que se utilice para la validación del modelo (Ben-David et al., 2014). Además, en este caso en cada uno de los folds las clases están balanceadas, es decir, se mantiene aproximadamente la proporción de sujetos de cada una de las clases (proporción de sujetos con TEA y sujetos control) con respecto al conjunto original. La Figura 16 muestra un esquema explicativo del método de validación cruzada con 5 folds y clases balanceadas.

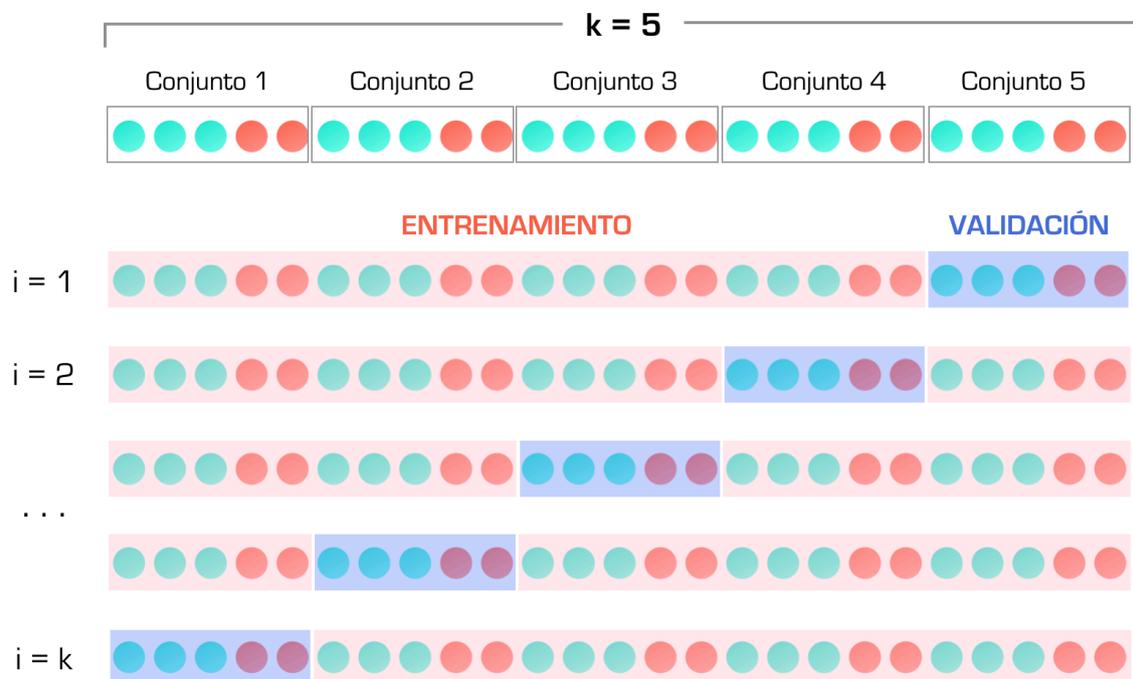


Figura 16. Esquema explicativo del método de validación cruzada con 5 folds y clases balanceadas, para un conjunto de datos pertenecientes a dos clases distintas (representadas una por el color azul y la otra por el color rojo). Como se puede observar, los datos originales se dividen en  $k$  conjuntos de datos, y se realizan  $k$  iteraciones en las que uno de estos conjuntos se deja fuera y se utiliza para la validación del modelo, mientras que el resto se utilizan previamente para entrenarlo.

### 3.3 Selección de características

A pesar de que en el procedimiento de obtención de la tabla de características se obtiene un conjunto de características (en este caso, de conectividad cerebral funcional) que intrínsecamente ya poseen mayor información discriminatoria con respecto a la condición de estudio (ausencia o presencia del TEA), todavía es posible optimizar más el conjunto de características que se utilizan en el modelo, utilizando procedimientos de selección de características.

Los procesos de selección de características pretenden determinar qué características son más relevantes para el modelo, es decir, cuáles presentan un mayor poder predictivo con respecto a la variable de salida. A diferencia de los procedimientos de extracción de características, que generan *nuevas* características a partir de las ya existentes, la selección de características únicamente se limita a seleccionar con cuáles de las características disponibles se obtendrán mejores resultados, a la vez que el modelo resultante sea lo más eficiente posible (Motoda et al., 2002).

La premisa de este procedimiento es la de evitar incluir en el modelo aquellas características irrelevantes y redundantes. Las características *irrelevantes* serán aquellas que no están relacionadas con la variable de salida. Las características *redundantes*, por su parte, serán aquellas que, en presencia de otras características, no aportan información adicional para determinar la clase de salida (Rabi Abunqara et al., 2015). A priori, dado que las características utilizadas son enlaces cuya conectividad difiere significativamente entre ambos grupos, no encontraremos características irrelevantes, aunque sí podemos obtener características más relevantes que otras.

Se han realizado dos procedimientos distintos destinados a mejorar los resultados proporcionados por el modelo mediante selección de características: por un lado, un ranking de características; por otro lado, la optimización del número de características utilizadas.

En primer lugar, se realiza el *ranking de características*, que ordena las características en función de su poder predictivo. Para ello, se realiza un t-test de dos muestras que evalúa la relación entre la variable estudiada y la variable de salida que, en este caso, es la clase a la cual pertenecen los sujetos (TEA o control). Este ranking se realiza en cada una de las iteraciones, utilizando para ello únicamente los datos del conjunto de entrenamiento.

A continuación, en cada una de estas iteraciones se obtiene el modelo y se evalúa su funcionamiento incorporando iterativamente las características ordenadas de acuerdo al ranking, es decir: se comienza utilizando una única característica, y se van incorporando una a una las demás hasta que el modelo se obtiene utilizando todas las características disponibles. Para evaluar el comportamiento de cada uno de los modelos obtenidos se utiliza, entre otros, el *área bajo la curva* (AUC), que se describe con mayor detalle en la Sección 3.5 Evaluación del modelo.

En cada iteración se almacenará el número óptimo de características obtenido (aquel que proporciona una mayor AUC), y para el modelo final el número de características utilizado será igual al promedio de los números óptimos obtenidos con cada iteración.

### 3.4 Algoritmos de clasificación

En el presente proyecto se han utilizado diferentes algoritmos de clasificación, con el objetivo de obtener el mejor modelo de clasificación posible. Se ha comenzado con un modelo más sencillo como son los  $k$ -vecinos más próximos (KNN, del inglés  $K$ -Nearest Neighbors), para después avanzar hacia modelos de mayor complejidad, tales como las máquinas de vectores de soporte o las redes neuronales artificiales. A continuación, se detalla el funcionamiento de cada uno de estos modelos.

#### 3.4.1 $K$ -vecinos más próximos (KNN)

El algoritmo de los  $k$  vecinos más próximos, conocido como KNN por sus siglas en inglés ( $K$ -Nearest Neighbors), es un algoritmo de clasificación supervisada, es decir: a partir de una serie de características de un conjunto de muestras, y conociendo la clase a la que cada una de estas muestras pertenece, desarrolla un modelo que clasifica a las nuevas muestras (cuya clase desconoce) en su correspondiente clase.

El principio del algoritmo es el siguiente: en primer lugar, se comprueba la distancia existente desde la muestra que se está estudiando al resto de instancias del conjunto. Una vez obtenido este conjunto de distancias, se comprueba qué  $k$  vecinos (previamente se habrá fijado el valor de  $k$ ) se encuentran más próximos a la muestra de estudio, y se asigna a la muestra la clase con mayor presencia entre estos  $k$  vecinos (James et al., 2000). La Figura 17 ilustra el funcionamiento del algoritmo.

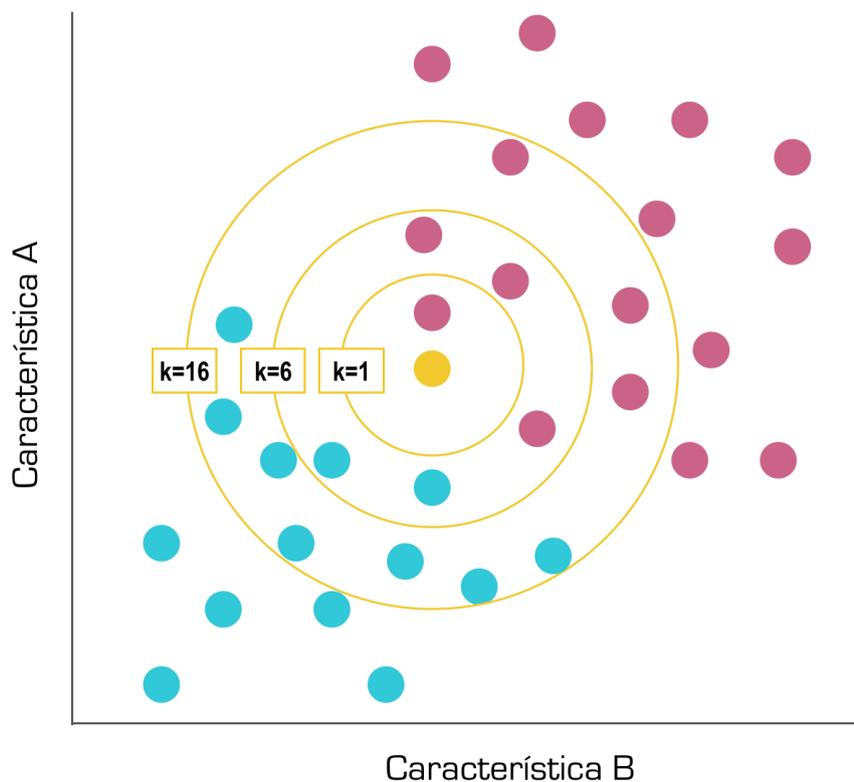


Figura 17. Esquema del funcionamiento del algoritmo  $k$ -vecinos más próximos, con diferentes valores de  $k$ . Una vez definido el número de vecinos más próximos, la muestra será asignada a la clase mayoritaria entre sus vecinos. Así, en los casos  $k=1$  y  $k=6$  la muestra amarilla será asignada a la clase rosa; sin embargo, en el caso  $k=16$ , la muestra amarilla será asignada a la clase azul, puesto que las muestras azules son mayoría si consideramos este número de vecinos.

Tal y como se puede observar en el ejemplo propuesto en la Figura 17, este método de aprendizaje supervisado es muy dependiente del parámetro  $k$  escogido. En función del número de vecinos que decidamos incluir, puede variar fácilmente la clase mayoritaria a la que estos pertenecen. Por ello, se deberá implementar una metodología de optimización del parámetro  $k$  (que, en el presente proyecto, ha sido implementada mediante la obtención de modelos con valores de  $k$  que varían entre 1 y 20, de manera que el valor de  $k$  escogido será aquel que proporcione mejores resultados). Asimismo, el algoritmo también será sensible a la métrica de distancia que se escoja, puesto que métricas distintas establecerán que, para un mismo  $k$ , los vecinos más próximos a la muestra que se pretende clasificar sean diferentes.

### 3.4.2 Máquinas de vectores de soporte

Las máquinas de vectores de soporte (en inglés *Support Vector Machines*, SVM en adelante), son un conjunto de algoritmos de aprendizaje supervisado utilizados en problemas de clasificación. Este tipo de clasificadores utiliza separadores lineales o hiperplanos para separar a los datos de entrada, bien en el espacio original si las entradas son separables o cuasi-separables, con lo cual se obtendrá un SVM lineal, o bien en un espacio transformado si los ejemplos no pueden separarse linealmente en el espacio original, con lo cual se obtendrá un SVM no lineal (Carmona, 2013).

Las SVM pretenden encontrar un hiperplano de separación que maximice la distancia desde el hiperplano hasta las muestras de ambos grupos más cercanas al mismo. Para definir el hiperplano, solo se tienen en consideración las muestras de entrenamiento que se encuentran justo en dichos márgenes, que se denominan *vectores de soporte*. En la Figura 18 se muestran distintos hiperplanos de separación para un conjunto de ejemplos linealmente separables.

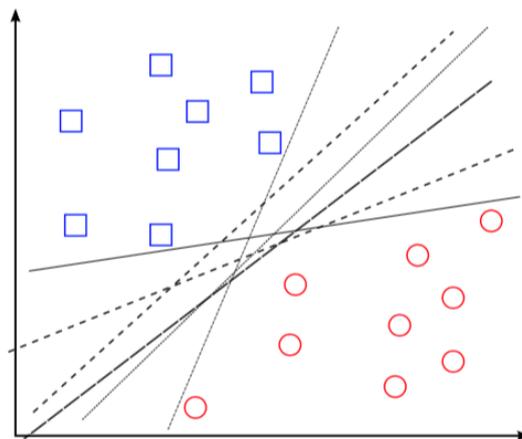


Figura 18. Posibles hiperplanos de separación entre los dos grupos de muestras. Adaptada de (Carmona, 2013).

No obstante, aunque existen infinitos hiperplanos posibles, se requiere definir un criterio para establecer cuál de ellos es el óptimo. Para ello, se define el concepto de *margen* del hiperplano, como la distancia mínima que existe entre el hiperplano de separación, y las muestras más cercanas al mismo de cada uno de los grupos. Así, el hiperplano de separación óptimo será aquel que consiga maximizar el margen a ambos lados de este. En la Figura 19 se muestran dos ejemplos de hiperplanos de separación, y los correspondientes márgenes asociados a ellos.

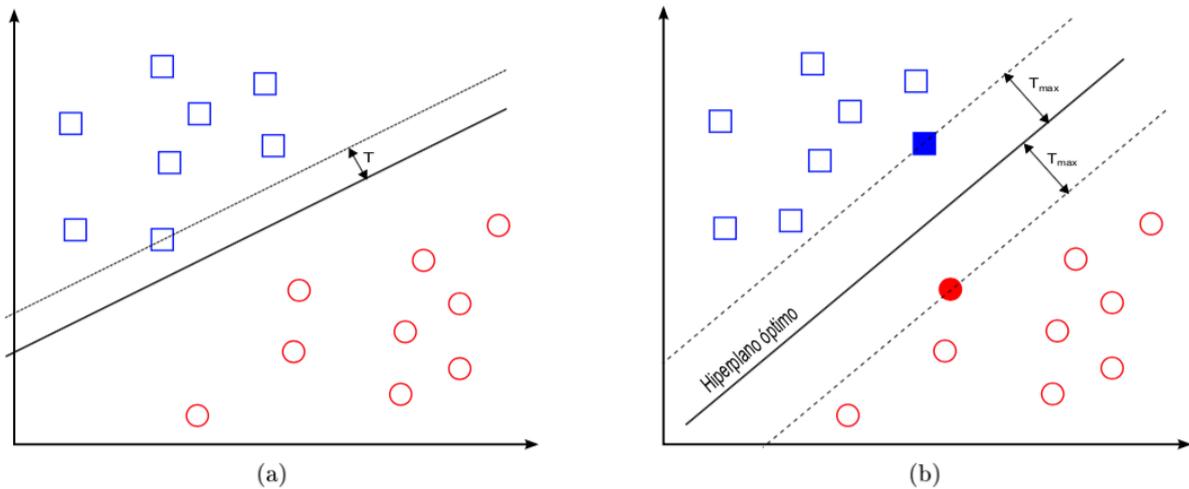


Figura 19. Distintos hiperplanos de separación: (a) hiperplano no óptimo, y su margen asociado no máximo, (b) hiperplano de separación óptimo, y su margen asociado máximo. Reproducida de (Carmona, 2013).

No obstante, cuando dejamos atrás los supuestos teóricos y nos enfrentamos a problemas reales, en rara ocasión nos encontramos con conjunto de datos perfectamente separables de forma lineal. Por ello, en estos casos se permite que se den errores de clasificación en algunas de las muestras del conjunto de entrenamiento, con el objetivo de encontrar el hiperplano óptimo que sí sea capaz de separar linealmente al resto de muestras. Cuando dos conjuntos de muestras no son separables linealmente, se pueden dar dos casos: por un lado, que alguna de las muestras caiga en el lado correcto de la frontera de decisión, pero dentro del margen: por otro, que alguna de las muestras caiga en el lado incorrecto de la frontera de decisión. Aunque en ambos casos estamos ante conjuntos no separables, en el primero no se comete un error de clasificación, mientras que en el segundo sí.

Para definir cuántos ejemplos no separables se está dispuesto a tolerar, se introduce el concepto de *variables de holgura*. Una variable de holgura de valor cero representará que la muestra es separable; si la variable de holgura es mayor que cero, querrá decir que la muestra es no separable; y si, además, es mayor que uno, indicará que no solo es una muestra no separable, sino que además incurrirá en un error de clasificación. La suma de todas las variables de holgura permite medir el coste asociado al número de ejemplos no separables, de manera que cuanto mayor sea este valor, mayor será el número de muestras no separables (Carmona, 2013). Así, la función de optimización del hiperplano en este caso no debe centrarse únicamente en la maximización del margen, sino que también debe tener en cuenta el error de clasificación introducido por las variables de holgura. Cuando se permite que algunas muestras sean mal clasificadas, se dice que el hiperplano de separación es de *margen blando*.

Finalmente, puede ser que los ejemplos no sean separables ni cuasi-separables mediante funciones lineales. En estos casos, se utilizarán conjuntos de funciones base no lineales para definir espacios transformados de alta dimensionalidad, denominados *espacio de características* (Figura 20). Una vez definido dicho nuevo espacio de características, de nuevo se tratará de encontrar el hiperplano de separación lineal en este espacio. La frontera lineal de separación en el espacio de características será sin embargo no lineal en el espacio original.

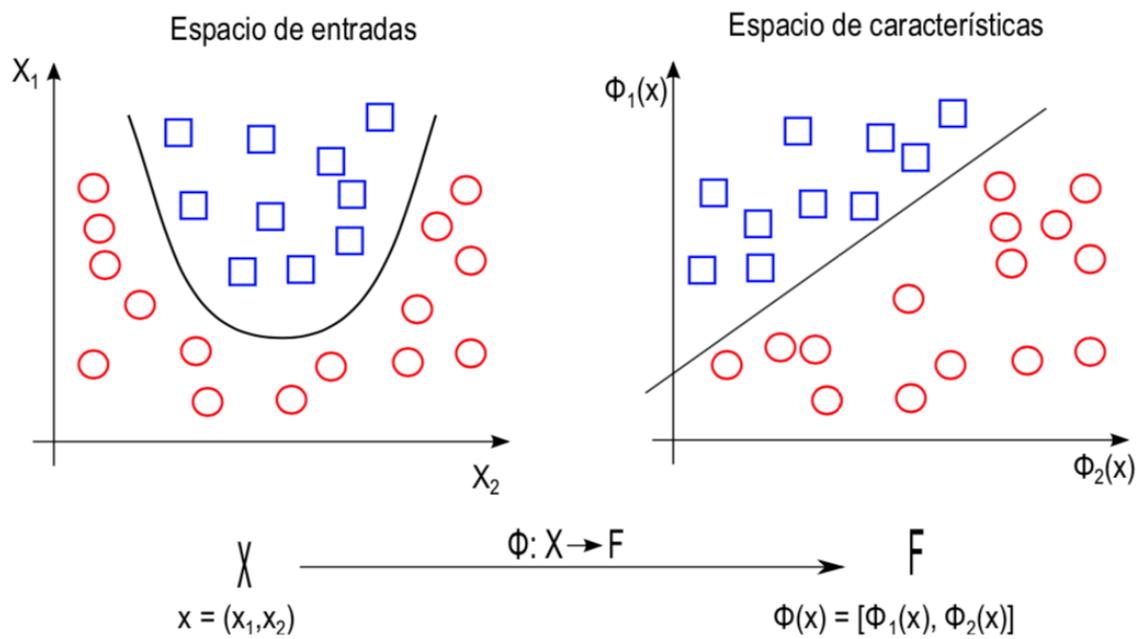


Figura 20. Transformación del espacio original de las muestras en un nuevo espacio de características, en el cual las muestras pueden ser separadas linealmente por una función (hiperplano) que no es lineal en el espacio original. Reproducida de (Carmona, 2013).

Para realizar la transformación del espacio original en el nuevo espacio de características de mayor dimensionalidad (espacio de Hilbert) se utilizan las denominadas *funciones kernel*. Algunos ejemplos de funciones kernel son el kernel lineal, el kernel polinómico o el kernel gaussiano.

### 3.4.3 Redes neuronales artificiales

Las redes neuronales artificiales fueron definidas en 1989 por Robert Hecht-Nielsen como *un sistema de computación constituido por un número de elementos simples y elevadamente interconectados entre sí, que procesan la información a partir de la respuesta a entradas externas*. Se trata de sistemas de aprendizaje que modelan de manera aproximada el comportamiento de las redes cerebrales observables en la biología, donde billones de neuronas interactúan entre sí en sistemas de creciente complejidad y magnitud. No obstante, y aunque el enfoque inicial pretendía asemejar el comportamiento de las redes neuronales a las redes biológicas, este enfoque ha sido progresivamente sustituido para acercar el diseño de estas redes a los campos de la matemática y la estadística.

Las redes neuronales se organizan en capas, constituidas por un número de nodos que se conectan entre sí. La manera más simple de simular el comportamiento de una red biológica es el perceptrón, que imita el comportamiento de una neurona, con una serie de entradas (que, en el caso de las neuronas, serían las dendritas) y una serie de salidas (que, en el caso de las neuronas, serían los axones). No obstante, y al igual que ocurre en la naturaleza, una neurona por sí misma no tiene valor, sino que este valor viene dado por su capaz de interactuar con otras neuronas formando una red. Así, la arquitectura de red más extendida en las redes neuronales es el perceptrón multicapa (Figura 21), que es una generalización del perceptrón simple.

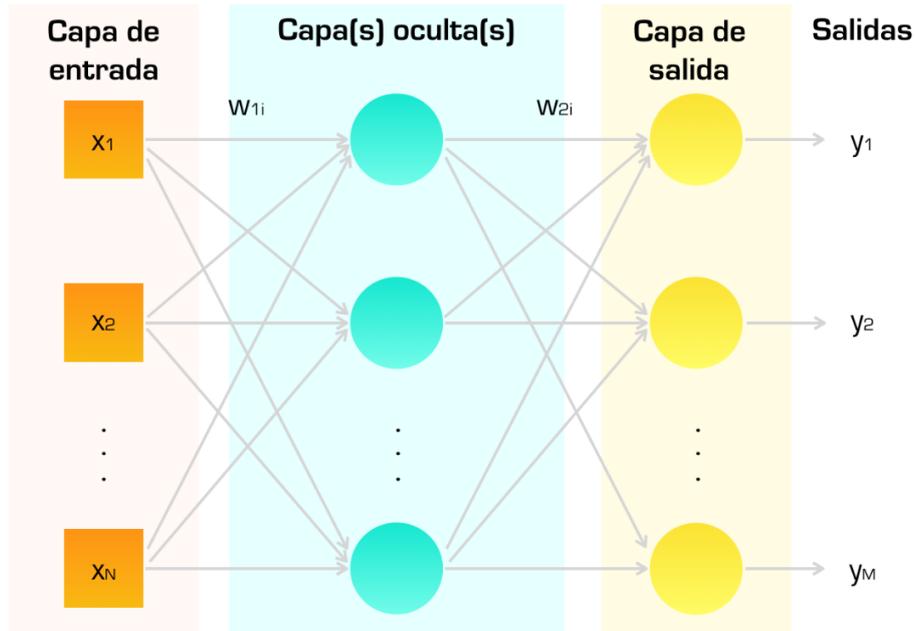


Figura 21. Esquema de la arquitectura del perceptrón multicapa, donde se puede observar una capa de entrada con  $N$  entradas  $X$ , una capa oculta y una capa de salida con  $M$  salidas  $Y$ , así como los pesos  $w_i$  que condicionan la respuesta de activación que las neuronas propagan a la siguiente capa.

En el perceptrón multicapa, el número de capas es igual o mayor a tres: la primera de estas capas es la capa de entrada, la última es la capa de salida, y entre ellas se pueden añadir una o varias capas intermedias, conocidas como capas ocultas. Se dice que el perceptrón multicapa es un aproximador universal, dado que con dos capas ocultas es capaz de obtener cualquier mapeo entre dos conjuntos de datos (Soria Olivas et al., 2017).

Las neuronas de la primera capa del perceptrón, o capa de entrada, no se comportan como tales, sino que únicamente reciben las entradas y las propagan a las neuronas de la siguiente capa, que será una capa oculta. En las capas ocultas se procesan estas entradas de manera no lineal, y finalmente la capa de salida proporciona la respuesta de la red para cada una de las entradas. En un perceptrón multicapa, las conexiones siempre son hacia delante (*feed-forward*), es decir, las neuronas de una capa se conectan a las neuronas de la capa siguiente. Generalmente, todas las neuronas de una capa están conectadas a todas las neuronas de la siguiente capa, lo que se conoce como conectividad total.

Para obtener los valores de salida, el perceptrón multicapa establece una relación propagando hacia delante los valores de las entradas. Así, cuando a cada neurona le llega la información desde las entradas, procesa esta información, y obtiene una respuesta que propaga hacia la siguiente capa de neuronas de la red. Para calcular la activación de las neuronas de la red, se utiliza una *función de activación*, que tiene en cuenta la información recibida desde cada neurona de la capa anterior, pero ponderada en función del peso de cada una de las conexiones. En el caso del perceptrón multicapa, las funciones de activación más utilizadas son la función sigmoideal y la tangente hiperbólica.

Para entrenar al perceptrón multicapa, se utiliza un algoritmo de retropropagación. Dado que estamos ante un método de aprendizaje supervisado, este algoritmo irá modificando los parámetros de la red (pesos  $w$ ) de manera que la salida proporcionada por la misma se asemeje cada vez más a la salida deseada. Esta modificación de parámetros persigue la minimización de la función de error descrita en

(1), siendo  $N$  el número de muestras,  $y_i$  el vector de salidas conocidas, y  $s_i$  el vector que contiene las salidas obtenidas por la red en función de los pesos  $w$ . Así, se pretenden hallar los valores de los pesos  $w$  que minimicen la función de error.

$$E = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N (s_i - y_i)^2 \quad (1)$$

Un inconveniente del perceptrón multicapa es que es un aproximador tan flexible que frecuentemente da lugar a problemas de sobreentrenamiento u *overfitting*, es decir, que el modelo resultante se adapta tan bien a nuestros datos de entrada, que produce una salida perfecta, pero que no será replicable en nuevos conjuntos de datos (Galván and Valls, 2018). Por ello, es importante disponer de un conjunto de entrenamiento, y un conjunto de validación que nos permita controlar este *overfitting*.

En la Figura 22 se representa la evolución del error conforme se aumenta el número de ciclos de entrenamiento del perceptrón. Si llegados a un cierto número de ciclos, el error en el conjunto de entrenamiento sigue reduciéndose, pero, por el contrario, el error en el conjunto de validación comienza a aumentar, se deberá detener el entrenamiento en dicho número de ciclos, dado que resultará preferible sacrificar cierta exactitud en el ajuste a los datos de entrenamiento, si con ello se consigue una mejor capacidad de generalización del modelo.

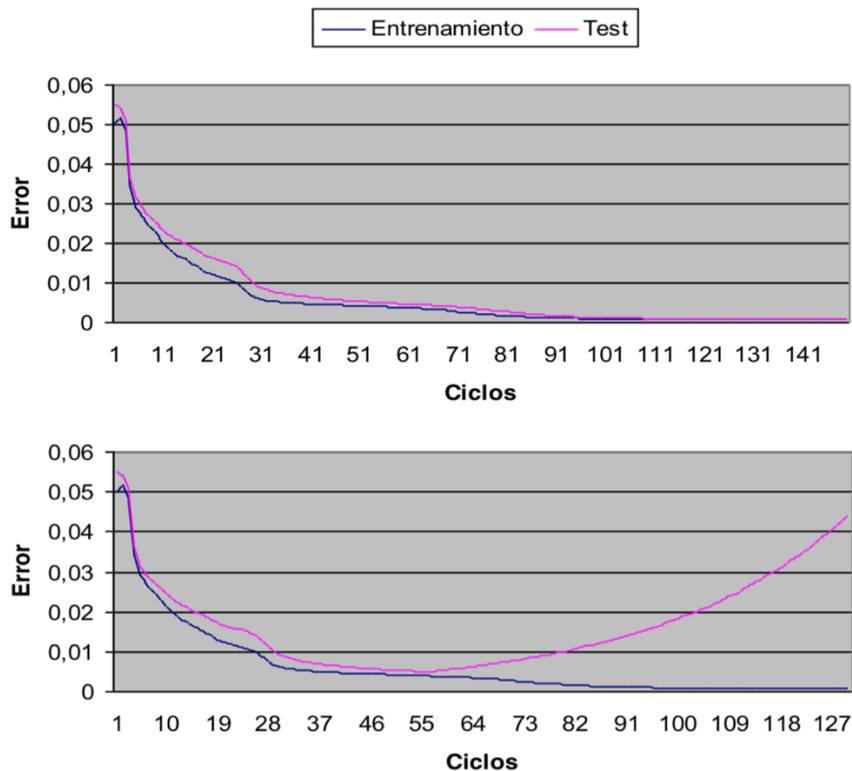


Figura 22. Evolución del error conforme se aumenta el número de ciclos de entrenamiento. En la imagen superior, se observa cómo tras un determinado número de ciclos, el error de ambos conjuntos permanece estable. En este caso, el modelo ofrece una buena capacidad de generalización. Sin embargo, en la imagen inferior se observa cómo, llegados a cierto número de ciclos, el error del conjunto de entrenamiento y el del conjunto de validación comienzan a divergir, aumentando notablemente el error del conjunto de validación. Esto es debido a que se ha producido un sobreajuste del modelo a los datos de entrenamiento, lo que implica una pérdida de la capacidad de generalización del modelo. Adaptada de (Galván and Valls, 2018).

### 3.5 Evaluación del modelo

Una vez obtenido el modelo de clasificación, se utilizan distintos indicadores para evaluar su comportamiento, es decir, si es capaz o no de clasificar correctamente los datos en su correspondiente clase (en este caso, TEA o control).

Para definir dichos indicadores, previamente se deben introducir los siguientes conceptos (Figura 23):

- **Verdadero Positivo (VP)**: muestra que presenta la condición de estudio, y que el modelo clasifica como tal (en este caso, sujetos con TEA que el modelo clasifica como tales).
- **Verdadero Negativo (VN)**: muestra que no presenta la condición de estudio, y que el modelo clasifica como tal (en este caso, sujetos control que el modelo clasifica como tales).
- **Falso Positivo (FP)**: muestra que no presenta la condición de estudio, pero que el modelo clasifica como que sí (en este caso, sujetos control que el modelo clasifica como sujetos con TEA).
- **Falso Negativo (FN)**: muestra que sí presenta la condición de estudio, pero que el modelo clasifica como que no (en este caso, sujetos con TEA que el modelo clasifica como sujetos control).

		CLASE REAL	
		TEA	TD
MODELO	TEA	VP	FP
	TD	FN	VN

Figura 23. Representación esquemática de los conceptos Verdadero Positivo (VP), Verdadero Negativo (VN), Falso Positivo (FP) y Falso Negativo (FN), aplicada a las dos clases con las que se trabaja en este proyecto (sujetos con TEA y sujetos TD o control). Esta representación se conoce como “matriz de confusión”.

A continuación, se describen los indicadores utilizados.

#### Exactitud

La exactitud del modelo, también conocida por el término inglés *accuracy*, es igual a la proporción de muestras que el modelo consigue clasificar correctamente, tal y como se describe en la ecuación (2). En el presente proyecto, la exactitud será igual al número de sujetos con TEA y sujetos control que el modelo es capaz de clasificar como tales, con respecto al total.

$$\text{Exactitud} = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \quad (2)$$

#### Sensibilidad

La sensibilidad del modelo hace referencia a la capacidad del modelo para clasificar como positivas las muestras que lo son. Tal y como se define en la ecuación (3), en nuestro ejemplo la sensibilidad será igual a la proporción de sujetos con TEA que el modelo es capaz de clasificar correctamente.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN} \quad (3)$$

### Especificidad

La especificidad del modelo hace referencia a la capacidad del modelo para clasificar como negativas las muestras que lo son. Tal y como se define en la ecuación (4), en nuestro ejemplo la especificidad será igual a la proporción de sujetos control que el modelo es capaz de clasificar correctamente.

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP} \quad (4)$$

### Área bajo la curva (AUC)

El área bajo la curva (AUC, del inglés, *Area Under Curve*) es un indicador que mide el área que queda bajo la curva ROC (del inglés, *Receiver Operating Characteristic*). Esta curva relaciona la sensibilidad del modelo con su especificidad. Gráficamente, esta curva representa en el eje de las ordenadas la sensibilidad del modelo, también conocida como *tasa de verdaderos positivos*, y en el eje de las abscisas el valor (1-especificidad), también conocido como *tasa de falsos positivos*.

Así, se puede evaluar la bondad del modelo mediante el estudio de la curva ROC. Una curva con un perfil muy próximo a la esquina superior izquierda del espacio de representación implicará un modelo con una gran capacidad predictiva, puesto que tanto su sensibilidad como su especificidad serán muy elevadas. Por ello, cuanto mayor sea el área encerrada bajo esta curva, mayor poder de clasificación tendrá el modelo obtenido. La Figura 24 muestra un ejemplo de curva ROC, con el área encerrada bajo la misma resaltada en azul claro.

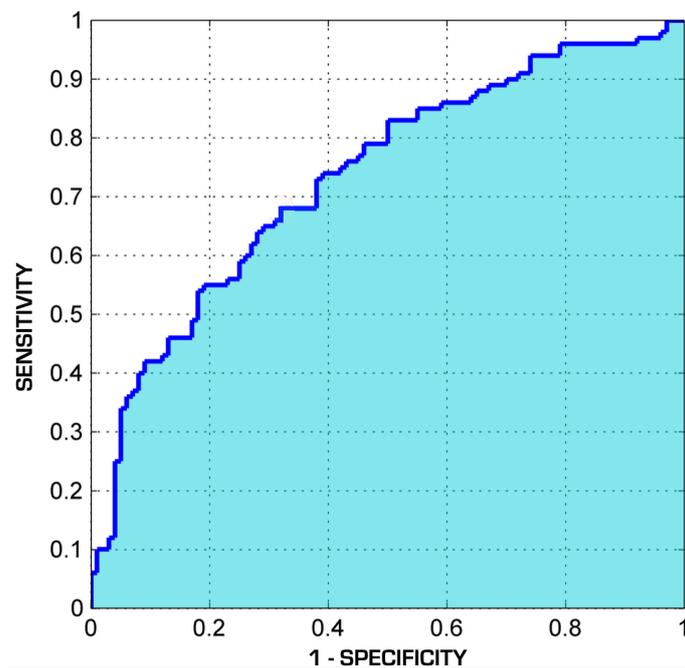


Figura 24. Ejemplo de curva ROC. Adaptada de (Martínez, 2018).

En función del AUC de la curva ROC del modelo, se podrá clasificar la capacidad predictiva del modelo como nula (AUC menor o igual a 0.5), baja (AUC entre 0.5 y 0.7), moderada (AUC entre 0.7 y 0.9) y elevada (AUC entre 0.9 y 1) (Greiner et al., 2000).

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

# 4. Resultados y discusión

## 4.1 Diseño de la metodología a seguir

La Figura 25 representa el *pipeline* de trabajo que se ha seguido a lo largo del presente proyecto.

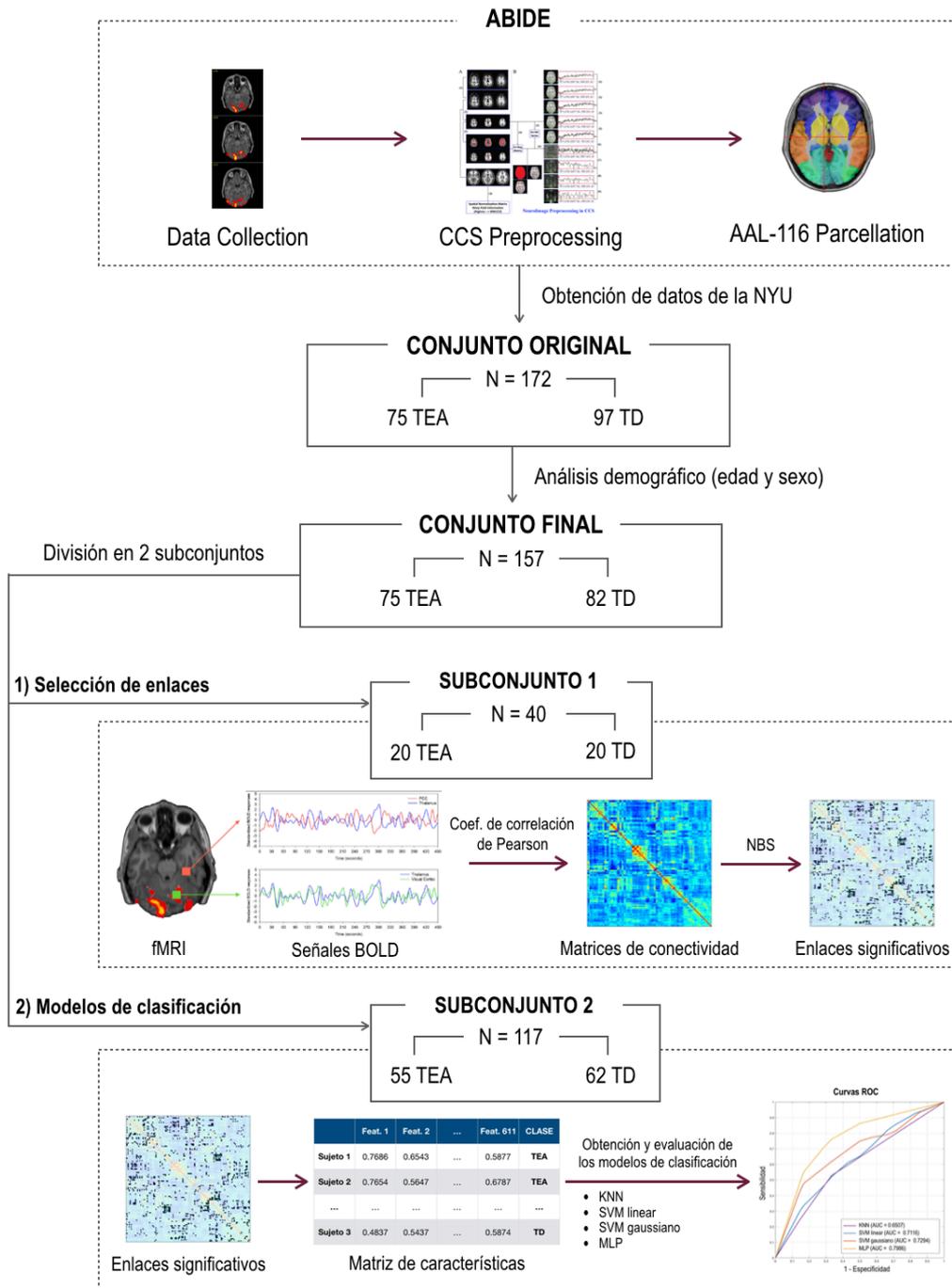


Figura 25. Pipeline del proyecto

## 4.2 Obtención de la tabla de características

Tal y como se ha especificado en la Sección 3.2.1 Extracción de enlaces con significancia clínica, el conjunto de datos original ha sido dividido en dos subconjuntos: el Subconjunto 1, formado por 40 sujetos (20 TEA y 20 TD), y que ha sido utilizado para la obtención de la matriz de características mediante la aplicación de la metodología NBS, y el Subconjunto 2, formado por 117 sujetos (55 TEA y 62 TD), que se ha utilizado en pasos posteriores para extraer los distintos modelos de clasificación.

Para obtener la matriz de característica que servirá como entrada a los modelos de clasificación, se ha aplicado la metodología Network-Based Statistic (detallada en la Sección 3.2.1 Extracción de enlaces con significancia clínica a un conjunto de imágenes de fMRI pertenecientes a los sujetos que conforman el Subconjunto 1 de datos. No obstante, primero se han obtenido los distintos parámetros de entrada que requiere esta metodología.

### 4.2.1 Matrices de conectividad

Una matriz de conectividad es una matriz cuadrada, que recoge en cada una de sus entradas el valor de la conectividad cerebral funcional entre cada par de nodos del cerebro. El patrón de conectividad de cada sujeto queda recogido en su propia matriz de conectividad, y por ello, en este proyecto se ha obtenido un conjunto de matrices de conectividad formado por 40 matrices concatenadas (20 pertenecientes a sujetos con TEA, y 20 pertenecientes a sujetos control), cada una de dimensiones 116×116 (el número de regiones definidas por la parcelación cerebral escogida, AAL).

Además de obtener las matrices de conectividad del Subconjunto 1 para poder determinar qué enlaces son significativos y, por tanto, van a ser incluidos en la matriz de características, también es necesario obtener las matrices de conectividad del Subconjunto 2, de manera que se puedan extraer los valores de conectividad de los sujetos del mismo para dichos enlaces. En este caso, se dispondrá de un conjunto de matrices de conectividad formado por 117 matrices concatenadas (55 sujetos con TEA y 62 sujetos control), también de dimensiones 116×116 cada una de ellas.

La conectividad cerebral funcional ha sido evaluada utilizando el coeficiente de correlación de Pearson entre la señal BOLD de cada par de regiones definidas por la parcelación AAL. Tras extraer los correspondientes coeficientes de correlación, estos han sido normalizados a valores z-Fisher (Yan et al., 2013). La Figura 26 muestra la matriz de conectividad media obtenida para cada uno de los grupos.

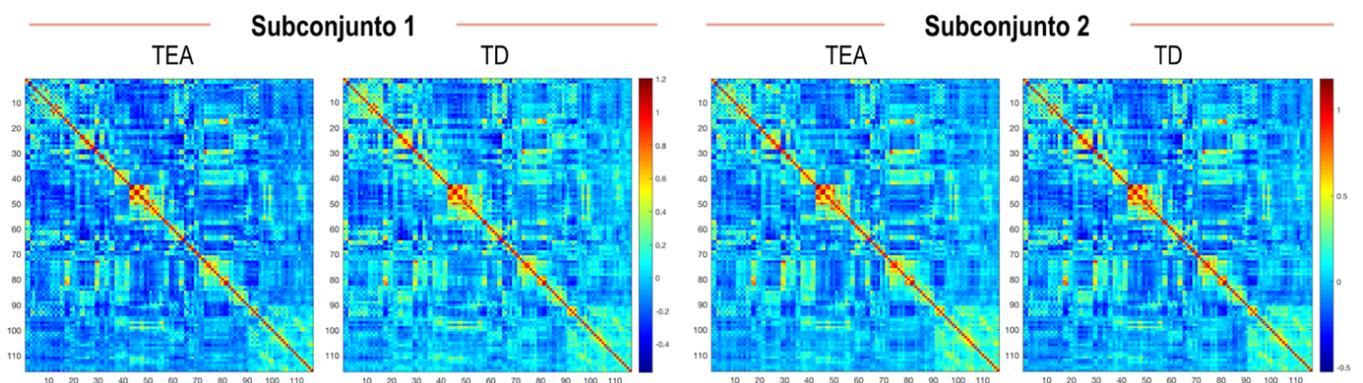


Figura 26. Matrices de conectividad medias para el grupo TEA y el grupo TD de cada uno de los subconjuntos.

#### 4.2.2 Extracción de los enlaces significativos: metodología NBS

Una vez obtenidas las matrices de conectividad, se ha aplicado la metodología NBS al Subconjunto 1 de datos. Como entradas del método, se han utilizado las 40 matrices de conectividad de dicho subconjunto; la matriz de diseño de tamaño 40x2, una matriz binaria que proporciona al método información sobre la clase a la que pertenece cada uno de los sujetos; y el vector de contraste, que indica el sentido de la comparación que se desea realizar (hiperconectividad en TEA o hipoconectividad en TEA, con respecto a los sujetos control).

En el presente proyecto, además, se ha utilizado un umbral primario igual a 1.5, dado que proporcionaba un número de enlaces adecuado para el posterior problema de aprendizaje automático; un umbral secundario o p-valor igual a 0.025 (con la corrección de Bonferroni para contrarrestar el problema de las comparaciones múltiples ya aplicada), y un total de 5000 permutaciones.

Los análisis realizados proporcionan como resultado una única subred, que muestra un nivel de conectividad significativamente incrementado (p-valor = 0.0212) en los sujetos con TEA con respecto a los sujetos control en un conjunto de 611 enlaces entre regiones cerebrales. Estos resultados se sintetizan en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados obtenidos tras la aplicación al Subconjunto 1 de la metodología NBS.

Parámetros			Resultados			
Umbral primario	Umbral secundario	Nº de permutaciones	Hipótesis	Resultados significativos	Nº de enlaces	p-valor
$t = 1.5$	$p = 0.025$	5000	Hiperconectividad	Sí	611	0.0212
			Hipoconectividad	No	-	-

La salida del método que indica los enlaces que están significativamente alterados en los sujetos con TEA es la **matriz de adyacencia**. Esta matriz, que tiene el mismo tamaño que una matriz de conectividad (116x116), es una matriz binaria que señala con un 1 aquellas entradas correspondientes a enlaces cuya conectividad está significativamente alterada en el grupo TEA. Así, se han extraído los índices que contienen un 1 en la matriz de adyacencia, y utilizando estos índices sobre el conjunto de matrices de conectividad del Subconjunto 2, se han obtenido los valores de conectividad correspondientes a los enlaces alterados para los sujetos del Subconjunto 2. La Figura 27 muestra un esquema de este proceso, con las matrices de conectividad y adyacencia reales obtenidas en este proyecto.



Figura 27. Resultado de seleccionar sobre una matriz de conectividad los valores de conectividad correspondientes a aquellos enlaces que han mostrado estar significativamente alterados en los sujetos con TEA, utilizando los índices almacenados en la matriz de adyacencia.

Los valores de conectividad correspondientes a estos enlaces para los sujetos del Subconjunto 2 han sido reorganizados en una matriz que contiene en cada una de sus filas o entradas a uno de los 117 sujetos del subconjunto, y en cada una de sus columnas una de las características que, en este caso, son los 611 enlaces alterados. Además, dado que en el presente proyecto se ha decidido trabajar con técnicas de aprendizaje automático supervisado, se añade una columna adicional al final de la matriz, que contiene la clase a la que pertenece cada uno de los sujetos. Así, finalmente la matriz de características del proyecto tiene dimensiones 117×612.

Una vez obtenida la matriz de características utilizando los datos de los sujetos del Subconjunto 2, que no han sido utilizados previamente en la extracción de dichos enlaces, ya nos encontramos en disposición de aplicar los distintos algoritmos detallados en la Sección 3.4 Algoritmos de clasificación para obtener los modelos de clasificación.

### 4.3 Obtención de los modelos de clasificación

A continuación, se detallan los resultados obtenidos tras la aplicación de los distintos algoritmos de clasificación escogidos en el presente proyecto: los k-vecinos más próximos (KNN), máquinas de vectores soporte (SVM) con kernel lineal y kernel gaussiano, y redes neuronales artificiales, con la aproximación del perceptrón multicapa (MLP). Además, se proporciona una comparación de los resultados obtenidos con cada uno de estos métodos, con el objetivo de determinar cuál de ellos ofrece mejores resultados con respecto a la detección del TEA a partir de imágenes de resonancia magnética funcional.

#### 4.3.1 K-vecinos más próximos

Se ha comenzado utilizando el método más sencillo de los cuatro utilizados, los k-vecinos más próximos. En primer lugar, se ha llevado a cabo la optimización de parámetros para el método. En este caso, se han optimizado por un lado el número de características del modelo y, por otro lado, el número de vecinos utilizados. Además, se ha utilizado validación cruzada con 10 folds.

Así, en cada una de las 10 iteraciones, se ha utilizado un número creciente de vecinos (se han utilizado valores de entre 1 y 20 vecinos), y para cada número de vecinos, se ha elaborado el modelo incorporando una a una las características de nuestra matriz. Por tanto, en cada iteración se obtienen un total de 12.220 modelos: 20 (uno por cada  $k$  o número de vecinos)  $\times$  611 (uno por cada nueva característica que añadimos al modelo). Para seleccionar tanto el número óptimo de características como el número óptimo de vecinos, se utilizará el parámetro Área Bajo la Curva (AUC), detallado en la Sección 3.5 Evaluación del modelo, siendo los parámetros escogidos aquellos que maximicen el AUC del modelo. En este caso, el modelo que se ha utilizado finalmente utiliza **8 vecinos y 533 características**. La Figura 28 muestra, para el número de vecinos óptimo  $k=8$ , la evolución de la AUC media para el conjunto de validación conforme se añaden iterativamente características al modelo.

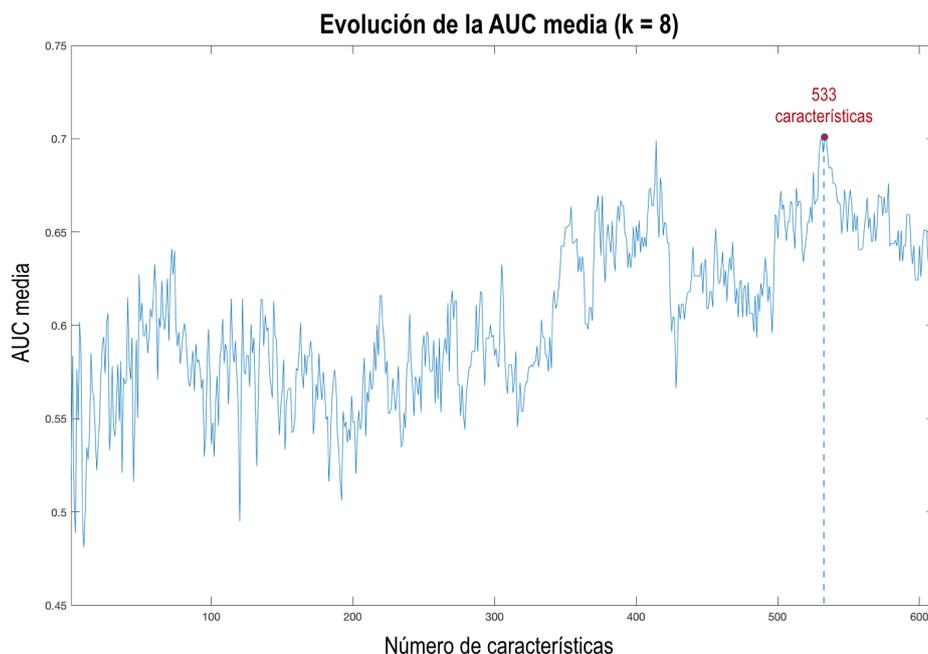


Figura 28. Evolución del AUC media de las 10 iteraciones conforme vamos aumentando una a una el número de características incluidas en el modelo, para un número de vecinos igual a 8. La mayor AUC se obtiene utilizando 533 características.

La Tabla 4 muestra los valores que toman los distintos parámetros de evaluación escogidos (exactitud o *accuracy*, sensibilidad, especificidad y AUC), tanto para el conjunto de entrenamiento como para el conjunto de validación. Tal y como se observa en esta tabla, para el conjunto de validación se obtiene una **AUC media igual a 0.6507**.

Tabla 4. Resultados (en términos de media  $\pm$  desviación típica) de la clasificación supervisada utilizando el método k-vecinos más próximos.

	Entrenamiento	Validación
<b>Exactitud</b>	0.7254 $\pm$ 0.0292	0.6615 $\pm$ 0.1098
<b>Sensibilidad</b>	0.6776 $\pm$ 0.1537	0.6300 $\pm$ 0.1732
<b>Especificidad</b>	0.7689 $\pm$ 0.1332	0.6714 $\pm$ 0.3073
<b>AUC</b>	0.7233 $\pm$ 0.0309	0.6507 $\pm$ 0.1030

La Figura 29a muestra las curvas ROC que proporciona el clasificador tanto para el conjunto de entrenamiento como para el conjunto de validación, y la Figura 29b la matriz de confusión del modelo para el conjunto de entrenamiento y el conjunto de validación.

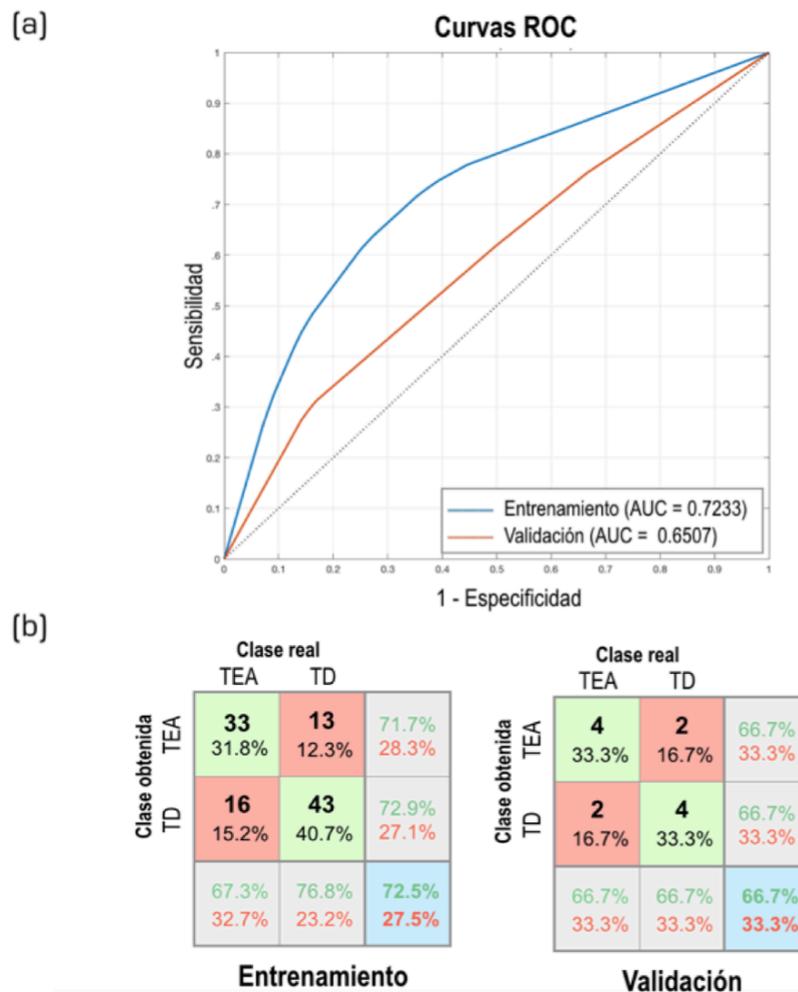


Figura 29. (a) Curva ROC media de las diez iteraciones para los conjuntos de entrenamiento y validación. (b) Matrices de confusión (en términos de media de los 10 folds) para los conjuntos de entrenamiento y validación. Estas matrices de confusión reflejan el número de individuos clasificados correcta e incorrectamente, tanto en valor absoluto como en porcentaje.

### 4.3.2 Máquinas de vectores de soporte

El segundo método de aprendizaje automático utilizado han sido las máquinas de vectores de soporte. Para obtener un modelo con mayor capacidad predictiva, se han optimizado diversos parámetros del modelo, como son el *Box Constraint* y el número de características que utiliza el modelo, que han sido optimizados mediante la comparación del AUC para el conjunto de validación obtenida en los modelos generados mediante la utilización de distintos valores de dichos parámetros. Concretamente, tres valores de *Box Constraint* (0.1, 1 y 10) han sido testeados y, para cada uno de ellos, se han obtenido modelos incrementando una a una el número de características utilizado. Además, para evaluar el modelo se ha utilizado validación cruzada con 10 folds. En total, en cada una de las diez iteraciones se han generado 1.833 modelos: 3 (uno por cada valor de *Box Constraint* testado)  $\times$  611 (uno por cada nueva característica que añadimos al modelo).

Esta metodología ha sido aplicada de dos maneras: en primer lugar, con un kernel lineal; en segundo lugar, con kernel no lineal (gaussiano). A continuación, se presentan los resultados obtenidos con ambas aproximaciones.

#### 4.3.2.1 Máquinas de vectores de soporte con kernel lineal

En primer lugar, se han obtenido los parámetros *Box Constraint* y número de características óptimos. Mediante la comparación del AUC máxima obtenida en el conjunto de validación para cada uno de los valores testados, se ha determinado el valor óptimo de *Box Constraint*. Además, el número de características para el cual se obtiene este valor máximo de AUC media será el número óptimo de características que se utilizará en el modelo.

La Tabla 5 muestra los valores de AUC máxima (expresada como media de las diez iteraciones realizadas) obtenida en el conjunto de validación para cada uno de los valores de *Box Constraint*, así como el número de características al que corresponde.

Tabla 5. Evaluación de los modelos obtenidos utilizando distintos valores de *Box Constraint* mediante el parámetro AUC máxima (expresada en términos de media de las 10 iteraciones realizadas), y número de características que proporciona dicho valor máximo de la AUC.

<b>Box Constraint</b>	<b>AUC máxima</b>	<b>Número de características</b>
0.1	0.7116	610
1	0.6609	483
10	0.6737	4

Así, finalmente se ha utilizado un valor de ***Box Constraint* igual a 0.1**, y se han incluido un total de **610 características**. La

Tabla 6 recoge los resultados de la evaluación de dicho modelo mediante los parámetros detallados en la Sección 3.5 Evaluación del modelo Evaluación del modelo, (*accuracy* o exactitud, sensibilidad, especificidad y AUC), tanto para el conjunto de entrenamiento como para el conjunto de validación. Como se puede observar en esta tabla, para el conjunto de validación se ha obtenido una **AUC media igual a 0.7116**.

Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo

Tabla 6. Resultados (en términos de media  $\pm$  desviación típica) de la clasificación supervisada utilizando el método SVM con kernel lineal.

	Entrenamiento	Validación
<b>Exactitud</b>	0.8632 $\pm$ 0.0229	0.5987 $\pm$ 0.1599
<b>Sensibilidad</b>	0.8202 $\pm$ 0.0345	0.4967 $\pm$ 0.1815
<b>Especificidad</b>	0.9015 $\pm$ 0.0210	0.6929 $\pm$ 0.2629
<b>AUC</b>	<b>0.9340 <math>\pm</math> 0.0069</b>	<b>0.7116 <math>\pm</math> 0.1824</b>

La Figura 30a muestra las curvas ROC que proporciona el modelo obtenido tanto para el conjunto de entrenamiento como para el conjunto de validación, mientras que la Figura 30b muestra la matriz de confusión del modelo para el conjunto de entrenamiento y el conjunto de validación.

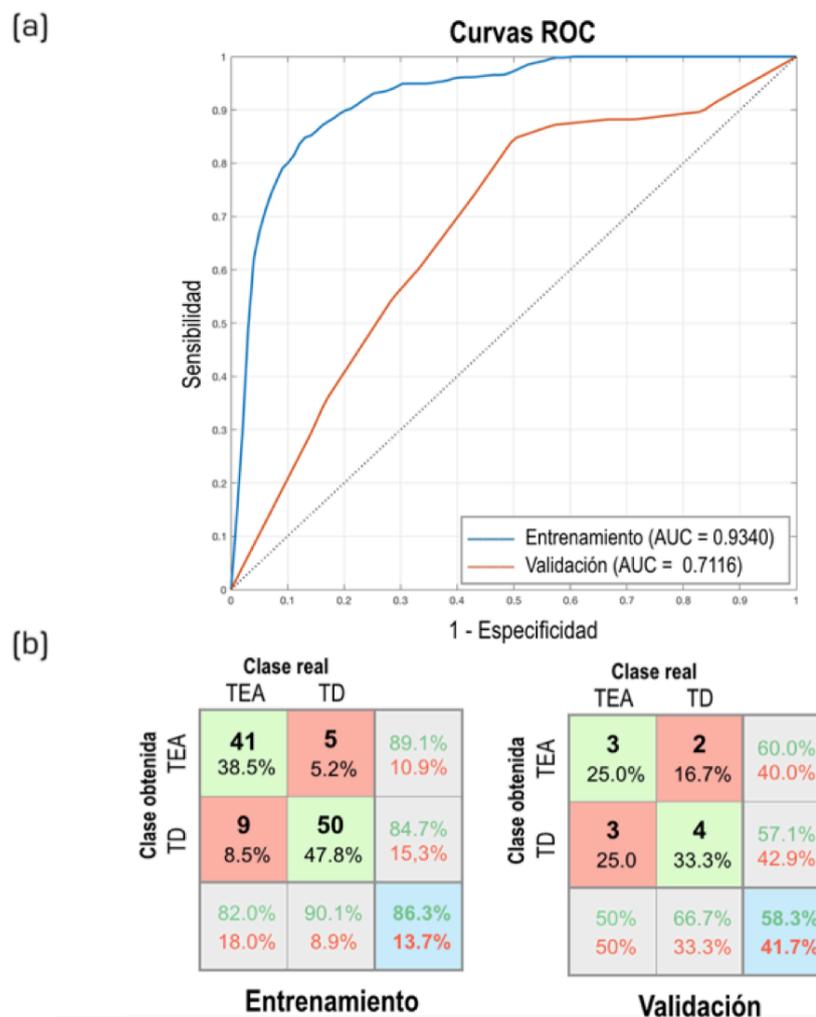


Figura 30. (a) Curva ROC media de las diez iteraciones para los conjuntos de entrenamiento y validación. (b) Matrices de confusión (en términos de media de los 10 folds) para los conjuntos de entrenamiento y validación. Estas matrices de confusión reflejan el número de individuos clasificados correcta e incorrectamente, tanto en valor absoluto como en porcentaje.

#### 4.3.2.2 Máquinas de vectores de soporte con kernel gaussiano

Tras obtener los resultados utilizando modelos basados en máquinas de vectores de soporte con kernel lineal, se han realizado experimentos con modelos basados en máquinas de vectores de soporte utilizando un kernel gaussiano, con el objetivo de ver si es capaz de proporcionar una mejor capacidad predictiva.

De la misma manera que en el caso anterior, es necesario obtener previamente el *Box Constraint* y número de características óptimos. Para ello, se han obtenido modelos que combinan dichos dos parámetros, con el objetivo de determinar qué combinación de los mismos proporciona una mayor AUC. La Tabla 7 muestra los valores de AUC media máxima obtenida para el conjunto de validación para cada valor de *Box Constraint* testado, así como el número de características para el que se ha obtenido dicha AUC media máxima.

Tabla 7. Evaluación de los modelos obtenidos utilizando distintos valores de *Box Constraint* mediante el parámetro AUC máxima (expresada en términos de media de las 10 iteraciones realizadas), y número de características que proporciona dicho valor máximo de la AUC.

<b>Box Constraint</b>	<b>AUC máxima</b>	<b>Número de características</b>
0.1	0.7294	248
1	0.7100	246
10	0.7244	415

Así, finalmente se ha utilizado un valor de ***Box Constraint* igual a 0.1**, y se han incluido un total de **248 características**. En la Tabla 8 se recogen los valores obtenidos para los distintos parámetros de evaluación (*accuracy* o exactitud, sensibilidad, especificidad y AUC), para ambos conjuntos (entrenamiento y validación). Tal y como se puede observar en esta tabla, para el conjunto de validación se ha obtenido un valor de **AUC media igual a 0.7294**.

Tabla 8. Resultados (en términos de media  $\pm$  desviación típica) de la clasificación supervisada utilizando el método SVM con kernel gaussiano.

	<b>Entrenamiento</b>	<b>Validación</b>
<b>Exactitud</b>	0.9601 $\pm$ 0.0260	0.6679 $\pm$ 0.1508
<b>Sensibilidad</b>	0.9536 $\pm$ 0.0301	0.6167 $\pm$ 0.1336
<b>Especificidad</b>	0.9658 $\pm$ 0.0300	0.7095 $\pm$ 0.2289
<b>AUC</b>	<b>0.9944 <math>\pm</math> 0.0073</b>	<b>0.7294 <math>\pm</math> 0.1673</b>

En la Figura 31a se observan las curvas ROC obtenidas tras la evaluación del modelo, tanto para el conjunto de entrenamiento como para el conjunto de validación; por su parte, la Figura 31b muestra la matriz de confusión del modelo para el conjunto de entrenamiento y el conjunto de validación.

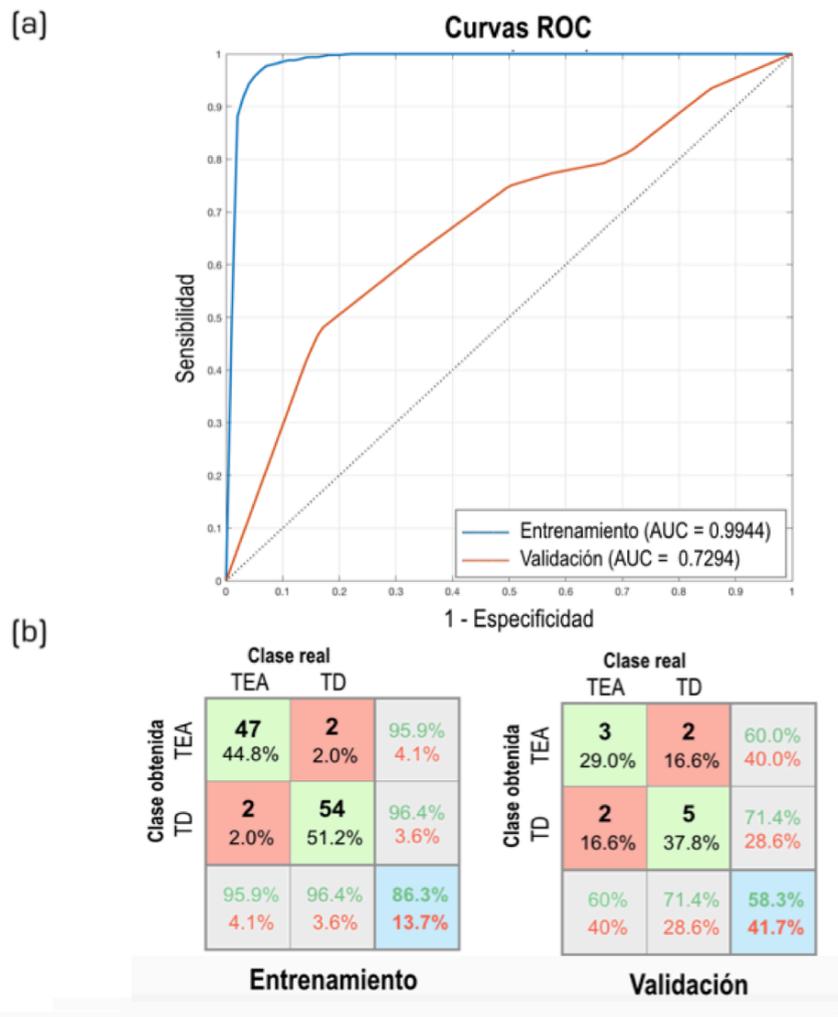


Figura 31. (a) Curva ROC media de las diez iteraciones para los conjuntos de entrenamiento y validación. (b) Matrices de confusión (en términos de media) para los conjuntos de entrenamiento y validación. Estas matrices de confusión reflejan el número de individuos clasificados correcta e incorrectamente, tanto en valor absoluto como en porcentaje.

### 4.3.3 Redes neuronales artificiales

Finalmente, la última aproximación que se va a seguir con el objetivo de conseguir un modelo de clasificación con la mayor capacidad predictiva posible es la utilización de redes neuronales artificiales. Más concretamente, la arquitectura de red escogida ha sido el perceptrón multicapa. Se han testeado los resultados utilizando una única capa oculta, integrada por diez neuronas.

En esta ocasión, también se ha optimizado el número de características utilizadas. De la misma manera que en los modelos anteriores, también se ha utilizado validación cruzada con 10 folds, y para cada una de estas diez iteraciones, se ha obtenido el ranking de características a partir del conjunto de entrenamiento.

Así, en cada iteración se ha aumentado iterativamente el número de características, obteniendo en total 611 modelos (uno por cada nueva característica añadida) para cada una de estas iteraciones. Una vez obtenidos todos los modelos para todas las iteraciones, se ha promediado el AUC del conjunto de validación, y se ha escogido como número de características óptimo aquel que maximiza el AUC media para el conjunto de validación. El proceso de optimización ha determinado que se obtienen resultados óptimos utilizando **12 características**, un número llamativamente reducido en comparación con los otros modelos utilizados.

La Tabla 9 muestra los valores que toman los distintos parámetros de evaluación escogidos, tanto para el conjunto de entrenamiento como para el conjunto de validación. Para el conjunto de validación, este modelo proporciona una **AUC media igual a 0.7986**, un valor considerablemente superior al obtenido por los otros modelos empleados.

Tabla 9. Resultados (en términos de media  $\pm$  desviación típica) de la clasificación supervisada utilizando el perceptrón multicapa con una capa oculta.

	Entrenamiento	Validación
<b>Exactitud</b>	0.8006 $\pm$ 0.0386	0.7988 $\pm$ 0.1063
<b>Sensibilidad</b>	0.8450 $\pm$ 0.1429	0.8567 $\pm$ 0.1969
<b>Especificidad</b>	0.7619 $\pm$ 0.0605	0.7405 $\pm$ 0.1613
<b>AUC</b>	<b>0.8034 <math>\pm</math> 0.0434</b>	<b>0.7986 <math>\pm</math> 0.1153</b>

En la Figura 32a se observan las curvas ROC obtenidas tras la evaluación del modelo para los conjuntos de entrenamiento y validación, mientras que en la Figura 32b se muestran las matrices de confusión tanto para el conjunto de entrenamiento como para el conjunto de validación.

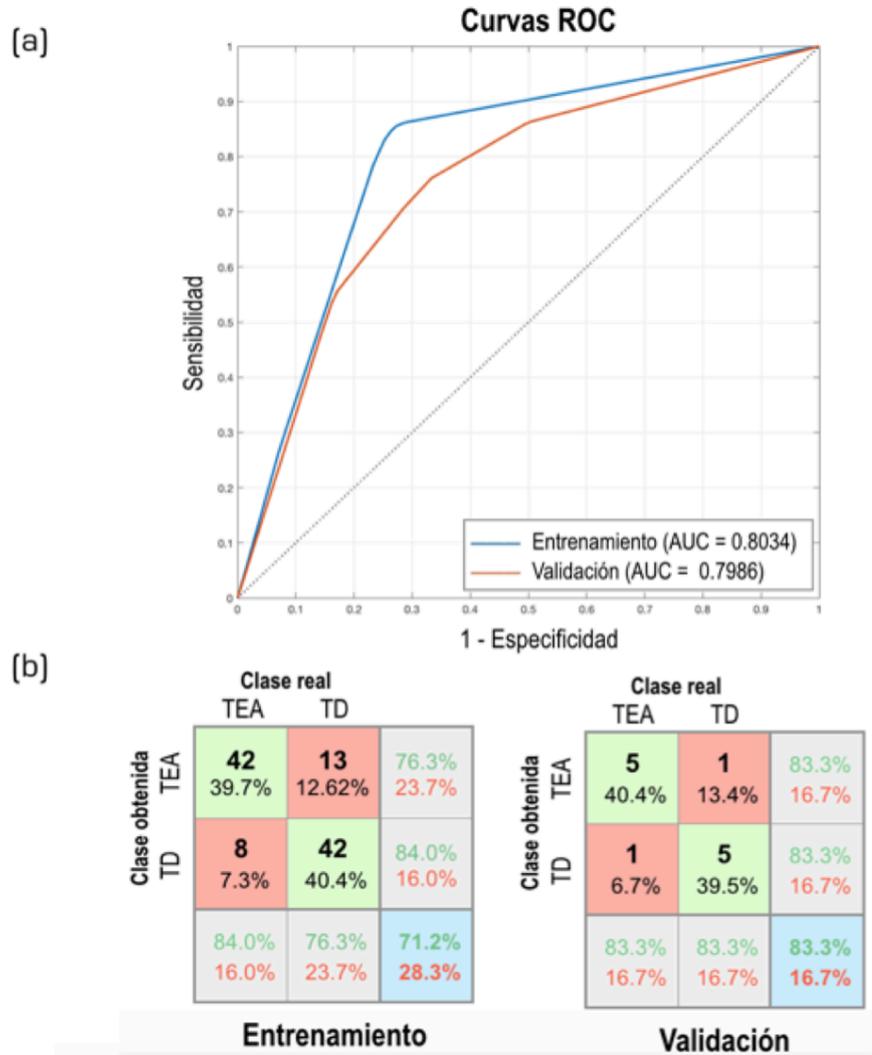


Figura 32. (a) Curva ROC media de las diez iteraciones para los conjuntos de entrenamiento y validación. (b) Matrices de confusión (en términos de media) para los conjuntos de entrenamiento y validación. Estas matrices de confusión reflejan el número de individuos clasificados correcta e incorrectamente, tanto en valor absoluto como en porcentaje.

#### 4.4 Comparación de los modelos obtenidos

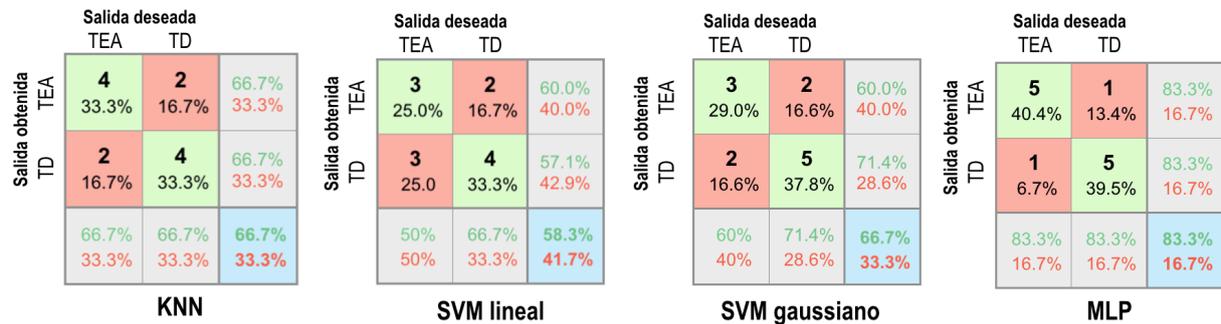
El objetivo de la presente sección es abordar la comparación entre los resultados proporcionados por los modelos obtenidos mediante las distintas metodologías utilizadas en el estudio, es decir: los  $k$  vecinos más próximos o KNN, las máquinas de vectores de soporte o SVM con kernel tanto lineal como gaussiano, y las redes neuronas artificiales, desde la aproximación del perceptrón multicapa o MLP.

Para ello, en la Tabla 10 se resumen los resultados obtenidos para los **datos de validación** para cada uno de estos modelos, en términos de media. Además, en la Figura 33 pueden observarse las matrices de confusión para cada uno de los modelos.

Tabla 10. Resultados (en términos de media  $\pm$  desviación típica) de la clasificación supervisada para cada uno de los modelos obtenidos:  $k$ -vecinos más próximos (KNN), máquinas de vectores de soporte con kernel lineal (SVM lineal), máquinas de vectores de soporte con kernel gaussiano (SVM gaussiano) y perceptrón multicapa (MLP).

	KNN	SVM lineal	SVM gaussiano	MLP
<b>Exactitud</b>	0.6615 $\pm$ 0.1098	0.5987 $\pm$ 0.1599	0.6679 $\pm$ 0.1508	0.7988 $\pm$ 0.1063
<b>Sensibilidad</b>	0.6300 $\pm$ 0.1732	0.4967 $\pm$ 0.1815	0.6167 $\pm$ 0.1336	0.8567 $\pm$ 0.1969
<b>Especificidad</b>	0.6714 $\pm$ 0.3073	0.6929 $\pm$ 0.2629	0.7095 $\pm$ 0.2289	0.7405 $\pm$ 0.1613
<b>AUC</b>	0.6507 $\pm$ 0.1030	0.7116 $\pm$ 0.1824	0.7294 $\pm$ 0.1673	0.7986 $\pm$ 0.1153

#### Datos de validación



#### Conjunto de datos total

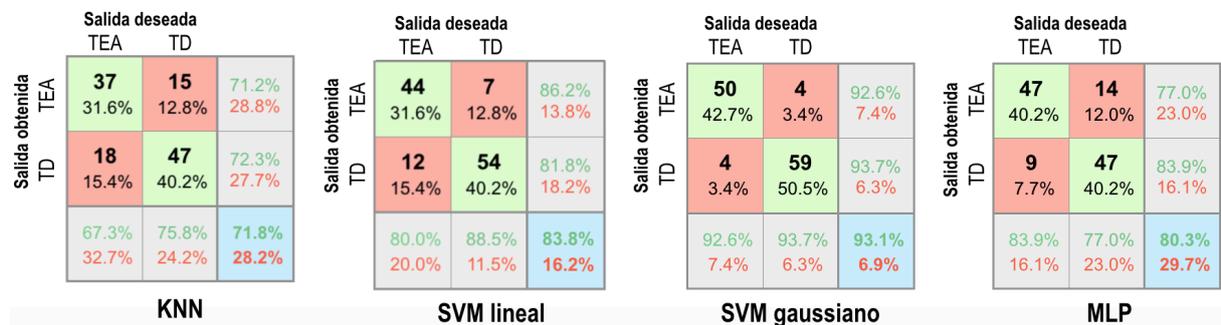


Figura 33. Matrices de confusión correspondientes a cada uno de los cuatro modelos obtenidos:  $k$ -vecinos más próximos (KNN), máquinas de vectores de soporte con kernel lineal (SVM lineal), máquinas de vectores de soporte con kernel gaussiano (SVM gaussiano) y perceptrón multicapa (MLP). Para cada modelo, se muestra la matriz de confusión correspondiente al conjunto de validación, y la matriz correspondiente al conjunto total de datos.

La Figura 34, por su parte, muestra las curvas ROC que se obtienen mediante el uso de cada uno de los cuatro modelos implementados, para el conjunto de validación.

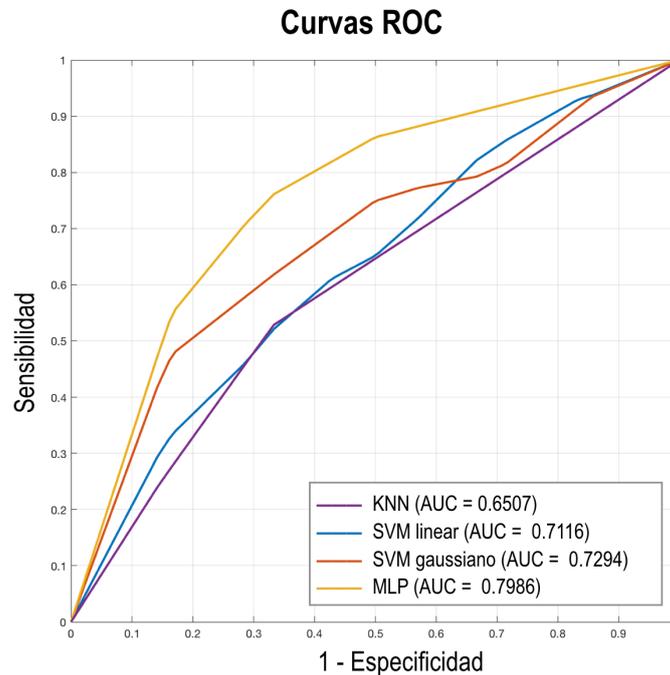


Figura 34. Curvas ROC medias obtenidas para el conjunto de validación utilizando los cuatro modelos obtenidos en el proyecto. Como se puede observar, el perceptrón multicapa (MLP) es el que ofrece una mayor AUC y, por tanto, una mayor capacidad predictiva.

Tras analizar a nivel de conjunto los resultados obtenidos, se determina que, efectivamente, el perceptrón multicapa (MLP) es el modelo que mejores resultados de clasificación obtiene, con una AUC media igual a 0.7986; por el contrario, es el método *k*-vecinos más próximos (KNN), con una AUC media igual a 0.6507, el que ofrece los peores resultados.

En la Sección 3.5 Evaluación del modelo ya se detalló la relación existente entre el AUC obtenida y el poder predictivo del modelo. De acuerdo con (Greine et al., 2000), un área menor a 0.7 implica un bajo poder predictivo, lo que sugiere que el modelo obtenido mediante KNN no sería de gran utilidad en el diagnóstico del TEA. Por otra parte, valores de entre 0.7 y 0.9 se considera que tienen una capacidad predictiva moderada, por lo que el resto de modelos (y especialmente el obtenido mediante MLP) serían útiles como herramientas que contribuyesen a recabar más información acerca del estado neurológico del sujeto, aunque en ningún caso podrían utilizarse como herramientas únicas en el diagnóstico del TEA.

El TEA es un trastorno neurológico muy heterogéneo, lo que dificulta enormemente el desarrollo de herramientas diagnósticas objetivas al cien por cien. Por ello, modelos predictivos como los desarrollados a lo largo de este proyecto pueden servir como herramientas de apoyo al diagnóstico para los clínicos especializados en el campo. Sin embargo, todavía existen dificultades asociadas al desarrollo de herramientas basadas en *machine learning* para el diagnóstico del TEA, tal y como se desprende de la comparación con otros estudios similares que se realiza en la Sección 4.5 Comparación con otros estudios en la materia con otros estudios en la materia.

## 4.5 Comparación con otros estudios en la materia

El presente proyecto no es el primero que trata de abordar el problema del diagnóstico del TEA desde la perspectiva del aprendizaje automático o *machine learning*. Por el contrario, el potencial demostrado por esta metodología en otros ámbitos ha provocado que distintos grupos de investigación centren sus esfuerzos en el desarrollo de modelos de clasificación automática que permitan determinar si un sujeto está o no afectado por el TEA. En la presente sección, se revisan algunos de los estudios más relevantes en este ámbito en comparación con los resultados obtenidos en este proyecto, y se analizan los principales problemas a los que debe enfrentarse la comunidad científica al tratar de desarrollar herramientas de ayuda al diagnóstico del TEA.

En este proyecto se han utilizado como características de entrada al modelo los valores de conectividad funcional correspondientes a enlaces significativamente alterados, extraídos mediante la aplicación de la metodología NBS; sin embargo, otros estudios utilizan características distintas para tratar de facilitar el diagnóstico del TEA. No obstante, los estudios en este ámbito no se limitan al desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas, sino también a la optimización de las herramientas existentes.

Un ejemplo de estas herramientas es el *Autism Diagnostic Observation Schedule* o ADOS, una métrica consistente en la evaluación del rendimiento de los sujetos con TEA, organizada en cuatro módulos en función de las capacidades del individuo con respecto al lenguaje. En función de las puntuaciones obtenidas en este examen, que se lleva en una duración de entre 30 y 60 minutos aproximadamente, los clínicos determinan si el sujeto bajo estudio padece o no TEA. Wall et al. han aplicado técnicas de *machine learning* para tratar de reducir el número de preguntas que conforman el test ADOS sin perder con ello capacidad predictiva del mismo, consiguiendo buenos resultados, con una reducción del 72.4% de las preguntas necesarias para completar la evaluación (con la consiguiente reducción de tiempo, y por tanto, aumento de la eficiencia de la prueba) sin apenas pérdida de exactitud en la clasificación (Wall et al., 2012).

Con respecto a la obtención de nuevas herramientas diagnósticas, se han hallado otros estudios que utilizan una aproximación más similar a la utilizada en este proyecto. Por ejemplo, Deshpande et al. basan su estudio también en la utilización de imágenes de resonancia magnética funcional, aunque en este caso las características utilizadas no se limitan a los valores de conectividad funcional, sino que se incorporan los valores de conectividad efectiva, valores de anisotropía obtenidos a partir de imágenes de difusión, y puntuaciones obtenidas en escalas de evaluación del TEA, entre otros (Deshpand et al., 2013). La combinación de todas estas características obtiene resultados sensiblemente superiores a los obtenidos por los modelos desarrollados en este proyecto (valores de exactitud superiores al 90%, frente a los valores máximos de en torno al 80% de exactitud obtenidos con el MLP en este estudio), aunque para ello requieren de un conjunto de elementos de entrada muy superior al que se ha utilizado a lo largo de este trabajo, formado por distintas modalidades de imagen, así como por puntuaciones obtenidas a partir de métricas de evaluación del TEA tales como el *Autism Quotient* (AQ) o el *Reading Mind in Eye* (RME), lo que incrementa notablemente la complejidad de los modelos obtenidos.

Finalmente, se ha analizado el estudio realizado por Bone et al., que revisa estudios recientes (entre ellos, el estudio desarrollado por Wall et al. que ha sido anteriormente mencionado) que tratan de aplicar técnicas de *machine learning* al diagnóstico del TEA, y subraya las dificultades a las que se enfrenta la comunidad científica con respecto a esta aproximación. Este trabajo señala que, si bien es

cierto que cada vez son más aquellos estudios que dicen proporcionar herramientas que permiten reducir drásticamente el tiempo y la dificultad relacionados con el diagnóstico del TEA, existen numerosas dificultades que deben tenerse en consideración.

Una de estas principales dificultades es la **heterogeneidad** del trastorno del espectro autista, que dificulta la traslación de los resultados obtenidos a nuevos conjuntos de datos; otro problema es que, en la mayoría de ocasiones, no se dispone de los recursos para poder utilizar una **combinación de características** de distinta naturaleza (véase el estudio de Deshpand et al., que utiliza tanto conectividad funcional como efectiva obtenida a partir de imágenes fMRI, características de anisotropía extraídas de imágenes de difusión, resultados obtenidos a partir de test de evaluación del TEA...). Finalmente, otras dificultades están relacionadas con la propia **fiabilidad de la metodología** empleada, esto es, utilización de técnicas de selección de características, validación cruzada...

Además, Bone et al. remarcan la importancia de no limitar el desarrollo de estas herramientas a un contexto meramente ingenieril, sino que se debe trabajar siempre que sea posible en combinación con clínicos formados en la materia, que permitan interpretar los resultados de una manera más adecuada y fiable.

Por ello, se considera que los resultados obtenidos en este proyecto muestran un potencial considerable para ser utilizados, siempre en combinación con otras evaluaciones, en el diagnóstico del TEA. No obstante, estos modelos deberán siempre ser supervisados por un clínico experto en la materia, que dote a los resultados obtenidos de la interpretación adecuada. Además, el desarrollo de este tipo de herramientas abre las posibilidades de estudio de trastornos similares al TEA, como podrían ser la enfermedad de Alzheimer o el alcoholismo, enfermedades cuyo diagnóstico también recae en gran medida en la opinión del facultativo, pero que también se beneficiarían de la existencia de herramientas de apoyo al diagnóstico que, mediante el uso de características medibles y objetivas, contribuyesen a la agilización y optimización de este proceso.

## 6. Conclusiones

En este proyecto se han analizado imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo, pertenecientes a 157 sujetos procedentes de la NYU, y que han sido obtenidas a partir del repositorio de imágenes clínicas ABIDE I. La hipótesis de trabajo del mismo era que, mediante la aplicación de herramientas estadísticas, se podría determinar qué enlaces funcionales se encontraban alterados en los sujetos con TEA, y que, a partir de estos enlaces y mediante la aplicación de técnicas de aprendizaje automático o *machine learning*, se podría desarrollar una herramienta de apoyo al diagnóstico que, siempre en combinación con la opinión de un facultativo experto en la materia, pudiese ser utilizada para mejorar las metodologías diagnósticas del TEA.

Para determinar qué enlaces eran los que se encontraban alterados en los sujetos con TEA, se ha seleccionado un subconjunto formado por 40 sujetos, la mitad de ellos con TEA y la mitad de ellos controles y, a partir de los valores de conectividad funcional obtenidos mediante el coeficiente de correlación de Pearson, y mediante la aplicación de la metodología NBS, se ha extraído el conjunto de enlaces cuyos valores de conectividad funcional cerebral difieren significativamente entre el grupo TEA y el grupo control.

Una vez extraídos estos enlaces, los valores de conectividad funcional de los sujetos restantes (aquellos no utilizados en esta primera etapa) a nivel de dichos enlaces han sido utilizados como características de entrada para la elaboración de un modelo de clasificación que permita discernir entre sujetos con TEA y sujetos control.

Para la elaboración de estos modelos de clasificación se han utilizado diversas aproximaciones dentro de las técnicas de aprendizaje automático: los k-vecinos más próximos o KNN, las máquinas de vectores de soporte (SVM) con kernel tanto lineal como gaussiano, y el perceptrón multicapa (MLP), la arquitectura de red más utilizada para la utilización de redes neuronales artificiales. Además, con el objetivo de incrementar la robustez del modelo, se han aplicado técnicas de selección de características (realización de un ranking de características en función de su relevancia con respecto a la variable de salida y posterior selección del número óptimo de características para el modelo), y validación cruzada con 10 folds.

Tras la obtención de los distintos modelos aplicando KNN, SVM y MLP, estos han sido evaluados utilizando parámetros tales como la exactitud, la sensibilidad, la especificidad y el área bajo la curva (AUC), y además se han obtenido las curvas ROC y las matrices de confusión de los mismos, que permiten una evaluación gráfica del comportamiento de cada uno de los modelos. Así, se ha determinado que el modelo obtenido con el perceptrón multicapa es el que mejores resultados ofrece, con un AUC en torno al 0.8 en el conjunto de validación.

Finalmente, se han analizado otros estudios que también aplican técnicas de *machine learning* para el desarrollo de herramientas que faciliten el proceso diagnóstico del TEA, y se ha concluido que, aunque existen estudios en el estado del arte que mejoran la capacidad predictiva de los modelos desarrollados en este proyecto, estos utilizan una cantidad de recursos sensiblemente superior a la utilizada en este proyecto para obtener las características de entrada al modelo de clasificación.

Como limitaciones del estudio, es importante destacar la heterogeneidad del trastorno del espectro autista, que hace verdaderamente difícil disponer de metodologías diagnósticas completamente objetivas del mismo. Por ello, en este proyecto se pretende proporcionar una herramienta de ayuda al diagnóstico que, siempre utilizada en combinación con la opinión de un clínico experto en la materia, pueda contribuir a incrementar la eficiencia de los procesos diagnósticos del TEA. Así, los modelos desarrollados pueden sugerir al clínico si los patrones de conectividad cerebral del sujeto son concordantes con los patrones característicos del TEA, y este puede decidir, tras contrastar estos resultados con aquellos procedentes de las distintas entrevistas cognitivas que se llevan a cabo en el contexto de un proceso diagnóstico si, efectivamente, el sujeto está o no afectado por el TEA.

Este estudio también presenta la ventaja de estar basado en un método de exploración no invasiva de los sujetos con TEA, como es la resonancia magnética funcional, y que además la obtención de estas imágenes no ha supuesto coste alguno para el proyecto, al haber sido obtenidas a partir del repositorio público ABIDE, que recoge una colección de imágenes clínicas para el estudio del TEA.

Finalmente, es importante destacar que la aproximación utilizada en este proyecto, esto es, la extracción de enlaces significativamente alterados utilizando una combinación entre el enfoque de la ciencia de redes y el uso de herramientas estadísticas, tales como el coeficiente de correlación de Pearson o la metodología NBS, y la posterior utilización de estos resultados en la elaboración de modelos de clasificación, puede ser trasladado al estudio de otras enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia o el alcoholismo, que también se beneficiarían de disponer de herramientas de apoyo al diagnóstico similares.

## 7. Líneas futuras

La presente sección tiene como objetivo la propuesta de posibles ampliaciones que podrían ser llevadas a cabo en un futuro relacionadas con la investigación realizada en este proyecto. El objetivo de este trabajo ha sido la elaboración de distintos modelos de clasificación que permitiesen distinguir entre sujetos con TEA y sujetos control, a partir de los valores de conectividad cerebral funcional extraídos de imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo.

Estas imágenes de resonancia magnética funcional han sido extraídas del repositorio de imágenes clínicas para el estudio del trastorno del espectro autista ABIDE. Aunque en este proyecto nos hemos limitado a trabajar con los 172 sujetos de la NYU (que posteriormente han sido reducidos a 157, tras la realización de los análisis demográficos pertinentes), el repositorio contiene imágenes pertenecientes a un total de 1112 sujetos, 539 de ellos sujetos con TEA y 573 sujetos control. La ampliación de la cohorte de pacientes utilizada en el estudio al total de individuos disponibles en ABIDE permitiría reducir la problemática asociada a la heterogeneidad del trastorno, dado que quedarían reflejados un mayor número de patrones de conectividad característicos del TEA.

Además de las imágenes de resonancia magnética funcional, ABIDE también proporciona información fenotípica de los sujetos, así como detalles acerca de sus resultados en distintos test de evaluación del TEA, como el ADI-R o el ADOS, cuando estos están disponibles. Dado que en la discusión de este proyecto se ha visto que la combinación de características tales como la conectividad cerebral con otras características relacionadas con la *performance* de los sujetos en test de evaluación del TEA incrementan el rendimiento de los modelos, resultaría interesante incorporar esta información a los modelos, de manera que se pueda evaluar si esto mejora la capacidad predictiva de los mismos.

Finalmente, también podría resultar de interés observar si otras técnicas de aprendizaje máquina, como por ejemplo los árboles de clasificación, o aproximaciones más complejas basadas en *deep learning*, como las redes neuronales convolucionales, son capaces de mejorar los resultados de clasificación.

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

## 8. Publicaciones derivadas

La investigación vinculada a la primera parte del presente proyecto (la obtención de las subredes cerebrales que muestran alteraciones significativas en los sujetos con TEA con respecto a los sujetos control mediante la aplicación de la metodología NBS) ha sido publicada como un artículo científico en la revista *Diagnostics* el pasado 7 de agosto de 2018.

A continuación se facilita la referencia completa y el DOI de dicho artículo científico:

**Aitana Pascual-Belda, Antonio Díaz-Parra, and David Moratal**

**Evaluating Functional Connectivity Alterations in Autism Spectrum Disorder Using Network-Based Statistics**

***Diagnostics* 2018; 8(3): 51.**

**DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics8030051>**

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

## 9. Bibliografía

- Abu-Mostafa, Y., Magdon-Ismail, M. and Lin, H. (2018). *Learning From Data: A Short Course*. 1st ed. United States of America: AMLbook.com.
- Alcalá, D. (2017) *Psicomemorias*. Available at: [https://www.psicomemorias.com/cuantas-partes-cerebro-parte-ii/default\\_mode\\_network-wrnmnc/](https://www.psicomemorias.com/cuantas-partes-cerebro-parte-ii/default_mode_network-wrnmnc/).
- American Psychiatric Association (2013a) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*, Arlington. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.744053.
- American Psychiatric Association (2013b) *DSM-V, American Journal of Psychiatry*. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.744053.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M. and Frith, U. (1985) 'Does the autistic child have a "theory of mind" ?', *Cognition*, 21(1), pp. 37–46. doi: 10.1016/0010-0277(85)90022-8.
- Ben-David, S. and Shalev-Shwartz, S. (2014) *Understanding Machine Learning: From Theory to Algorithms*. doi: 10.1017/CBO9781107298019.
- Blatt, G. J. (2012) 'The Neuropathology of Autism', *Scientifica*, 2012, pp. 1–16. doi: 10.6064/2012/703675.
- Bodytomy (2018) *Peripheral Nervous System., Bodytomy*. Available at: <https://bodytomy.com/peripheral-nervous-system> (Accessed: 31 July 2018).
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R. and Schacter, D. L. (2007) 'The brain's default network: Anatomy,function, and relevance to disease', *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, 1124(section III), pp. 1–42. doi: 10.1196/annals.1440.011.
- Bullmore, E. and Sporns, O. (2009) 'Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems', *Nature Publishing Group*, 10(3), pp. 186–198. doi: 10.1038/nrn2575.
- Carmona, E. J. (2013) 'Tutorial sobre Máquinas de Vectores Soporte (SVM)'. Universidad Nacional de Educación a Distancia.
- Carroll, D. C. and Buckner, R. L. (2007) 'Self-projection and the brain', *Trends in Cognitive Sciences*, 11(2), pp. 49–57. doi: 10.1016/j.tics.2006.11.004.
- Challenged, N. (2018) *Know your brain: Brainstem*. Available at: <https://www.neuroscientificallychallenged.com/blog/know-your-brain-brainstem> (Accessed: 4 August 2018).
- Chau, W. and McIntosh, A. R. (2005) 'The Talairach coordinate of a point in the MNI space: How to interpret it', *NeuroImage*, 25(2), pp. 408–416. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.12.007.
- Christensen, J. *et al.* (2014) 'Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders', *JAMA*, 309(16), pp. 1696–1703.
- College, O. (2013) *Anatomy & Physiology, Connexions Web site*. Available at: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/7a/1511\\_The\\_Limbic\\_Lobe.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/7a/1511_The_Limbic_Lobe.jpg) (Accessed: 3 August 2018).
- Craddock, C. (2013) 'The Neuro Bureau Preprocessing Initiative: open sharing of preprocessed neuroimaging data and derivatives', *Frontiers in Neuroinformatics*, 7.
- Deshpande, G. *et al.* (2013) 'Identification of neural connectivity signatures of autism using machine

- learning.', *Front Hum Neurosci*, 7(October), p. 670. doi: 10.3389/fnhum.2013.00670.
- Fombonne, E. (1999) 'The epidemiology of autism: a review.', *Psychological medicine*, 29(4), pp. 769–786. doi: 10.1017/s0033291799008508.
- Fox, M. D. and Raichle, M. E. (2007) 'Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging', *Nature Reviews Neuroscience*, pp. 700–711. doi: 10.1038/nrn2201.
- Frontal lobe* (2018) *Spinalcord.com*. Available at: <https://www.spinalcord.com/frontal-lobe>.
- Galván, I. M. and Valls, J. M. (2018) 'Redes de neuronas artificiales. Tema 3. Perceptrón multicapa.' OpenCourseWare. Universidad Carlos III de Madrid.
- Greicius, M. (2008) 'Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders', *Current Opinion in Neurology*, 24(4), pp. 424–430. doi: 10.1097/WCO.0b013e328306f2c5.
- Greiner, M., Pfeiffer, D. and Smith, R. D. (2000) 'Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests', *Preventive Veterinary Medicine*, 45(1–2), pp. 23–41. doi: 10.1016/S0167-5877(00)00115-X.
- Hagmann, P. (2005) 'From Diffusion MRI to Brain Connectomics', *Science*, 3230, p. 127. doi: 10.5075/epfl-thesis-3230.
- van den Heuvel, M. P. and Hulshoff Pol, H. E. (2010) 'Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity', *European Neuropsychopharmacology*, pp. 519–534. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.03.008.
- IBASPM: Individual Brain Atlases using Statistical Parametric Mapping Software* (2006) *thomaskoenig.ch*. Available at: <http://www.thomaskoenig.ch/Lester/ibaspm.htm> (Accessed: 10 August 2018).
- James, G. *et al.* (2000) *An introduction to Statistical Learning*, *Current medicinal chemistry*. doi: 10.1007/978-1-4614-7138-7.
- Manjón-Herrera, J. V. (2017) 'Análisis funcional del cerebro: la resonancia magnética funcional. Análisis de señales e imágenes biomédicas.' Universitat Politècnica de València.
- Martínez, V. (2018) 'ROC Curve'. *Mathworks (R2018a) File Exchange*.
- Di Martino, A. *et al.* (2014) 'The autism brain imaging data exchange: Towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism', *Molecular Psychiatry*, 19(6), pp. 659–667. doi: 10.1038/mp.2013.78.
- Molenberghs, P., Cunnington, R. and Mattingley, J. B. (2009) 'Is the mirror neuron system involved in imitation? A short review and meta-analysis', *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, pp. 975–980. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.03.010.
- Motoda, H. and Liu, H. (2002) 'Feature selection, extraction and construction', *Communication of IICM*, 5, pp. 67–72.
- Oberman, L. M. *et al.* (2005) 'EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders', *Cognitive Brain Research*, 24(2), pp. 190–198. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2005.01.014.
- Olivito, G. *et al.* (2017) 'Resting-State Functional Connectivity Changes Between Dentate Nucleus and Cortical Social Brain Regions in Autism Spectrum Disorders', *Cerebellum*, 16(2), pp. 283–292. doi: 10.1007/s12311-016-0795-8.
- Pictures Of Human Anatomy Body* (2018) *Human Anatomy Chart*. Available at: <https://humananatomychart.us/page/126/> (Accessed: 1 August 2018).

- Rabi Abunqara, G. and Ramdas Naik, T. (2015) 'Identifying and Removing, Irrelevant and Redundant Features in High Dimension Data Using Feature Subset', *International Journal & Magazine of Engineering, Technology, Management and Research*, 2(5), pp. 455–460.
- RajMohan, V. and Mohandas, E. (2007) 'The limbic system', *Indian Journal of Psychiatry*, 49(2), p. 132. doi: 10.4103/0019-5545.33264.
- Rinehart, N. J. *et al.* (2006) 'Gait function in newly diagnosed children with autism: Cerebellar and basal ganglia related motor disorder', *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48(10), pp. 819–824. doi: 10.1017/S0012162206001769.
- Rubinov, M. and Sporns, O. (2010) 'Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations', *NeuroImage*, 52(3), pp. 1059–1069. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.003.
- Soria Olivas, E., Serrano López, A. J. and Martín Guerrero, J. D. (2017) 'Tema V. Clasificación y predicción.' Universitat de València.
- Sporns, O., Tononi, G. and Kötter, R. (2005) 'The human connectome: A structural description of the human brain', *PLoS Computational Biology*, pp. 0245–0251. doi: 10.1371/journal.pcbi.0010042.
- Toga, A. W., Rosen, B. and Wedeen, V. J. (2018) *The NIH Human Connectome Project*. Available at: <http://www.humanconnectomeproject.org> (Accessed: 10 August 2018).
- Wall, D. P. *et al.* (2012) 'Use of machine learning to shorten observation-based screening and diagnosis of autism', *Translational Psychiatry*, 2. doi: 10.1038/tp.2012.10.
- Yan, C. G. *et al.* (2013) 'A comprehensive assessment of regional variation in the impact of head micromovements on functional connectomics', *NeuroImage*, 76, pp. 183–201. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.004.
- Zalesky, A., Fornito, A. and Bullmore, E. T. (2010) 'Network-based statistic: Identifying differences in brain networks', *NeuroImage*, 53(4), pp. 1197–1207. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.041.
- Zuo, X. N. *et al.* (2015) 'A Connectome Computation System for discovery science of brain', *Science Bulletin*, 60(1), pp. 86–95. doi: 10.1007/s11434-014-0698-3.

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

PRESUPUESTO

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

## **Tabla de contenido del Presupuesto**

<b>1. CUADRO DE MANO DE OBRA</b>	<b>5</b>
<b>2. CUADRO DE MATERIALES</b>	<b>7</b>
<b>3. CUADRO DE HERRAMIENTAS</b>	<b>9</b>
<b>4. CUADRO DE UNIDADES DE OBRA</b>	<b>11</b>
<b>5. PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN MATERIAL</b>	<b>15</b>
<b>6. RESUMEN DEL PRESUPUESTO</b>	<b>17</b>

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

# I. Cuadro de mano de obra

En el presente apartado se refleja la remuneración correspondiente al tiempo invertido por los distintos partícipes del trabajo. Por un lado, como directores del proyecto han actuado D. David Moratal Pérez y D. Antonio Díaz Parra realizando tareas de organización y revisión del trabajo y D. <sup>a</sup> Aitana Pascual Belda como autora del mismo.

AITANA PASCUAL BELDA – INGENIERA BIOMÉDICA		1. CUADRO DE MANO DE OBRA		
CÓDIGO	DESIGNACIÓN	PRECIO (€/h)	CANTIDAD (h)	TOTAL (€)
MO01	Autor del trabajo	25,00 €	500	12.500,00 €
MO02	Director del trabajo	35,00 €	50	1.750,00 €
			<b>IMPORTE TOTAL:</b>	<b>14.250,00 €</b>

Aitana Pascual Belda

Valencia, a 27 de agosto de 2018

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

## 2. Cuadro de materiales

El cuadro de materiales pretende valorar económicamente los recursos que el trabajo requiere. En este caso, únicamente ha sido necesario utilizar un conjunto de imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI). Estas imágenes se han obtenido de la base de datos pública ABIDE, por lo que sus costes asociados son nulos.

AITANA PASCUAL BELDA – INGENIERA BIOMÉDICA		2. CUADRO DE MATERIALES			
CÓDIGO	UD.	DESCRIPCIÓN	PRECIO UNITARIO (€)	RENDIMIENTO	TOTAL (€)
MT01	u	Set de imágenes de fMRI para cada sujeto del estudio	0 €	1	0 €
				<b>IMPORTE TOTAL:</b>	<b>0 €</b>

Aitana Pascual Belda

Valencia, a 27 de agosto de 2018

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

### 3. Cuadro de herramientas

En este cuadro del presupuesto se tiene en cuenta el coste de las distintas herramientas informáticas (tanto hardware como software) que se han hecho uso a lo largo del trabajo. En cuanto al software, aunque se ha tenido acceso a distintas licencias educativas que la Universitat Politècnica de València pone a disposición de sus alumnos, se tiene en cuenta el coste de la amortización de distintas licencias anuales convencionales de los programas utilizados:

- Licencia anual Microsoft Office 365 Personal: 69,00 €
- Licencia anual MatLab y Simulink: 1.200 €

Para el cálculo de la amortización de las anteriores licencias se ha tenido en cuenta que dicho *software* se utiliza durante 220 días al año y 8 horas al día. En cuanto a la amortización del ordenador portátil utilizado en el trabajo, se estima una vida útil del mismo de 4 años, trabajando 220 días al año durante 8 horas al día.

AITANA PASCUAL BELDA – INGENIERA BIOMÉDICA

3. CUADRO DE HERRAMIENTAS

#### SOFTWARE

CÓDIGO	UD.	DESCRIPCIÓN	PRECIO	PRECIO UNITARIO (€)	RENDIMIENTO	TOTAL (€)
SW01	h	Licencia anual de MathWorks® MatLab	1.200,00 €	0,68 €	340	231,20 €
SW02	u	<i>Toolbox</i> de MatLab 'NBS <i>Toolbox</i> '	0 €	0 €	1	0 €
SW03	u	<i>Toolbox</i> de MatLab 'BrainNet Viewer'	0 €	0 €	1	0 €
SW04	h	Licencia anual de Microsoft Office 365	69,00 €	0,04 €	110	4,40 €

IMPORTE TOTAL: 235,60 €

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

**HARDWARE**

CÓDIGO	UD.	DESCRIPCIÓN	PRECIO	PRECIO UNITARIO (€)	RENDIMIENTO	TOTAL (€)
HW01	h	Ordenador portátil	1.000,00 €	0,14 €	500	71,02 €

**IMPORTE TOTAL: 71,02 €**

Aitana Pascual Belda

Valencia, a 27 de agosto de 2018

## 4. Cuadro de unidades de obra

AITANA PASCUAL BELDA – INGENIERA BIOMÉDICA

3. CUADRO DE UNIDADES DE OBRA

**Capítulo 1: Estudio de viabilidad y alternativas.** Planteamiento del trabajo, definición de objetivos y estudio de las posibles soluciones.

CÓDIGO	UD.	DESCRIPCIÓN	PRECIO UNITARIO (€)	RENDIMIENTO	TOTAL (€)
MO01	h	Autor del trabajo	25,00 €	30	750,00 €
MO02	h	Director del trabajo	35,00 €	5	175,00 €
SW04	h	Licencia de Microsoft Office 365	0,04 €	10	0,40 €
HW01	h	Ordenador portátil	0,14 €	30	4,26 €
	%	Costes directos complementarios		3	27,89 €
<b>TOTAL UNIDAD DE OBRA:</b>					<b>957,55 €</b>

**Capítulo 2: Obtención de datos.** Planteamiento del trabajo, definición de objetivos y estudio de las posibles soluciones.

CÓDIGO	UD.	DESCRIPCIÓN	PRECIO UNITARIO (€)	RENDIMIENTO	TOTAL (€)
MO01	h	Autor del trabajo	25,00 €	80	2.000,00 €
MO02	h	Director del trabajo	35,00 €	5	175,00 €
MT01	u	Set de imágenes de fMRI para cada sujeto del estudio	- €	1	- €
SW01	h	Licencia de MathWorks® Matlab	0,68 €	50	34,00 €
MQ01	h	Ordenador portátil	0,14 €	80	11,36 €

Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo

%	Costes directos complementarios	3	66,61 €
<b>TOTAL UNIDAD DE OBRA:</b>			<b>2.286,97 €</b>

**Capítulo 3: Selección de características.** Planteamiento del trabajo, definición de objetivos y estudio de las posibles soluciones.

CÓDIGO	UD.	DESCRIPCIÓN	PRECIO UNITARIO (€)	RENDIMIENTO	TOTAL (€)
MO01	h	Autor del trabajo	25,00 €	120	3.000,00 €
MO02	h	Director del trabajo	35,00 €	10	350,00 €
SW01	h	Licencia de MathWorks® MatLab	0,68 €	120	81,60 €
SW02	u	<i>Toolbox</i> de MatLab 'NBS <i>Toolbox</i> '	- €	1	- €
SW03	u	<i>Toolbox</i> de MatLab 'BrainNet Viewer'	- €	1	- €
HW01	h	Ordenador portátil	0,14 €	120	17,05 €
%	Costes directos complementarios			3	103,46 €
<b>TOTAL UNIDAD DE OBRA:</b>					<b>3.552,11 €</b>

**Capítulo 4: Algoritmos de clasificación.** Planteamiento del trabajo, definición de objetivos y estudio de las posibles soluciones.

CÓDIGO	UD.	DESCRIPCIÓN	PRECIO UNITARIO (€)	RENDIMIENTO	TOTAL (€)
MO01	h	Autor del trabajo	25,00 €	150	3.750,00 €
MO02	h	Director del trabajo	35,00 €	15	525,00 €
SW01	h	Licencia de MathWorks® Matlab	0,68 €	150	102,00 €

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

HW01	h	Ordenador portátil	0,14 €	150	21,31 €
	%	Costes directos complementarios		3	131,95 €
<b>TOTAL UNIDAD DE OBRA:</b>					<b>4.530,26 €</b>

**Capítulo 5: Análisis, recopilación y tratamiento de la información.** Planteamiento del trabajo, definición de objetivos y estudio de las posibles soluciones.

CÓDIGO	UD.	DESCRIPCIÓN	PRECIO UNITARIO (€)	RENDIMIENTO	TOTAL (€)
MO01	h	Autor del trabajo	25,00 €	120	3.000,00 €
MO02	h	Director del trabajo	35,00 €	15	525,00 €
SW01	h	Licencia de MathWorks® MatLab	0,68 €	20	13,60 €
SW04	h	Licencia de Microsoft Office 365	0,04 €	100	4,00€
HW01	h	Ordenador portátil	0,14 €	120	17,05 €
	%	Costes directos complementarios		3	106,79 €
<b>TOTAL UNIDAD DE OBRA:</b>					<b>3.666,44 €</b>

Aitana Pascual Belda

Valencia, a 27 de agosto de 2018

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

## 4. Presupuesto de ejecución material

AITANA PASCUAL BELDA – INGENIERA BIOMÉDICA

5. PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN MATERIAL

1. Estudio de viabilidad y alternativas.	957,55 €
2. Obtención de datos.	2.286,97 €
3. Selección de características.	3.552,11 €
4. Algoritmos de clasificación.	4.530,26 €
5. Análisis, recopilación y tratamiento de la información.	3.666,44 €

---

IMPORTE TOTAL: 14.993,33 €

CATORCE MIL NOVECIENTOS NOVENTA Y TRES EUROS CON TREINTA Y TRES CÉNTIMOS

Aitana Pascual Belda

Valencia, a 27 de agosto de 2018

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

## 6. Resumen del presupuesto

AITANA PASCUAL BELDA – INGENIERA BIOMÉDICA

6. RESUMEN DEL PRESUPUESTO

1. Estudio de viabilidad y alternativas.	957,55 €
2. Obtención de datos.	2.286,97 €
3. Selección de características.	3.552,11 €
4. Algoritmos de clasificación.	4.530,26 €
5. Análisis, recopilación y tratamiento de la información.	3.666,44 €

---

<b>Presupuesto de ejecución material:</b>	<b>14.993,33 €</b>
13% Gastos generales	1.949,13 €
6% Beneficio industrial	899,60 €

---

<b>Presupuesto de ejecución por contrata:</b>	<b>17.8472,06 €</b>
21% IVA	3.746,83 €

---

<b>Presupuesto base de licitación:</b>	<b>21.588,90 €</b>
--	--------------------

VEINTIÚN MIL QUINIENTOS OCHENTA Y OCHO EUROS CON NOVENTA CÉNTIMOS

Aitana Pascual Belda

Valencia, a 27 de agosto de 2018

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*

*Caracterización del trastorno del espectro autista basada en técnicas de aprendizaje automático a partir de características extraídas de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo*