



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

**ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES EN LA
CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRAL
EN EL CONTEXTO DEL TRASTORNO DEL
ESPECTRO AUTISTA A PARTIR DEL
ANÁLISIS DE IMAGEN POR RESONANCIA
MAGNÉTICA FUNCIONAL**

AUTORA: AITANA PASCUAL BELDA

TUTOR: DAVID MORATAL PÉREZ

COTUTOR: ANTONIO DÍAZ PARRA

Curso académico: 2016/2017

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a mi cotutor, Antonio Díaz, todas las horas invertidas en este trabajo y toda la ayuda prestada, aun estando lejos, y a mi tutor, David Moratal, quien me introdujo en este mundo de la imagen médica del que ya no quiero salir.

A mis compañeros durante estos cuatro años increíbles. Me hace muy feliz haber crecido con vosotros.

Y a mis padres, a mi hermano y a David. Sense tot el vostre suport, sense les vostres ganes i la vostra confiança, mai no hauria pogut arribar fins aquí. Gràcies!

Resumen

El trastorno del espectro autista 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 trastorno del espectro autista aún no han sido completamente esclarecidas.

En el presente Trabajo Fin de Grado, se ha analizado un conjunto de imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo con el objetivo de determinar si existen o no diferencias significativas en la conectividad funcional cerebral entre sujetos afectados por el trastorno (grupo autista) y sujetos sanos (o control). Para extraer conclusiones a partir de dichas imágenes, se ha utilizado la herramienta de software Matlab, así como diversas *toolbox* para la misma que han permitido realizar un análisis estadístico de los datos y visualizar los resultados.

En total, se han examinado imágenes correspondientes a 183 pacientes, de los cuales 79 pertenecían al grupo autista y 104 al grupo control, y procedentes de la base de datos de ABIDE (*Autism Brain Imaging Data Exchange*). El análisis se ha llevado a cabo desde el punto de vista de la teoría de grafos y la ciencia de redes, y por tanto, el cerebro ha sido modelado como una red, dividida en nodos que interactúan entre sí a través de enlaces. Para la segmentación en distintas regiones cerebrales, se ha utilizado la parcelación AAL (*Automated Anatomical Labeling*), de 116 regiones y definida en base a criterios anatómicos.

Para extraer la conectividad cerebral funcional en ambos grupos, se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson de la señal temporal BOLD, que se ha obtenido para cada par de regiones de la parcelación en un conjunto de matrices de conectividad. Los resultados extraídos muestran que dentro de la red cerebral existen tanto subredes que muestran un incremento de la conectividad, como subredes que muestran una conectividad reducida en el caso de los pacientes autistas.

Los resultados hallados concuerdan con el cuadro clínico del trastorno, y pueden contribuir a sentar las bases neurológicas del mismo, de modo que se puedan desarrollar nuevas aproximaciones clínicas.

Palabras clave: autismo, ASD, bases neurológicas, fMRI, estado de reposo, conectividad funcional, correlación, señal BOLD, parcelación AAL, regiones cerebrales, matrices de conectividad, subredes, hipoconectividad, hiperconectividad.

Resum

El trastorn de l'espectre autista és un trastorn de tipus neurològic la prevalença del qual ha augmentat enormement en els últims anys, fet que probablement ha estat vinculat a les millores en la metodologia diagnòstica, però que no deixa de ser alarmant. Tot i la seua prevalença, i de la mateixa forma que ocorre amb altres trastorns de tipus neurològic o psiquiàtric, les bases neurològiques del trastorn de l'espectre autista encara no han sigut completament esclarides.

En el present Treball de Fi de Grau, s'ha analitzat un conjunt d'imatges de ressonància magnètica funcional en estat de repòs amb l'objectiu de determinar si existeixen o no diferències significatives en la connectivitat funcional cerebral entre subjectes afectats pel trastorn i subjectes sans (o control). Per a extraure conclusions a partir d'aquestes imatges, s'ha utilitzat la ferramenta de software Matlab, així com diverses *toolbox* per a la mateixa que han permès realitzar un anàlisi estadístic de les dades i visualitzar els resultats.

En total, s'han examinat imatges corresponents a 183 pacients, dels quals 79 pertanyien al grup autista, i 104 al grup control, i procedents de la base de dades d'ABIDE (*Autism Brain Imaging Data Exchange*). L'anàlisi s'ha dut a terme des del punt de vista de la teoria de grafs i la *network science* o 'teoria de xarxes', i per tant, el cervell ha estat modelat com una xarxa, dividida en nodes que interactuen entre sí a través d'enllaços. Per a la segmentació en distintes regions cerebrals, s'ha utilitzat la parcel·lació AAL (*Automated Anatomical Labeling*), de 116 regions i definida en base a criteris anatòmics.

Amb la fi d'extraure la connectivitat cerebral funcional d'ambdós grups, s'ha utilitzat el coeficient de correlació de Pearson de la senyal temporal BOLD, que ha estat obtingut per a cada parell de regions de la parcel·lació en un conjunt de matrius de connectivitat. Els resultats obtinguts mostren que dintre de la xarxa cerebral existeixen tant subxarxes que mostren un increment de la connectivitat, com subxarxes que mostren una connectivitat reduïda en el cas dels pacients autistes.

Els resultats que s'han extret en aquest treball concorden amb el quadre clínic del trastorn, i poden contribuir a establir les bases neurològiques del mateix, de manera que es puguin desenvolupar noves aproximacions clíniques.

Paraules clau: autisme, ASD, bases neurològiques, fMRI, estat de repòs, connectivitat funcional, correlació, senyal BOLD, parcel·lació AAL, regions cerebrals, matrius de connectivitat, subxarxes, hipoconnectivitat, hiperconnectivitat.

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.

In the present work, a set of resting state functional magnetic resonance images has been analyzed in order to determine if significant differences in brain functional connectivity between an autistic group and a control group of non-ASD affected subjects can be found. To reach conclusions from these images, the software tool Matlab and several toolboxes for it have been used. This tools have allowed a statistical analysis of the data and a visualization of the obtained results.

The set contains images of 183 patients, of whom 79 belong to the autistic group and 104 belong to control group, that have been obtained from the ABIDE (*Autism Brain Imaging Data Exchange*) database. To perform the analysis, the graph theory and network science approach have been used, and the brain has been modeled as a network divided in several nodes connected through edges. The AAL (*Automated Anatomical Labeling*) atlas has been used to divide the brain in 116 ROIs (*Region of Interest*) based on anatomical criteria.

In order to determine the functional connectivity of both autistic and control groups, the Pearson correlation coefficient of the BOLD signal has been used. This coefficient has been obtained for every single pair of brain regions, and has been stored in a set of connectivity matrices. The obtained results show both increased and reduced connectivity in autistic patients.

This results agree with the clinical profile of the disorder, and may contribute to establish the neurological basis of the ASD, fact that will boost the development of new clinical approaches.

Key words: autism, ASD, neurological basis, fMRI, resting state, functional connectivity, correlation, BOLD signal, AAL atlas, cerebral ROIs, connectivity matrices, subnetworks, hypoconnectivity, hiperconnectivity.

Índice del Trabajo de Final de Grado

Este Trabajo de Final de Grado contiene los siguientes documentos:

- 1. Memoria:** descripción detallada del proyecto realizado.
- 2. Anexos a la memoria:** material referido en la memoria que no se incluye en la misma, pero que resulta de interés para el entendimiento del proyecto.
- 3. Presupuesto:** estudio económico detallado del proyecto.



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

MEMORIA

ÍNDICE DE LA MEMORIA

1. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS	5
2. INTRODUCCIÓN	7
2.1 EL SISTEMA NERVIOSO	7
2.1.1 EL ENCÉFALO	8
2.2 EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (ASD).....	10
2.2.1 DESCRIPCIÓN DEL TRASTORNO	10
2.2.2 BASES NEUROLÓGICAS DEL ASD: EL ESTADO DEL ARTE.....	11
2.3 LA RESONANCIA MAGNÉTICA	15
2.3.1 IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (fMRI)	15
2.4 NETWORK SCIENCE Y TEORÍA DE GRAFOS	17
3. MATERIALES Y MÉTODOS	19
3.1 OBTENCIÓN DE LOS DATOS: BASE DE DATOS DE ABIDE	19
3.2 CONSTRUCCIÓN DE LAS MATRICES DE CONECTIVIDAD	23
3.3 OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS REDES: NBS TOOLBOX.....	25
3.3.1 EL MÉTODO NETWORK BASED STATISTIC (NBS)	26
3.3.2 ESTRUCTURA DE LA TOOLBOX Y PARÁMETROS DE ENTRADA.....	27
3.4 VISUALIZACIÓN DE LAS SUBREDES OBTENIDAS: BRAINNET VIEWER	29
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	31
4.1 DETECCIÓN DE SUBREDES SIGNIFICATIVAS CON NBS	31
4.1.1 ÁREAS QUE MUESTRAN HIPERCONECTIVIDAD EN ASD.....	31
4.1.2 ÁREAS QUE MUESTRAN HIPOCONECTIVIDAD EN ASD	37
4.2 INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS A NIVEL DEL CONECTOMA	42
4.3 EFECTO DE LA METODOLOGÍA EN LOS RESULTADOS	44
4.3.1 EFECTO DEL UMBRAL EN EL NÚMERO Y TAMAÑO DE LAS SUBREDES OBTENIDAS	44
4.3.2 COMPARATIVA ENTRE LAS METODOLOGÍAS NBS Y FDR	46
5. CONCLUSIONES	49
6. LÍNEAS FUTURAS	51
7. BIBLIOGRAFÍA.....	53

1. Motivación y objetivos

El **trastorno del espectro autista** (en adelante, ASD por sus siglas en inglés) es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “un grupo de afecciones caracterizadas por algún grado de alteración del comportamiento social, la comunicación y el lenguaje, y por un repertorio de intereses y actividades restringido, estereotipado y repetitivo”.

A pesar de las dificultades para encontrar datos objetivos acerca de la prevalencia del ASD, diversos estudios han mostrado un enorme incremento en el diagnóstico de dicho trastorno desde que por primera vez fuese descrito por Leo Kanner en el año 1947 como “una inhabilidad innata para lograr el usual y biológicamente natural contacto afectivo con la gente”.

Si bien este incremento en el número de casos de autismo viene condicionado por los cambios en la metodología diagnóstica de la patología, el aumento de la prevalencia del ASD obliga a buscar nuevos enfoques que permitan alcanzar la comprensión del trastorno para desarrollar nuevas terapias que minimicen las disfuncionalidades que conlleva el padecimiento del ASD.

Para el estudio del trastorno, los estudios previos presentan enfoques variados, como por ejemplo el análisis anatómico a partir de imágenes de resonancia magnética, o el estudio de las diferencias detectables en electroencefalogramas de grupos de sujetos autistas con respecto a grupos de sujetos control.

En este trabajo, se pretende abordar la comprensión del ASD desde el punto de vista de la conectividad funcional entre las regiones cerebrales de sujetos autistas, en comparación con la conectividad de un grupo de sujetos control, con el **objetivo principal** de estudiar la conectividad funcional en ambos grupos a partir de imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) para determinar si existen diferencias significativas entre ambos y, de encontrarse dichas diferencias, intentar relacionarlas con las alteraciones clínicas que muestran los sujetos autistas.

Además, este trabajo presenta una serie de **objetivos específicos**:

- **Utilizar la teoría de grafos y la ciencia de redes** (generalmente conocida por el término en inglés, *network science*) para modelar el cerebro como una serie de nodos interconectados entre sí anatómicamente y funcionalmente, con el objetivo de poder extraer la conectividad.
- A partir de un conjunto de datos formado por imágenes de resonancia magnética funcional de pacientes pertenecientes a dos grupos diferenciados ‘autista’ y ‘control’, y que ya han sido preprocesadas de acuerdo a unas determinadas especificaciones, **extraer la conectividad funcional para cada grupo de sujetos a partir de la correlación entre la señal BOLD de las distintas regiones del cerebro**.
- Mediante el manejo de herramientas estadísticas específicas, **determinar la significancia de las diferencias inter-grupo con respecto a la conectividad, y extraer conclusiones** que contribuyan al entendimiento de la patología.
- **Comparar los resultados obtenidos con el estado del arte**, es decir, con los resultados proporcionados por distintos estudios que, al igual que este trabajo, intentan esclarecer las bases neurológicas del trastorno del espectro autista.

2. Introducción

2.1 El sistema nervioso

El **sistema nervioso** es el encargado de coordinar todas las acciones que lleva a cabo el ser humano, e integrar todos los estímulos tanto externos como internos que recibe, a partir de la transmisión y recepción de señales desde los distintos órganos del cuerpo. Además, en el caso de los animales más evolucionados, el sistema nervioso ha desarrollado otras capacidades más avanzadas, tales como la interacción social, las emociones, o en el caso del ser humano, el lenguaje.

A nivel celular, el sistema nervioso se caracteriza por poseer unas células especiales, denominadas **neuronas**, que a través de uniones sinápticas y haciendo uso de neurotransmisores, son capaces de transmitir información a otras células (**neuronas motoras**, capaces de transformar una señal en un estímulo), así como de recibirla (**neuronas sensitivas**, capaces de transformar un estímulo en una señal). Además, en el sistema nervioso se encuentran otro tipo de células no neuronales, las **células de la glía**, que proporcionan soporte estructural y metabólico a las neuronas.

Estructuralmente, el sistema nervioso se compone de dos partes diferenciadas (Figura 1): el sistema nervioso central (SNC), y el sistema nervioso periférico (SNP). El SNC está formado por el encéfalo, que queda embebido y protegido en el interior del cráneo, y la médula espinal, que recorre el interior de la columna vertebral. Por su parte, el SNP está formado por los nervios craneales y espinales que se extienden más allá del sistema nervioso central y lo conectan con el resto del cuerpo. A diferencia del SNC, el SNP no está protegido por estructuras óseas.

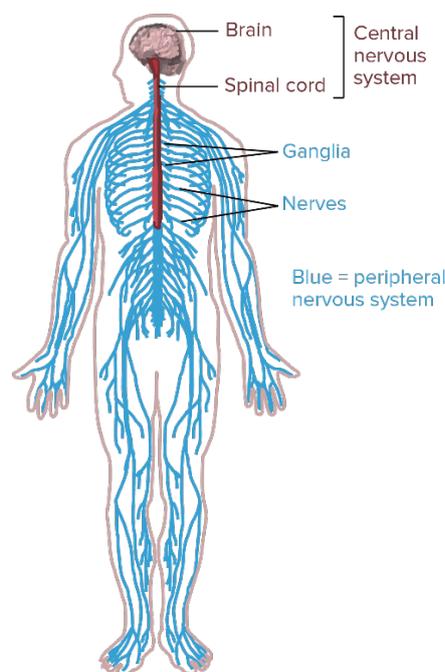


Figura 1. Componentes del sistema nervioso humano (Khan Academy, s.f.)

2.1.1 El encéfalo

El encéfalo (Figura 2) es la principal estructura del sistema nervioso, encargado del procesamiento de la mayoría de las funciones que realiza el ser humano. Se encuentra en el interior de la cavidad craneal, que le proporciona soporte y protección, y está rodeado por las meninges, que son unas membranas de tejido conectivo que complementan esta protección proporcionada por el cráneo. Está formado por tres estructuras principales:

1. **Cerebro:** es la estructura más grande del encéfalo, y está dividido estructuralmente en diversos lóbulos, cada uno de ellos con unas funciones específicas, pero que trabajan en conjunto para permitir la interacción entre el ser humano y su entorno. Los lóbulos en que se puede dividir el cerebro son los siguientes:
 - **Lóbulo frontal:** interviene en el control del movimiento voluntario, dado que contiene el córtex motor primario. Además, el lóbulo frontal se asocia con funciones cognitivas de alto nivel, como la personalidad, la gestión de los sentimientos, la inteligencia, o la moral. Es un área fuertemente relacionada con el sistema límbico, ya que este también se encarga de la gestión de las emociones, pero desde un punto de vista más automático y primitivo, mientras que al lóbulo frontal se le supone un nivel superior de conciencia (SpinalCord.com, 2017). También en el lóbulo frontal se localiza el área de Broca, generalmente dominante en el hemisferio izquierdo, y que se relaciona con el lenguaje.
 - **Lóbulo parietal:** en él se encuentra el córtex sensorial primario, y por tanto, en esta área del cerebro se gestionan estímulos sensoriales como la temperatura, el tacto, u el sabor, procedentes de las distintos órganos del cuerpo. Para poder procesar todos estos estímulos, el lóbulo parietal no puede trabajar solo, sino que debe interactuar con otras áreas del cerebro, en especial con el lóbulo occipital, con el que trabaja en conjunto para procesar la información visual, e interpretarla. Además, en el lóbulo parietal, y más concretamente en el córtex parietal inferior, se encuentra un tipo de neuronas denominadas '**neuronas espejo**', que permiten al ser humano interpretar y comprender las intenciones y emociones de otra persona (Fogassi et al., 2005). Por tanto, dichas neuronas resultan fundamentales en diversas actividades cognitivas de alto nivel, como pueden ser la empatía, la capacidad de imitar los comportamientos ajenos o aprender de ellos, o la vida social. Además de en el lóbulo parietal, se pueden encontrar neuronas espejo también en algunas regiones del lóbulo frontal, como el giro frontal inferior (Rizzolatti et al., 2001).
 - **Lóbulo temporal:** este lóbulo desempeña un papel clave en el procesamiento de las señales auditivas, y por tanto, en el lenguaje (en él se encuentra el área de Wernicke, responsable de la comprensión de las palabras). Además, también interviene en la formación de recuerdos a largo plazo, y en el control del equilibrio.
 - **Lóbulo occipital:** es el lóbulo más pequeño del cerebro, pero contiene el córtex visual, fundamental en el procesamiento e interpretación de la información visual que recibe el cerebro. Este lóbulo interviene también en funciones cognitivas más elevadas relacionadas con la visión, como la memoria visual, o la identificación facial. Además, transmite la información visual a otros lóbulos para que puedan desarrollar funciones

como la formación de recuerdos, la asignación de significado a la información, etc. Para esto, se relaciona intensamente con los lóbulos frontal y temporal.

Además, otra porción del cerebro de gran relevancia funcional es el **sistema límbico**, que no constituye un lóbulo por sí mismo, sino que incluye diversas estructuras que forman parte de los cuatro lóbulos cerebrales y que interactúan entre sí (Figura 3). Este sistema desempeña el importante papel de gestionar las emociones e instintos humanos: desde la respuesta al miedo, a la conducta sexual, pasando por las adicciones, la memoria olfativa o la capacidad de establecer relaciones sociales (RajMohan et al., 2007).

2. **Cerebelo:** el cerebelo es un órgano considerablemente más pequeño que el cerebro, y que se encuentra debajo de él, en la fosa craneal posterior. Aunque tradicionalmente se ha considerado que la función del cerebelo se limitaba al control del movimiento (equilibrio, coordinación y precisión en los movimientos), actualmente se conoce que interviene en otras funciones de tipo cognitivo como el procesamiento del lenguaje, la atención, o la respuesta a estímulos sensoriales tales como la música.
3. **Tronco del encéfalo:** se trata de una estructura de forma cilíndrica que conecta el resto del encéfalo con la médula espinal, y que representa el principal camino entre ambos para la transferencia de información. Está conformado, a su vez, por tres subestructuras: el mesencéfalo, el puente troncoencefálico y el bulbo raquídeo. Su función es el mantenimiento de funciones vitales básicas como la respiración o el ciclo cardíaco, y otras funciones involuntarias como el estornudo, la tos o el hipo. También interviene en el control de los ciclos circadianos.

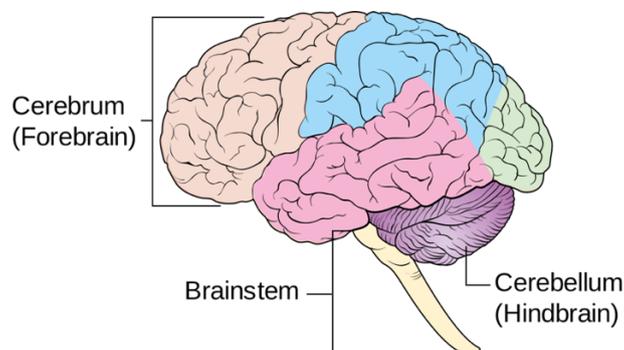


Figura 2. Estructura del encéfalo, donde se pueden distinguir sus tres componentes principales: cerebro, cerebelo y tronco del encéfalo. Además, se pueden observar los distintos lóbulos que componen el cerebro: lóbulo frontal (en color salmón); lóbulo parietal (en color azul); lóbulo temporal (en color rosa); y lóbulo occipital (en color verde). (Scott et al., s.f.)

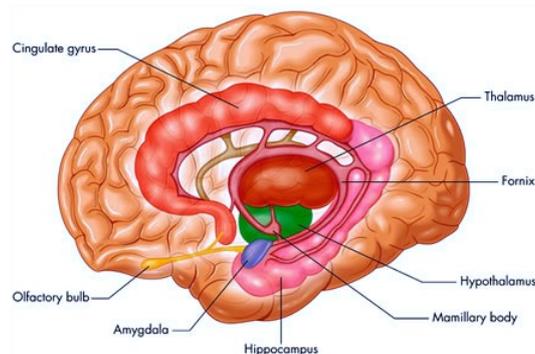


Figura 3. Sistema límbico y las distintas estructuras que lo componen (Neurones.co.uk and Human Physiology Academy, 2017)

2.2 El trastorno del espectro autista (ASD)

2.2.1 Descripción del trastorno

El trastorno del espectro autista o ASD (*Autism Spectrum Disorder*) es un trastorno del desarrollo de tipo neurológico que se caracteriza por déficits en la comunicación e interacción social, así como por intereses y comportamientos acotados y repetitivos (Frith et al., 2005). Actualmente, y de acuerdo al DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), elaborado por la American Psychiatric Association, el ASD incluye tres trastornos:

- Autismo
- Síndrome de Asperger
- Trastorno generalizado del desarrollo no especificado (PDD-NOS, por sus siglas en inglés)

En adelante, para referirnos a los pacientes afectados por el ASD utilizaremos la palabra 'autista', aún conociendo las distintas sub-variantes que se pueden encontrar dentro del trastorno, dado que es el término mayoritariamente utilizado en la clínica.

De acuerdo a la propia definición del trastorno, existen dos grandes patrones de comportamiento en el ASD:

1. Déficits en la interacción social y la comunicación.

Los autistas evitan el contacto visual, encuentran dificultades para expresar sus emociones, responden de manera lenta a los estímulos externos que reciben y se muestran incapaces de comprender los puntos de vista ajenos. También pueden tener dificultades para interpretar el lenguaje, así como para expresarse, recurriendo constantemente a la repetición de las frases que escuchan.

2. Intereses, actividades y comportamientos repetitivos

Los autistas centran sus intereses en un grupo muy reducido de elementos, a los que prestan una extraordinaria atención. Además, se caracterizan por tener patrones de comportamiento muy definidos, normalmente llevando a cabo acciones repetitivas. Algunos de los movimientos repetitivos más característicos de los autistas son el balanceo del cuerpo, el zarandeo de la cabeza o el aleteo de las manos. Suelen ser individuos con una rutina muy definida, y que muestran una sensibilidad exacerbada ante cambios en la misma.

En la actualidad, no existen pruebas diagnósticas objetivas que determinen si una persona padece autismo o no, sino que se confía en la opinión de expertos experimentados en la materia. No obstante, resulta crucial para la evolución del paciente que el diagnóstico se realice de forma lo más precoz posible (entre 1 y 3 años de edad), dado que los únicos tratamientos existentes se focalizan en llevar a cabo terapias con especialistas que contribuyan a mejorar la interacción del niño con su entorno, además de medicación complementaria para disminuir el nerviosismo y la agresividad.

Se desconocen cuáles son las causas exactas que provocan el ASD, aunque se sabe que el autismo se trata de uno de los trastornos del desarrollo de tipo neurológico con un mayor componente de heredabilidad, dado que la probabilidad de padecer autismo si un hermano ya lo padece es 50 veces mayor que en la población normal, y en caso de los hermanos gemelos, dicha probabilidad se dispara

hasta el 60-90% (Frith et al., 2005). Además, otros factores de riesgo, dado que han sido identificados más frecuentemente en niños con autismo que en pacientes control, son la diabetes gestacional materna o que la edad de los padres en el momento del nacimiento sea superior a 35 años (Gardener et al., 2011).

Con respecto a la prevalencia del trastorno, los datos son muy diversos, pero en general, los estudios muestran un incremento en la prevalencia del autismo desde que se describió por primera vez a mediados del siglo XX hasta la actualidad. En la Figura 4 se pueden observar los datos de prevalencia en 29 estudios a lo largo de este período de tiempo. Efectivamente, se constata un aumento en el ratio de casos diagnosticados, a pesar de que se desconoce si dicho aumento es debido a un verdadero incremento de los casos, o a los avances en la metodología diagnóstica (Fombonne et al., 1999).

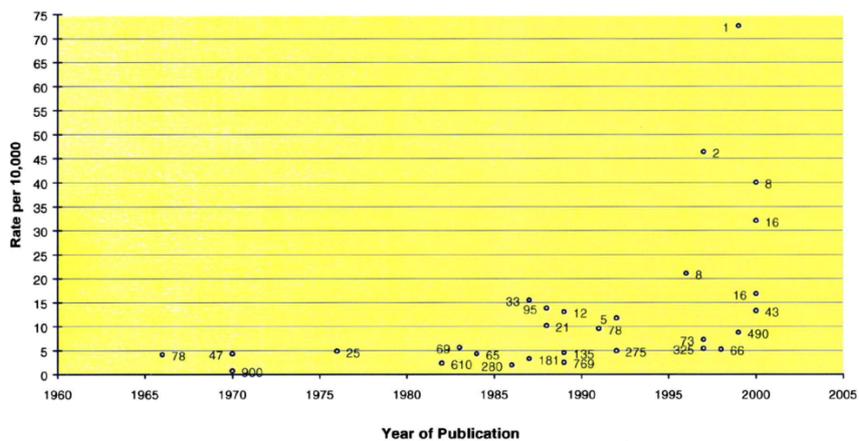


Figura 4. Prevalencia del autismo en 29 estudios desde la década de 1960 hasta los 2000. Los números al lado de cada caso indican la población del estudio, en miles. Se percibe un claro incremento en el ratio de casos por cada 10.000 individuos estudiados conforme la fecha del estudio se acerca más a la actualidad (Fombonne et al., 1999).

2.2.2 Bases neurológicas del ASD: el estado del arte

Esclarecer cuáles son las bases neurológicas del autismo es un reto de gran relevancia para comprender el comportamiento de los pacientes con ASD y para intentar desarrollar terapias específicas que actúen contribuyendo al funcionamiento normal de las áreas afectadas.

Algunos de los síntomas manifestados por los pacientes con ASD sugieren alteraciones en determinadas zonas del cerebro. Por ejemplo, las dificultades a la hora de interpretar el lenguaje o de utilizar las palabras se podrían relacionar a priori con defectos en las áreas de Broca y Wernicke, mientras que las dificultades para gestionar emociones como el miedo o la ira podrían indicar alteraciones en el sistema límbico.

Son cada vez más los estudios que tratan de esclarecer las diferencias neurológicas existentes entre los pacientes con ASD y los sujetos carentes del trastorno, denominados sujetos control. Así, se han encontrado alteraciones en la conectividad cerebral entre determinadas regiones, que son consistentes con las alteraciones a nivel cognitivo que se pueden observar en los sujetos autistas.

Uno de los sistemas que parece mostrar una disfuncionalidad en el caso de los pacientes con ASD es el **sistema de neuronas espejo**. Los pacientes con autismo se caracterizan por no poseer lo que se conoce como la 'Teoría de la Mente'. La Teoría de la Mente es la capacidad cognitiva que nos permite identificar y comprender los estados de ánimo, sentimientos y puntos de vista de las otras personas; dicha habilidad cognitiva reside en el sistema de neuronas espejo.

El profesor Simon Baron-Cohen, de la University of Cambridge, fue quien describió esta incapacidad de los pacientes autistas para atribuir estados mentales al resto de individuos como '*mind-blindness*', que podría traducirse como 'ceguera mental'. Este desorden cognitivo les impediría entender o predecir el comportamiento, pensamiento o creencias de otras personas. Para medir esta capacidad, Baron-Cohen y su equipo idearon el test de Sally-Anne, que se describe brevemente a continuación: Sally posee una cesta y una canica, y Anne posee una caja. Sally introduce la canica en su cesta y sale de la habitación. Anne toma la canica, y la mete en su caja. Cuando se le pregunta al niño dónde irá a buscar Sally su canica cuando regrese a la habitación, si este padece esta ceguera mental o '*mind-blindness*', característica del autismo, dirá que Sally buscará su canica en la caja de Anne. Esto muestra una incapacidad para comprender el estado mental de otros (no son capaces de comprender que, si Sally no ha visto cómo Anne movía la canica, no tiene por qué saber que la canica ya no está en su sitio). Son las neuronas espejo las que nos permiten abstraernos de nuestro pensamiento y conocimiento, y pensar como lo haría el otro individuo, para saber que Sally volverá a buscar la canica en su cesta (Baron-Cohen et al., 1985).

Para medir el funcionamiento del sistema de neuronas espejo, se evalúa, mediante un electroencefalograma, la supresión de las oscilaciones en la frecuencia *mu* (8-13 Hz). Los individuos no patológicos reaccionan a la observación de acciones llevadas a cabo por ellos mismos con la supresión de este ritmo *mu*, y de la misma forma ante la observación de acciones llevadas a cabo por otro sujeto. Por el contrario, los pacientes con ASD exhiben supresión del ritmo *mu* ante la observación de acciones propias, pero en cambio no lo hacen cuando se observan acciones realizadas por otro individuo. Esto refuerza la hipótesis de que el sistema de neuronas espejo es disfuncional en el caso de los pacientes autistas (Oberman et al., 2005).

En el ser humano, el sistema de neuronas espejo y, en general, las regiones cerebrales involucradas en la imitación, se encuentran fundamentalmente en áreas de los lóbulos frontal y parietal (Figura 5): en el caso del lóbulo frontal, en el córtex premotor y el área motora suplementaria; y en el caso del lóbulo parietal, en el córtex sensorial primario y el córtex parietal inferior y superior (Molenberghs et al., 2009).

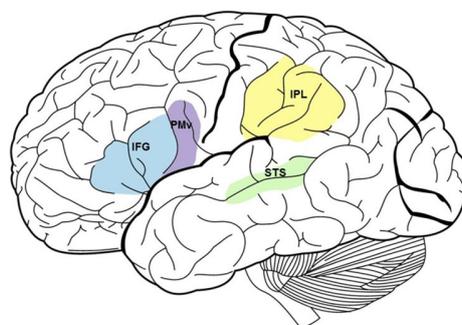


Figura 5. Sistema de neuronas espejo. [IFG = inferior frontal gyrus; PMv = ventral premotor area; IPL = inferior parietal lobule; STS = superior temporal sulcus] (Werner et al., 2012)

Otro de los circuitos cerebrales que aparentemente también se ve afectado en los pacientes con ASD es el **sistema límbico**, que media en el procesamiento cognitivo y afectivo (RajMohan et al., 2007). Uno de los patrones de comportamiento característicos del autismo es el déficit en la interacción social y la comunicación. Diversos estudios han identificado alteraciones en estructuras cerebrales tales como la amígdala o el hipocampo (Figura 6), integrantes del sistema límbico, en el caso de individuos con ASD; concretamente, se ha observado que en dichas estructuras las neuronas aparecen con un nivel de empaquetamiento mayor (las neuronas ocupan una fracción mayor del espacio disponible), y además siendo estas de menor tamaño que en el caso de los sujetos control (Edelson, 2004).

La amígdala es una estructura cerebral, que forma parte del sistema límbico y que se encuentra en el lóbulo temporal. Su función principal es la gestión de las emociones, y la formación de memoria emocional, vinculando el recuerdo de lo vivido con la emoción experimentada en ese instante (por ejemplo, formación de recuerdos asociados al miedo). La amígdala desempeña un papel fundamental en la cognición social, dado que participa en el reconocimiento de las expresiones faciales, y permite la comprensión de las emociones propias y ajenas (Ruggieri, 2014). Una disfunción de la amígdala repercutirá de manera negativa en las habilidades sociales del individuo, resultando en dificultades para comunicarse e interactuar con sus semejantes.

Con respecto al hipocampo, se trata de otra estructura del sistema límbico, relacionado fundamentalmente con la memoria. Se trata de una estructura clave para el desarrollo normal de los niños, ya que interviene en funciones tan complejas y necesarias como la sintaxis y semántica del lenguaje, la creatividad, la integración de las emociones con el aprendizaje y las experiencias, y la construcción de un contexto con significado (DeLong, 1992). A pesar de que son funciones que no necesariamente son llevadas a cabo en el hipocampo, este es fundamental para la modificación y almacenamiento del conocimiento aportado por las mismas. En caso de una disfunción del hipocampo, esta resultará en una incapacidad para llevar a cabo todas estas funciones de manera normal.

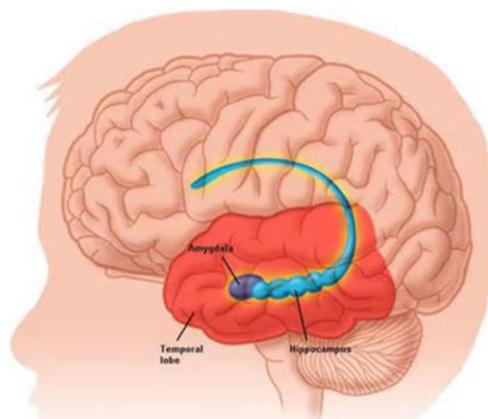


Figura 6. Hipocampo (en azul) y amígdala (en morado), estructuras del sistema límbico que muestran disfuncionalidades en pacientes con ASD (Speak For Yourself AAC, 2014)

Otras estructuras como los ganglios basales (Figura 7) y el cerebelo también se ven afectados en pacientes con ASD, resultando en alteraciones de tipo motor: anomalías en la postura de cabeza y/o tronco, descoordinación e imprecisión en los movimientos, y movimientos repetitivos, entre otros

(Rinehart et al., 2006). Otros trastornos caracterizados por alteraciones del movimiento similares a las observadas en autismo (movimientos repetitivos y estereotipados), tales como el síndrome de Tourette o el TOC, han mostrado también alteraciones estructurales a nivel de los ganglios basales, y más concretamente, en el núcleo caudado, que muestra un volumen significativamente incrementado en el caso de los sujetos autistas que en el caso de los controles (Sears et al., 1999).

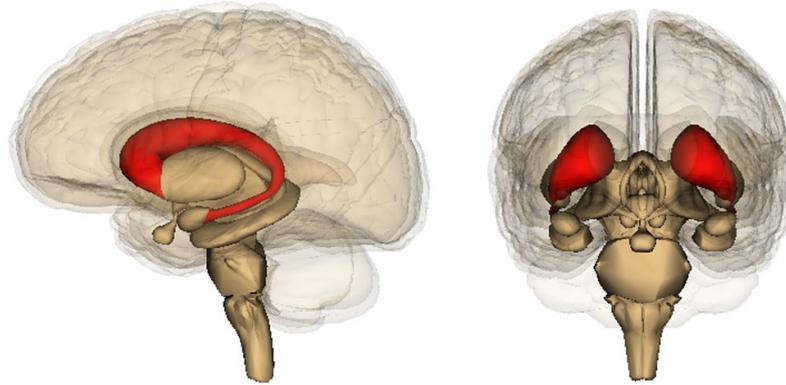


Figura 7. Ganglios basales en corte sagital (a la izquierda) y coronal (a la derecha). Dichas estructuras están relacionadas fundamentalmente con funciones motoras, y su disfunción puede conducir a trastornos hipercinéticos o hipocinéticos. Diversos estudios muestran alteraciones en la conectividad funcional entre esta área y el cerebelo en el caso de trastornos tales como el ASD (Duke University, 2017), que generalmente resultan en trastornos de tipo hipercinético (movimientos bruscos y repetitivos, en ocasiones autolesivos).

A lo largo de este trabajo se van a estudiar las diferencias neurológicas entre los sujetos autistas con respecto a los sujetos controles, desde el punto de vista de la conectividad cerebral a nivel funcional, y se van a examinar los resultados para establecer si estos concuerdan con los obtenidos en los diversos estudios examinados en este apartado, que muestran diferencias significativas a nivel cerebral entre autistas y controles tanto en el sistema de neuronas espejo, como en el sistema límbico, los ganglios basales, y el cerebelo. Además, en caso de que los resultados arrojen información acerca de otras áreas que también exhiben diferencias significativas en la conectividad funcional, se intentará dotar a los mismos de un significado biológico que permita interpretarlos y extraer conclusiones a partir de los mismos.

2.3 La resonancia magnética

La imagen por resonancia magnética es una técnica utilizada en radiología para adquirir imágenes tanto anatómicas como fisiológicas del organismo. Su fundamento físico es la **resonancia magnética nuclear**.

Este fenómeno se basa en la capacidad de los núcleos, representados por un vector de espín, de ser excitados por un campo magnético muy potente (en clínica, habitualmente de entre 1.5 y 3 T), lo que les hace pasar de un estado de mínima energía a un estado de máxima energía, y de volver después al primer estado liberando la energía absorbida, lo que se conoce como 'resonancia'. A partir del estudio de la relajación de los núcleos en cada vóxel, característica de cada sustancia, se obtiene la imagen por resonancia magnética.

En el organismo, normalmente los núcleos que se van a excitar son los correspondientes al protón hidrógeno. Estos protones se van a encontrar, sobre todo, en el agua y la grasa (el hueso no va a dar señal en resonancia magnética, dado que el calcio no entra en resonancia por no tener número másico y/o atómico impar, característica imprescindible para que el vector de espín no sea nulo).

2.3.1 Imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI)

Las imágenes de resonancia magnética funcional se basan en la detección del aumento del flujo sanguíneo local que acompaña a un incremento en la actividad neurológica. Estos cambios en el flujo sanguíneo van a ser representados por la señal BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*). En las imágenes de fMRI, además de las tradicionales tres dimensiones (x, y, z) referentes al espacio, se incorpora una cuarta dimensión, que es el tiempo (se pretenden medir variaciones en el tiempo).

La captación de la señal BOLD se basa en la heterogeneidad existente entre las propiedades magnéticas del medio intravascular y el medio extravascular. El espacio intravascular es un medio paramagnético, dado que contiene fundamentalmente desoxi-hemoglobina (desoxi-Hb), que es una sustancia paramagnética. Por contra, el medio extravascular es diamagnético, dado que contiene oxihemoglobina (oxi-Hb). Cuando aumenta la actividad cerebral en una región del cerebro, aumenta la demanda de flujo sanguíneo en dicha región, lo que provoca que la llegada masiva de oxi-Hb al medio intravascular. No obstante, a pesar del consumo de oxígeno que acompaña a la actividad cerebral, no toda la oxi-Hb va a ser consumida, por lo que va a quedar un remanente de oxi-Hb suficiente para cambiar la magnetización del medio intravascular, que va a pasar de ser paramagnético, como lo era cuando predominaba la desoxi-Hb, a diamagnético, dada la predominancia de la oxi-Hb. Esto resulta en una homogeneidad entre los medios intravascular y extravascular, dado que ahora ambos serán diamagnéticos (Figura 8).

Esta homogeneidad va a provocar un aumento de la señal en T2* (señal que muestra cómo se pierde la proyección del vector de magnetización sobre el plano transversal, es decir, cómo los núcleos regresan a su estado de mínima energía), lo que se traduce en que los núcleos tardarán más en relajarse. Gracias a este contraste en la señal T2*, va a existir una variación de la señal que va a poder ser medida (Manjón, 2017).

Un incremento en la actividad neurológica no tiene necesariamente que venir dado por la realización de una actividad o la respuesta a un estímulo (*task-dependent* fMRI), sino que se ha observado que, en estado de reposo, existen fluctuaciones espontáneas de baja frecuencia de la señal BOLD que indican

la existencia de interacción entre distintas regiones cerebrales, y que se van a poder examinar utilizando *resting-state* fMRI (Fox et al., 2007).

Las imágenes de resonancia magnética funcional en reposo, o *resting-state* fMRI, proporcionan información acerca del estado 'por defecto' del cerebro, y van a permitir evaluar la conectividad funcional y sus posibles alteraciones en trastornos de tipo neurológico, tales como el autismo (DiMartino et al., 2014).

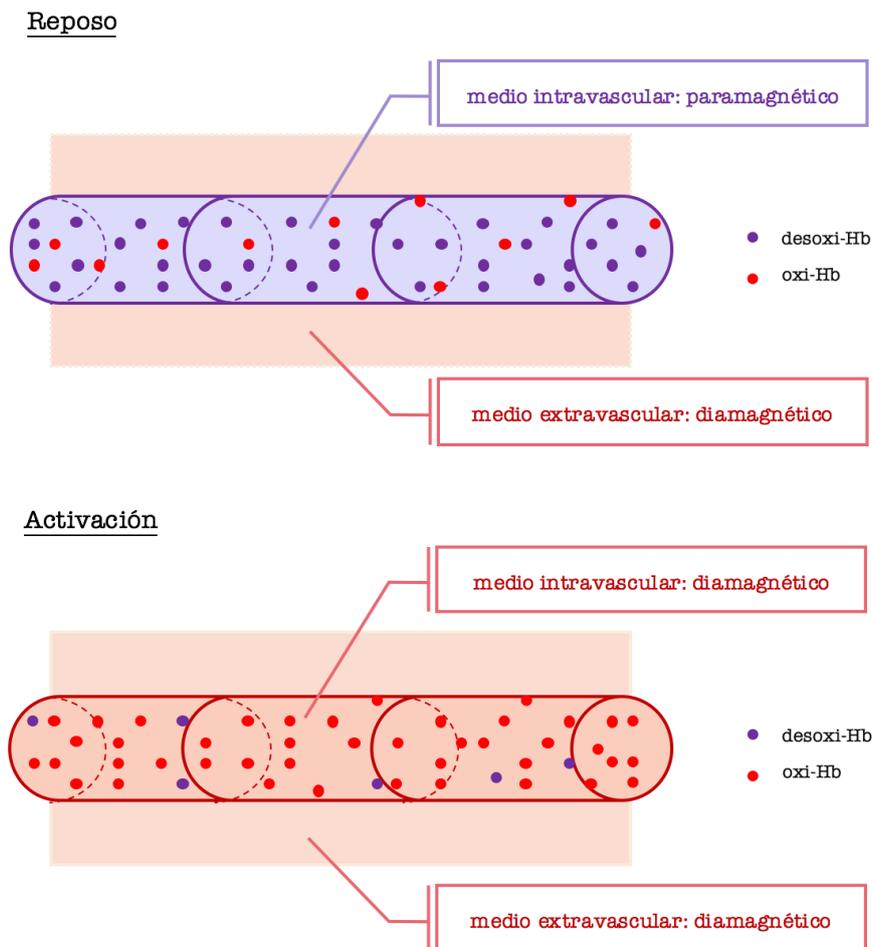


Figura 8. Efecto BOLD. En la imagen superior, se dispone de una simplificación del área vascular de una región cerebral en reposo. Como se puede observar, el interior del medio vascular es paramagnético, debido a la predominancia de la desoxi-Hb, mientras que el exterior es diamagnético, debido a la predominancia de la oxi-Hb. En la imagen inferior, se observa lo que ocurre cuando en dicha región cerebral se produce actividad. Esta actividad provoca un aumento en la demanda de flujo sanguíneo en la zona, por lo que se produce la llegada de oxi-Hb, que en parte va a ser consumida, aunque no en su totalidad. Esta oxi-Hb que permanece cambia la magnetización del medio, provocando una homogeneidad entre los dos medios, que ahora serán diamagnéticos.

2.4 Network science y teoría de grafos

En este proyecto, se ha decidido estudiar la conectividad cerebral desde el punto de vista de la ciencia de redes, más conocida por el término en inglés *network science*. Los modelos basados en redes, utilizando las bases de la teoría de grafos, representan sistemas complejos como un conjunto de nodos, conectados entre sí a través de enlaces (Figura 9). Dado que en este trabajo perseguimos estudiar la conectividad cerebral a **nivel macroscópico**, el cerebro puede ser modelado de forma sencilla pero efectiva como una red, considerando como **nodos** las distintas regiones resultantes de parcelar el cerebro (entendiendo la parcelación como la división del territorio cerebral en distintas regiones en base a criterios o bien estructurales o bien funcionales) y tomando como **enlaces** la propia conectividad cerebral (van den Heuvel et al., 2010).

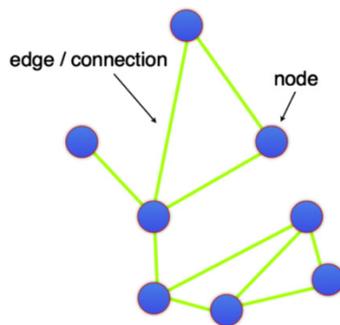


Figura 9. Representación de un grafo, formado por nodos y enlaces entre ellos (van den Heuvel et al., 2010).

Existen tres topologías básicas de redes: regular, *small-world* y aleatoria (Figura 10); la red del cerebro está organizada de acuerdo a una **topología *small-world* o de mundo pequeño**. Esta topología se caracteriza por presentar una elevada conectividad a nivel local, combinada con algunas conexiones de larga distancia de tal forma que todos los nodos de la red pueden conectarse entre sí con un número relativamente pequeño de saltos (número de conexiones que hay que visitar para ir de un nodo a otro) (Watts et al., 1998).

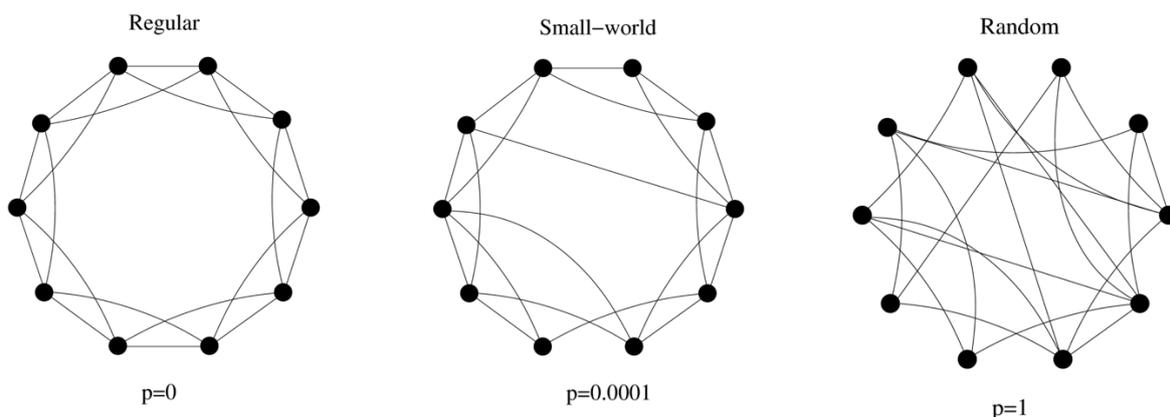


Figura 10. Grafos representativos de las tres topologías básicas de redes, ordenadas de menos a más aleatoriedad. La topología de mundo pequeño, aun siendo poco aleatoria, permite conectar atravesando un número muy reducido de enlaces cualquier par de nodos de la red, lo que aumenta enormemente su eficiencia (Watts et al., 1998).

Aunque el cerebro como conjunto puede ser modelado como una gran red, para el estudio de enfermedades de tipo psiquiátrico o neurológico, tales como el autismo, la esquizofrenia o el Alzheimer, resulta interesante la extracción de subredes cerebrales (grupos de regiones conectadas entre ellas y entre las cuales se puede apreciar una diferencia de conectividad significativa entre ambos grupos) en las cuales queden reflejados los patrones de conectividad característicos de dichas patologías.

En el presente trabajo, se ha utilizado el análisis de la correlación entre las señales BOLD extraídas a partir de imágenes de *resting-state* fMRI de las distintas regiones (nodos) cerebrales para extraer las distintas subredes. Estas subredes engloban grupos de enlaces que muestran una mayor o menor activación en el caso de los sujetos con autismo, y proporcionarán información acerca de las diferencias en la conectividad entre los cerebros de los sujetos con ASD y los sujetos control.

3. Materiales y Métodos

3.1 Obtención de los datos: base de datos de ABIDE

A lo largo de este proyecto se ha trabajado con neuroimágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo, o *resting-state* fMRI, para estudiar las diferencias en la conectividad funcional entre sujetos autistas y sujetos control.

Estas imágenes han sido obtenidas a partir de la base de datos de **ABIDE** (*Autism Brain Imaging Data Exchange*), una iniciativa de INDI (*International Neuroimaging Datasharing Initiative*) que ha creado un banco abierto de neuroimágenes que permitan estudiar el ASD, con la intención de contribuir al análisis y entendimiento del trastorno desde el punto de vista neurológico (Craddock et al., 2013).

ABIDE consta de una colección de imágenes de un total de 1112 individuos, de los cuales 539 son pacientes con ASD y 573 son sujetos control (*typical development*, TD) concordantes en edad, procedentes de 16 centros de imagen distintos. Para este trabajo, se ha escogido trabajar con el *dataset* de la **New York University**, ya que proporcionaban una cantidad adecuada de imágenes para realizar los análisis de conectividad pertinentes y extraer posibles conclusiones significativas. En este caso, se trata de 183 individuos, de los cuales 79 son autistas y 104 son controles.

La colección de datos descargada incluye imágenes estructurales, imágenes de *resting-state* fMRI, e información fenotípica de los sujetos. Además, la base de datos ofrece las imágenes ya preprocesadas siguiendo 4 *pipelines* distintos: CCS (*Computation Connectome System*), CPAC (*Configurable Pipeline for the Analysis of Connectomes*), DPARSF (*Data Processing Assistant for Resting-State fMRI*) y NIAK (*Neuroimaging Analysis Kit*). En este caso, la estrategia de preprocesado escogida ha sido CCS (Zuo et al., 2014).

A continuación, se van a describir de manera muy breve la estrategia de preprocesado desarrollada por (Zuo et al., 2014), indicando los pasos seguidos por el CCS para preprocesar las imágenes tanto estructurales como funcionales. Para el **preprocesado estructural**, en primer lugar se reduce el ruido con un filtro adaptativo Non-Local Means, a continuación se elimina el cráneo, se segmenta el cerebro en materia blanca (WM), materia gris (GM) y líquido cefalorraquídeo (CSF), y se normaliza la imagen estructural al espacio MNI (por las siglas en inglés de *Montreal Neurological Institute*). El espacio MNI es una representación estandarizada del cerebro humano realizada a partir de un conjunto de imágenes de resonancia magnética cerebral de 152 sujetos control. Este espacio de referencia ha sido aceptado como estándar internacional por el *International Consortium of Brain Mapping* (ICBM) con el nombre de ICBM152 (Chau et al., 2005).

El **preprocesado funcional** engloba los siguientes pasos. En primer lugar, se descartan los primeros 4 volúmenes de la fMRI, se eliminan los *spikes* y se corrige el movimiento. Después, se crea una máscara del cerebro para extraer la señal global, se normaliza la intensidad, y se registra la imagen funcional a la anatómica. Para segmentar la imagen funcional en WM, GM y CSF, se utiliza la segmentación que ya se tiene de la imagen anatómica. A continuación, para reducir el ruido producido por el latido del corazón y la respiración, se aplica **Global Signal Regression (GSR)** y se aplica un **Filtro Paso Banda (FPB) entre 0.01**

y 0.1 Hz. En este ancho de banda se localiza la mayor parte de las fluctuaciones espontáneas de interés de la señal BOLD en estado de reposo. Para finalizar, las imágenes funcionales se normalizan también al espacio MNI.

En la Figura 11 se puede observar el diagrama proporcionado por los desarrolladores del CCS que muestra los pasos seguidos en el preprocesado de las imágenes estructurales y funcionales.

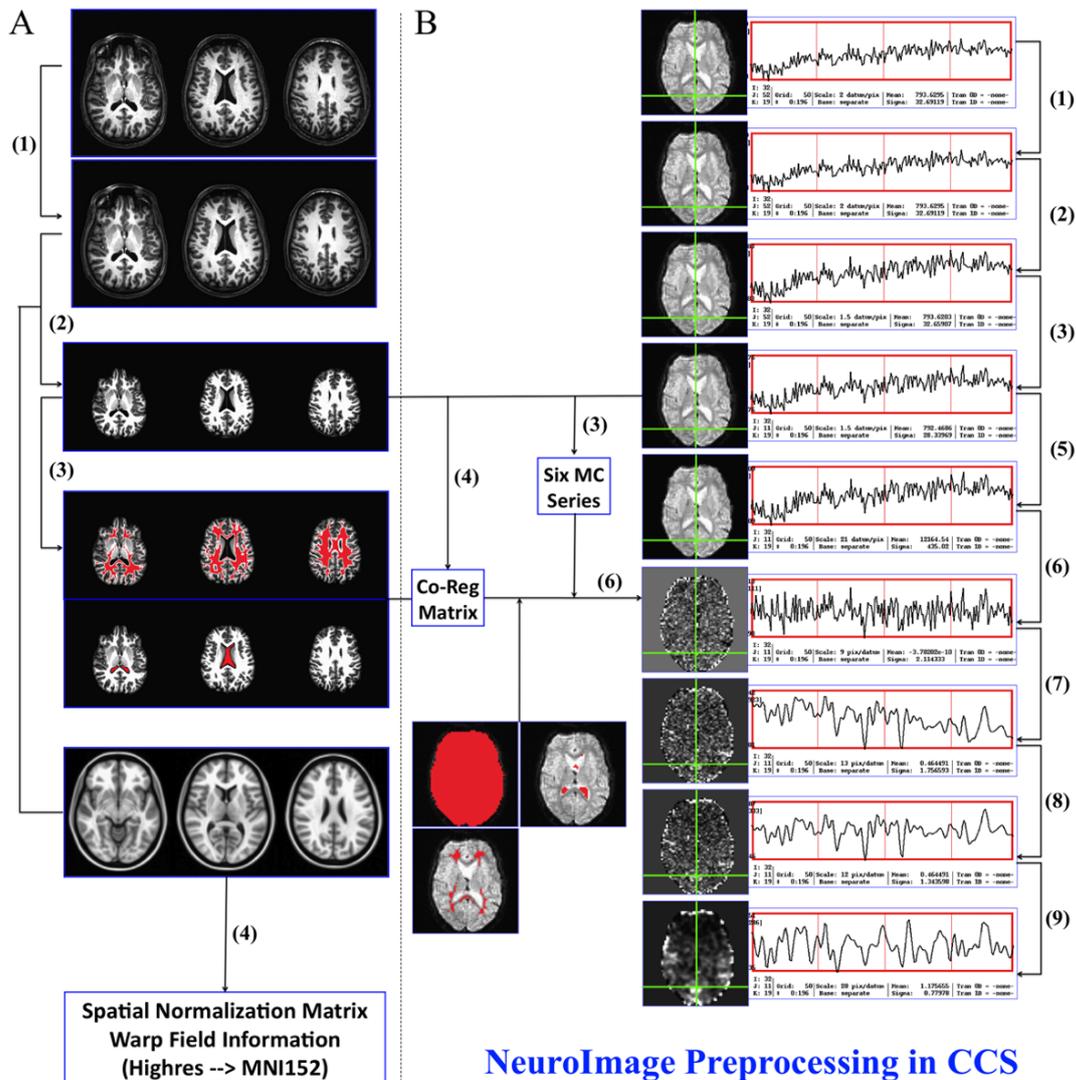


Figura 11. Pipeline de preprocesado seguido por el CCS (Connectome Computation System). A la izquierda, preprocesado estructural; a la derecha, preprocesado funcional (Zuo, 2014).

Los pasos del preprocesado funcional correspondientes a la regresión global de la señal (GSR) y el FPB son objeto de controversia debido a las posibles variaciones que inducen en los resultados. Por esto, ABIDE proporciona los datos preprocesados con y sin aplicar estos dos pasos, con todas las combinaciones posibles, es decir: con GSR y FPB, sin GSR ni FPB, con GSR y sin FPB, y sin GSR y con FPB.

En este trabajo se ha escogido trabajar con los datos en cuyo preprocesado ha sido aplicado tanto la regresión global de la señal como el filtrado paso banda (en ABIDE, **Filt_Global**). La regresión va a

contribuir a reducir el ruido fisiológico provocado por el ritmo cardíaco y el ritmo respiratorio que puede ocultar la conectividad real, especialmente cerca de los grandes vasos. Por su parte, el filtro paso banda va a permitir trabajar únicamente con aquellas frecuencias conteniendo la mayor parte de las fluctuaciones espontáneas de la señal BOLD (Zuo et al., 2014).

No obstante, debemos tener en cuenta los efectos que estos pasos de preprocesado, y en especial, la regresión de la señal o GSR, van a tener sobre los resultados. **La GSR induce la aparición de correlaciones negativas** que resultan difícilmente interpretables, dado que todavía no se conocen en profundidad los mecanismos que rigen las fluctuaciones de baja frecuencia de la señal BOLD y su relación con la actividad neurológica asociada (Murphy et al., 2009). Por este motivo, los resultados obtenidos se deben interpretar con cautela.

La base de datos de ABIDE proporciona además diversas parcelaciones cerebrales, o divisiones del cerebro en diferentes regiones basadas en criterios anatómicos y/o funcionales, para cada una de las cuales se ha extraído la señal temporal correspondiente a todas las regiones de interés (ROIs), a partir de las imágenes funcionales ya preprocesadas. Además de proporcionar la señal, la base de datos proporciona también las coordenadas y etiquetas correspondientes a cada una de las regiones del atlas, de forma que el usuario pueda utilizarlas para el posterior análisis y representación de los resultados. En este caso, se ha escogido trabajar con el atlas AAL (*Automated Anatomical Labeling*). Este atlas se basa en una parcelación estructural del encéfalo, y consta de 116 regiones, que aparecen detalladas en la Tabla 1 del anexo. En la Figura 12 se puede observar la segmentación del cerebro en el atlas AAL.

En este atlas se incluyen regiones correspondientes a los cuatro lóbulos principales del cerebro (frontal, parietal, temporal y occipital), así como a regiones subcorticales tales como la ínsula y el giro cingulado o los ganglios basales, y al cerebelo.

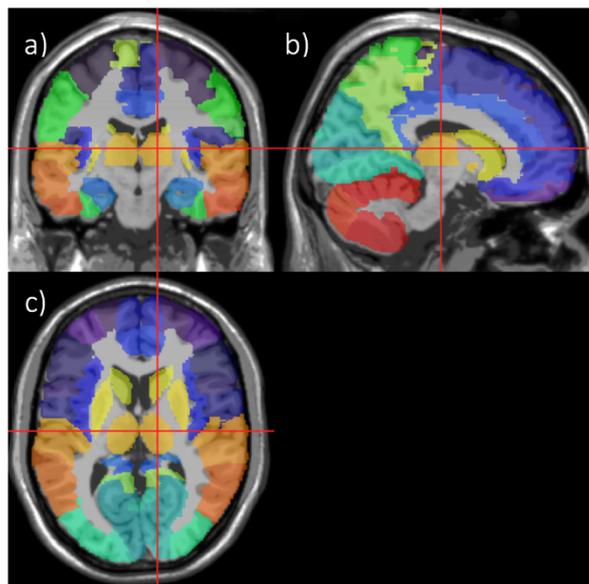


Figura 12. Vista de algunas de las ROIs incluidas en el atlas cerebral AAL: a) corte coronal b) corte sagital c) corte axial (Cuban Neuroscience Center, 2006).

Así pues, para el presente trabajo se dispone de imágenes de resonancia magnética funcional correspondientes a 183 sujetos, de los cuales 79 son pacientes con ASD y 105 son sujetos control. Estas imágenes han sido preprocesadas de acuerdo a la estrategia CCS con filtrado paso banda y GSR, y parceladas en base al atlas AAL, que divide el cerebro en 116 regiones en base a criterios anatómicos.

3.2 Construcción de las matrices de conectividad

El entorno de desarrollo escogido para el estudio de la conectividad ha sido MATLAB® 2015a, de The MathWorks, Inc. (Natick, Massachusetts, Estados Unidos). Diversas *toolbox* han sido utilizadas para la construcción y análisis de las redes y para su posterior visualización.

Para poder realizar los análisis pertinentes, en primer lugar se han extraído las matrices de conectividad. Las matrices de conectividad son una serie de matrices cuadradas que reflejan la conectividad funcional entre cada par de nodos o regiones cerebrales, para cada uno de los individuos. En este caso, se dispone de 183 sujetos, y dado que se construye una matriz de conectividad para cada uno de ellos, en total tendremos 183 matrices concatenadas en la dimensión z, de las cuales 79 pertenecerán a sujetos autistas y 104 a sujetos control.

Para extraer la conectividad funcional entre dos regiones cerebrales, se ha evaluado la **correlación entre la señal BOLD de dichas dos regiones**. Se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson, que mide la relación lineal entre dos variables. Dicho coeficiente va a tomar valores en el intervalo $[-1,1]$, indicando el signo el sentido de la relación: si el coeficiente toma valores positivos, la dependencia entre las dos variables seguirá una relación directa, es decir, conforme una aumenta, lo hace la otra también; si el coeficiente, por el contrario, toma valores negativos, la dependencia entre las dos variables seguirá relación inversa, es decir, conforme una de ellas aumenta, la otra disminuirá. Tras extraer los valores de la correlación para cada par de regiones cerebrales y para cada uno de los sujetos, dichos valores han sido normalizados a valores z-Fisher. Por tanto, la conectividad va a venir cuantificada por la transformación a valores z-Fisher de los coeficientes de correlación (Yan et al., 2013).

En la Figura 13 se pueden observar las matrices de conectividad media para cada uno de los grupos del estudio (pacientes con ASD y pacientes control). En los ejes vertical y horizontal se encuentran las 116 regiones que conforman la parcelación AAL, representando cada punto (A,B) de la matriz el valor de la conectividad entre la región A y la región B del cerebro.

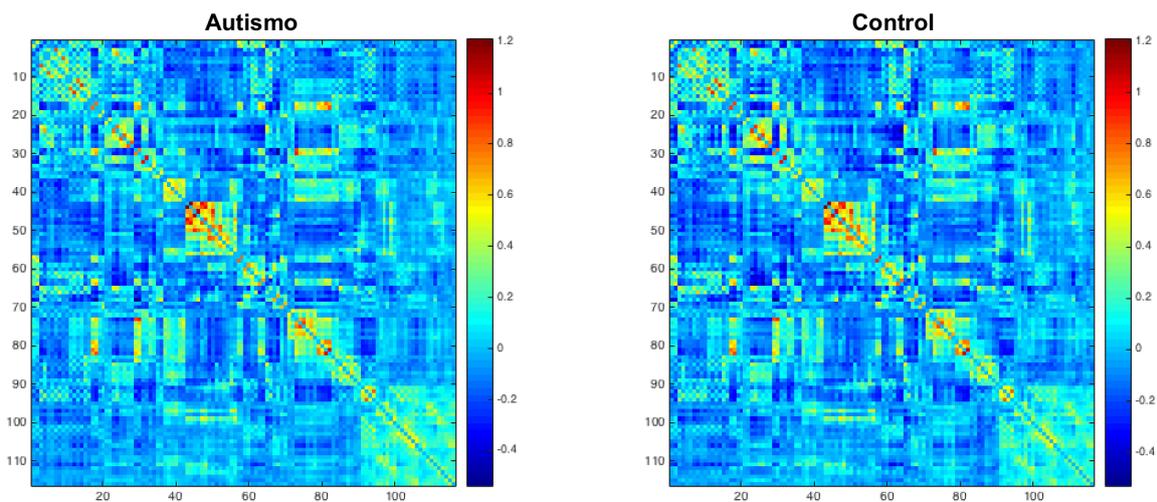


Figura 13. Matrices de conectividad media para los grupos autista (a la izquierda) y control (a la derecha). La conectividad viene representada por el coeficiente de correlación, que ha sido transformado a valores z-Fisher, codificados en el lateral por una barra de colores que representa las correlaciones más fuertes (más positivas) en colores cálidos, mientras que las correlaciones negativas o anticorrelaciones vienen representadas por colores fríos.

El conjunto de matrices de conectividad de cada uno de los grupos va a ser utilizado como entrada a la *toolbox*, que va a evaluar a partir de las mismas las diferencias en la conectividad funcional entre ambos grupos (ASD y TD), y a determinar si existen subredes en las cuales dichas diferencias inter-grupo son estadísticamente significativas

3.3 Obtención y análisis de las redes: NBS Toolbox

Para la extracción de las subredes significativas (agrupaciones topológicas de nodos o regiones interconectadas mediante enlaces cuya conectividad difiere significativamente entre ambos grupos) se ha utilizado la *toolbox* 'Network Based Statistic Toolbox version 1.2' (NBS Toolbox v1.2). Esta *toolbox* se ha diseñado específicamente para testear hipótesis sobre el conectoma, que se define como el mapa de todas las conexiones neurales que se dan en el cerebro, y buscar diferencias en la conectividad o bien inter-grupo, o bien asociadas a un determinado efecto experimental (Zalesky et al., 2010).

La NBS Toolbox puede ser usada a través de una interfaz gráfica (Figura 14) o mediante la modificación y ejecución de un *script* proporcionado por los desarrolladores. En este caso, generalmente se ha trabajado a partir del *script*, ya que proporcionaba mayor flexibilidad para los diversos experimentos que se deseaba realizar; no obstante, y en especial en las fases iniciales del proyecto, por comodidad se utilizó también la interfaz gráfica.

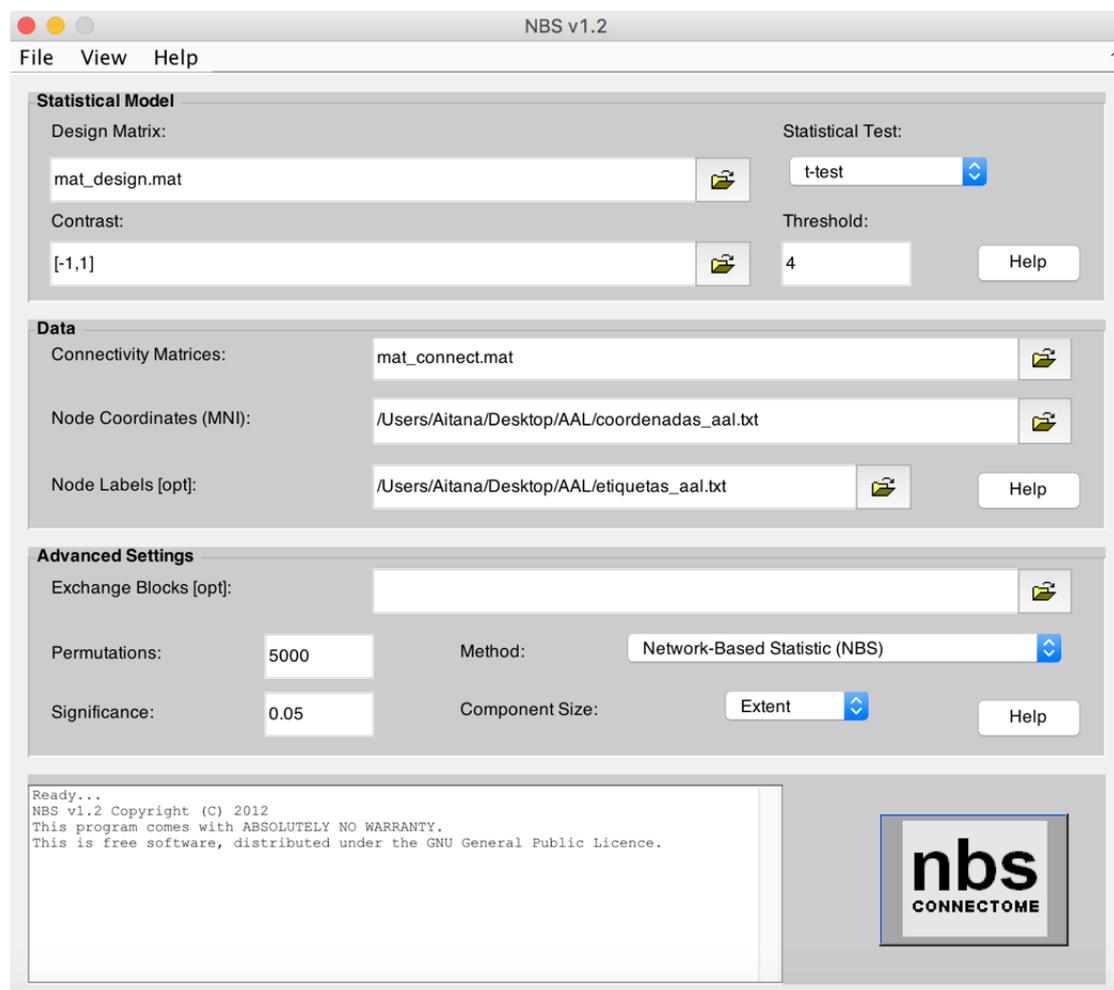


Figura 14. Interfaz gráfica de la NBS Toolbox. La ventana se divide en tres secciones principales (Statistical Model, Data y Advanced Settings), en cada una de las cuales se van a introducir distintos datos de entrada. De entre ellos, cabe destacar la matriz de diseño y las matrices de conectividad, que en este caso se han tenido que construir mediante diversas funciones de Matlab antes de comenzar los análisis.

3.3.1 El método *Network Based Statistic* (NBS)

Para comprender el funcionamiento de la *toolbox*, se procede a explicar, de forma breve, el proceso de análisis que el método NBS realiza sobre los datos que se le han proporcionado, en base a la información proporcionada por el *Reference Manual for NBS Connectome* elaborado por (Zalesky et al., 2010).

En primer lugar, se testea la hipótesis en cada una de las conexiones (*mass univariate testing*), y se extrae un valor asociado a dicho test, que refleja la evidencia a favor de la hipótesis nula. Este valor se va a comparar con el umbral que se ha fijado (en este trabajo se han realizado experimentos con umbral 3.5, aunque también se han probado umbrales menores y mayores para testear el efecto del umbral). Las conexiones que superen el umbral serán las que, a priori, se considerarán susceptibles de mostrar una conectividad incrementada en el grupo que se está testeando.

A continuación, dentro de este conjunto de conexiones que superan el umbral se identificarán **clusters topológicos** (no se buscan regiones agrupadas en un espacio geométrico, sino que se pretenden localizar aquellas regiones que estén topológicamente conectadas). Es importante destacar que estos *clusters*, también llamados componentes o subredes, son estructuras que **exhiben una diferencia en la conectividad a nivel de conjunto**, es decir, no se evalúa las diferencias en cada uno de los enlaces individualmente.

Finalmente, se computa un p-valor (corregido para evitar el problema de las comparaciones múltiples) para cada uno de estos *clusters*, mediante el cual se podrá determinar si, efectivamente, las regiones pertenecientes a dicho *cluster* forman una subred en la que la conectividad es significativamente distinta entre ambos grupos. Para calcular el p-valor, se aplica un test de permutación donde los sujetos de ambos grupos se van intercambiando de forma aleatoria. De este modo, para cada una de las permutaciones, se realizan los pasos especificados con anterioridad: se extrae un valor de test para cada conexión y se compara con el umbral; se extrae el set de conexiones que superan el umbral, y se buscan en él *clusters* topológicos. En cada permutación se almacenará el tamaño del componente más grande, lo que permite construir una distribución del tamaño del componente más grande en cada una de las iteraciones. Finalmente, y a partir de esta distribución, se calculará el p-valor asociado a un componente de un determinado tamaño como la proporción de permutaciones para las cuales el componente de mayor tamaño es igual o más grande que el tamaño del componente que se está estudiando. Si el p-valor obtenido es menor al fijado como umbral (p-val=0.05), se considerará que la diferencia de conectividad entre ambos grupos en dicha subred sí es significativa.

La *Toolbox* proporcionará como salida una variable global, denominada '**nbs**', a partir de la cual se han extraído, mediante diversos scripts, las subredes donde se aprecian diferencias de conectividad significativas, así como las regiones que se ven involucradas en las mismas y las conexiones existentes entre ellas (almacenado en las matrices de adyacencia).

3.3.2 Estructura de la *toolbox* y parámetros de entrada

Como se puede observar en la Figura 14 (ver arriba), la *toolbox* se estructura en base a tres secciones principales:

1. **Especificación del modelo estadístico:** el modelo estadístico se debe especificar en base al modelo lineal general (GLM), normalmente representado como $Y = XB + U$. Generalmente, esta especificación del modelo vendrá dada a través de la matriz de diseño y el vector de contraste.

La **matriz de diseño** es una matriz de unos y ceros en la que las columnas van a representar las variables independientes (en este caso, autismo o control), y cada fila va a representar a un sujeto. En este estudio, por tanto, la matriz de diseño va a ser de tamaño (183x2). Mediante esta matriz, podremos especificar a cuál de los dos grupos pertenece cada uno de los sujetos analizados.

El **vector de contraste**, por su parte, permite especificar la hipótesis que se desea testear, es decir: si se pretenden extraer las subredes donde la conectividad en los sujetos autistas es mayor que la conectividad en los sujetos control o, por el contrario, se desean extraer aquellas regiones donde los sujetos control exhiben una mayor conectividad que los autistas.

Además, en esta sección se debe especificar el tipo de **test estadístico** que se desea implementar. En este caso, se va a realizar un t-test.

Finalmente, en esta sección también se debe especificar el **umbral** a partir del cual las conexiones se van a considerar potenciales candidatas a rechazar la hipótesis nula que presupone que no hay diferencias significativas entre la conectividad de ambos grupos. Un umbral mayor va a equivaler a un umbral más restrictivo, ya que menos pares de regiones van a alcanzar ese valor en el test estadístico. Este umbral se conoce como umbral primario, o umbral de t-test.

2. **Datos:** en esta sección se introducen los datos sobre los que se va a realizar el análisis, en forma de **matrices de conectividad**. Como se ha expuesto con anterioridad, las matrices de conectividad almacenan la conectividad entre cada par de regiones del cerebro para cada uno de los sujetos, extraída a partir de la correlación entre la señal BOLD de dichas dos regiones.

Además, en esta sección cabe la opción de incorporar las **coordenadas** correspondientes a cada una de las regiones de la parcelación, así como sus correspondientes **etiquetas**, de forma que tras el análisis la *toolbox* proporcione una visualización de los resultados. En este caso, se ha decidido utilizar una *toolbox* adicional para la visualización de los resultados, dado que se ajustaba mejor a las necesidades que se perseguían.

3. **Ajustes avanzados:** aunque la *toolbox* proporciona una serie de parámetros por defecto que serían los recomendables, si se desea se pueden modificar según las necesidades de la experimentación.

De entre los ajustes que nos resultan interesantes de esta sección, se encuentra la opción de escoger qué **método** se desea aplicar para realizar las comparaciones: si el *Network Based Statistic* (NBS), o el *False Discovery Rate* (FDR). En este trabajo, se ha trabajado fundamentalmente con NBS, aunque se han realizado algunos experimentos con FDR que

permitan comparar las diferencias encontradas entre los resultados proporcionados por ambos métodos.

Además, también desde esta sección se puede modificar el número de **permutaciones**, que en este proyecto se ha dejado en su valor por defecto (5000 permutaciones) para los experimentos con NBS, mientras que se ha aumentado a 10.000 permutaciones en el caso de los experimentos con FDR, tal y como se recomienda en el manual de la *Toolbox*.

Con respecto al resto de parámetros, se han dejado en sus valores por defecto, es decir, la significancia a 0.05 y la forma de medir el tamaño de los componentes, en *Extent*. El medir el tamaño de los componentes de acuerdo a su grado o extensión nos va a permitir localizar áreas donde se detecta un efecto (en este caso, un incremento de la conectividad) que, aunque puede ser débil, comprende una gran cantidad de conexiones.

3.4 Visualización de las subredes obtenidas: *BrainNet Viewer*

A partir de los resultados obtenidos, se ha utilizado la *toolbox* para Matlab ***BrainNet Viewer*** (Xia et al., 2013) para generar las distintas visualizaciones y facilitar su posterior análisis. En la Figura 15 se puede observar la interfaz gráfica de la *toolbox*. Se trata de una herramienta de visualizado sencilla, dado que únicamente se le debe introducir un archivo con un mapa de la superficie del cerebro, otro con los nodos de la parcelación escogida, y finalmente un archivo donde estén almacenadas las conexiones que conforman la subred que se pretende representar (en este caso, las conexiones han sido almacenadas en las matrices de adyacencia). Además, la propia *toolbox* proporciona diversos mapas de superficie, así como los archivos con los nodos para una gran variedad de parcelaciones. El mapa seleccionado para la representación ha sido el ICBM152 *Brain Surface*, un mapa de la superficie cerebral sin suavizar, y se han resaltado los nodos correspondientes al cerebelo en un color distinto de forma que sean identificables, dado que el mapa no incluye esta superficie.

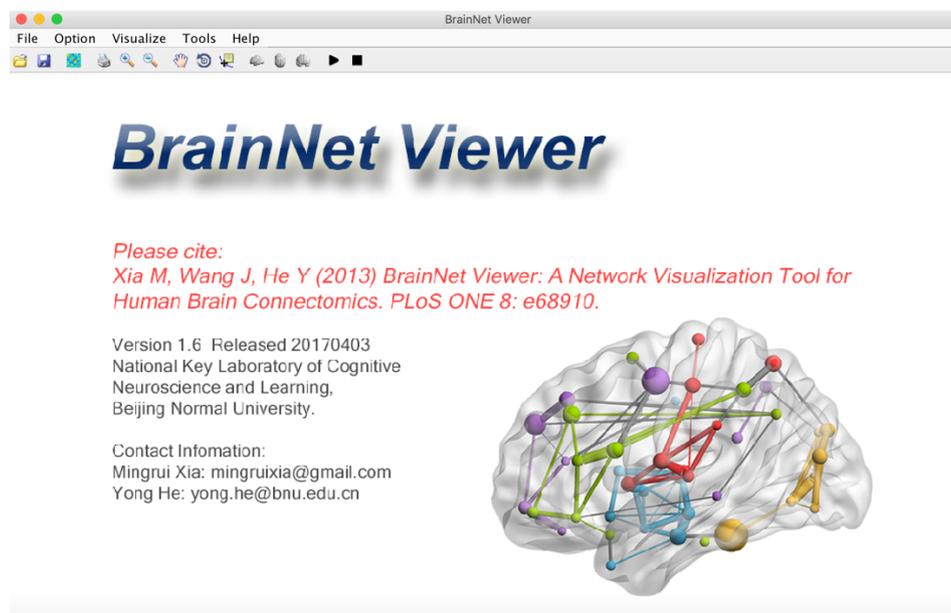


Figura 15. Vista principal del *BrainNet Viewer* (Xia et al., 2013)

En el archivo con los nodos, aparte de encontrar las coordenadas de los mismos, se puede especificar una columna para agrupar los nodos en base a diferentes criterios. En el presente trabajo, se ha decidido dividir los nodos en 8 categorías de interés clínico para el autismo: por una parte, los característicos cuatro lóbulos cerebrales (frontal, temporal, parietal y occipital), y por otra, cuatro estructuras situadas en estos lóbulos pero que, bajo nuestro criterio, merecen ser remarcadas por ser potenciales candidatas a exhibir diferencias en la conectividad entre ambos grupos, dada la relevancia de las funciones que regulan en un trastorno como el autista. Estas cuatro estructuras son el sistema de neuronas espejo, el sistema límbico, los ganglios basales y el cerebelo. A cada una de las ocho estructuras anteriores se le ha sido asignado un color de nodo, lo que permitirá detectar de manera sencilla con la visualización si dichas áreas están presentes o no en la subred que se está estudiando.

Una vez que se han introducido las entradas a la *toolbox*, aparece un panel que va a permitir modificar las opciones de visualización (Figura 16). Dicho panel permite realizar múltiples ajustes, como seleccionar qué vista del cerebro se desea obtener, especificar si se desea visualizar todos los nodos o únicamente aquellos que muestran conexiones, si se desea etiquetarlos o no, el mapa de colores que se quiere utilizar, etc.

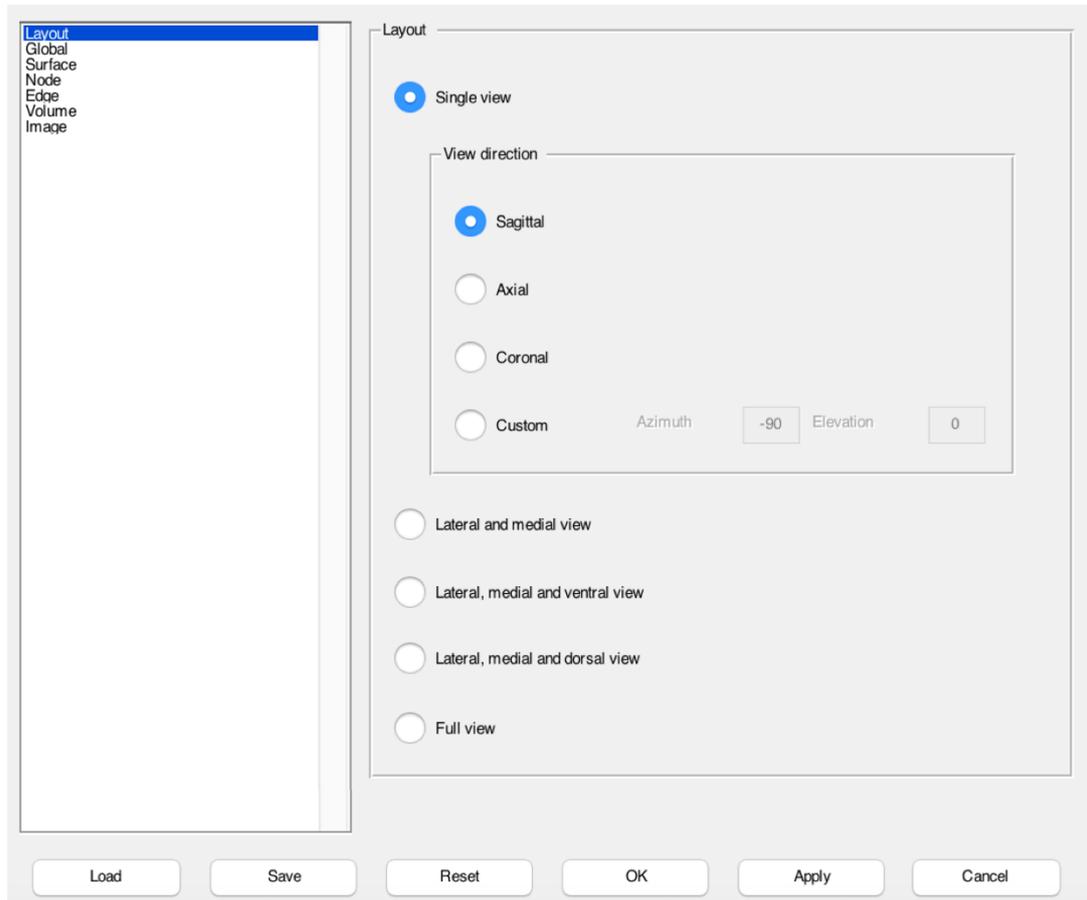


Figura 16. Panel de ajustes de visualización de BrainNet Viewer (Xia et al., 2013)

En este trabajo, se ha decidido visualizar cada subred en los cortes axial, sagital y coronal del cerebro. Además, a cada nodo se le ha asignado un color, dependiendo de la estructura cerebral a la que pertenece, según lo especificado en el archivo de nodos introducido como entrada.

A partir de las matrices de adyacencia, que proporcionan las regiones y conexiones que conforman cada una de las subredes significativas detectadas, y de las visualizaciones obtenidas mediante *BrainNet Viewer*, se ha procedido a la interpretación de los resultados, de forma que se pueda dotar a las subredes obtenidas de un significado clínico que arroje luz sobre las bases neurológicas del trastorno del espectro autista.

4. Resultados y discusión

4.1 Detección de subredes significativas con NBS

En primer lugar, se han extraído las subredes que muestran una diferencia significativa en la conectividad entre ambos grupos. Con el objetivo de determinar el sentido de dicha diferencia, se han testeado las dos condiciones posibles: la aparición de subredes que exhibiesen un incremento de la conectividad en el caso de los sujetos con ASD (hiperconectividad en autismo), y la aparición de subredes con mayor conectividad en el caso de los sujetos control (hipoconectividad en autismo).

En ambos casos, los experimentos han sido realizados utilizando la metodología NBS con un umbral primario o de t-test de 3.5, y 5000 permutaciones.

4.1.1 Áreas que muestran hiperconectividad en ASD

Se han encontrado tres subredes que muestran una conectividad significativamente incrementada en el caso de los sujetos autistas con respecto a los controles. Para cada una de ellas, se ha extraído un boxplot que compara la conectividad entre los sujetos autistas y los sujetos control (Figura 17). Asimismo, se han almacenado en tres tablas, disponibles en el anexo, las distintas conexiones que forman cada una de las subredes, así como las regiones que intervienen en cada una de dichas conexiones. Por simplificación, en este apartado los resultados de cada subred se detallarán con un gráfico que mostrará las áreas que aparecen interconectadas en cada una de ellas. Finalmente, mediante la *toolbox* BrainNet Viewer se ha obtenido una visualización de las subredes obtenidas.

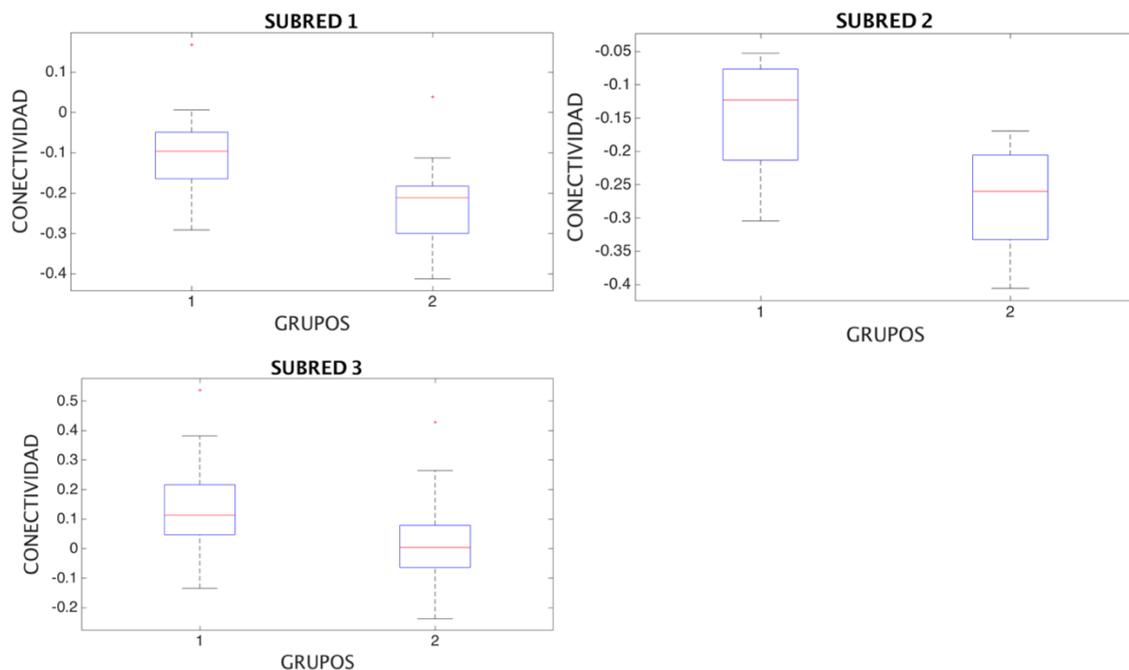


Figura 17. Diagramas Box and Whiskers de las tres subredes obtenidas. Para cada subred, se representa la conectividad del grupo 1 (sujetos con ASD) y la conectividad del grupo 2 (sujetos control).

En la Figura 17 se observan los boxplots correspondientes a cada una de las subredes extraídas. El grupo 1 se corresponde con los sujetos con ASD, mientras que el grupo 2 se corresponde con los sujetos control. Efectivamente, mediante estos diagramas se corrobora que en estas subredes, la conectividad en el caso de los sujetos autistas es significativamente mayor que la conectividad en el caso de los sujetos control.

En la Figura 18 se muestran las representaciones de las subredes para las cuales la conectividad es mayor en autismo que en el estado control, obtenidas mediante la *toolbox* BrainNet Viewer. Para cada subred, se dispone de las vistas coronal, axial y sagital del cerebro. Además, los nodos siguen una codificación de colores, de acuerdo a la leyenda incorporada en la parte inferior de la imagen.

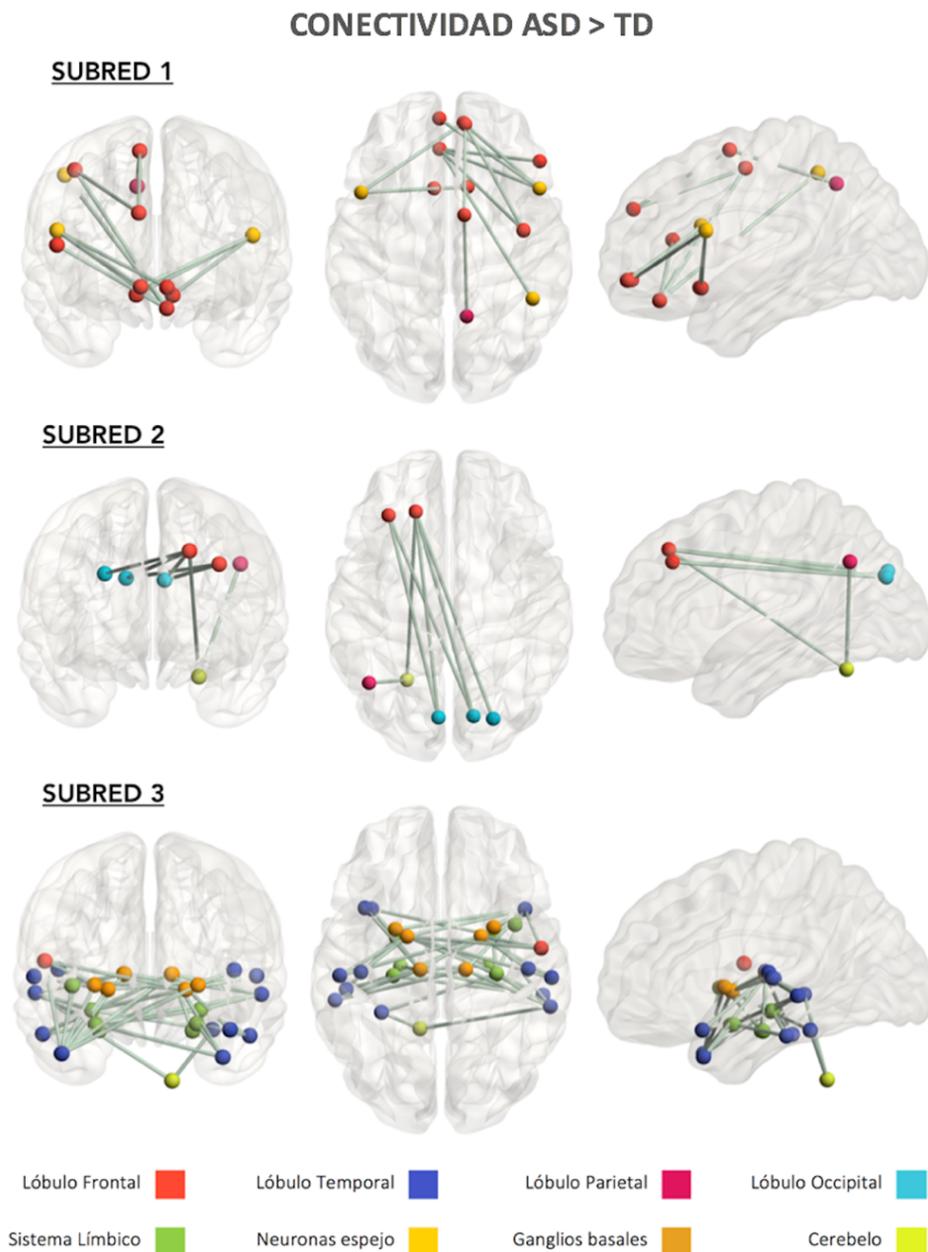


Figura 18. Representación de las tres subredes obtenidas bajo la condición de que la conectividad se mostrase incrementada en el caso de los individuos con ASD. De izquierda a derecha, cortes coronal, axial y sagital del cerebro.

La primera de las tres subredes localizadas está formada por 13 regiones y 12 enlaces (ver Tabla 2 del Anexo). Fundamentalmente, muestra una elevada interacción entre las áreas del lóbulo frontal y el sistema de neuronas espejo, que supera a la que se halla en los sujetos control (Figura 19).

De entre las regiones más destacadas que conforman la subred, se encuentran el área motora suplementaria, localizada en el lóbulo frontal, así como la parte opercular del giro frontal inferior y el lóbulo parietal inferior, que son enclaves fundamentales del sistema de neuronas espejo (Molenberghs et al., 2009).

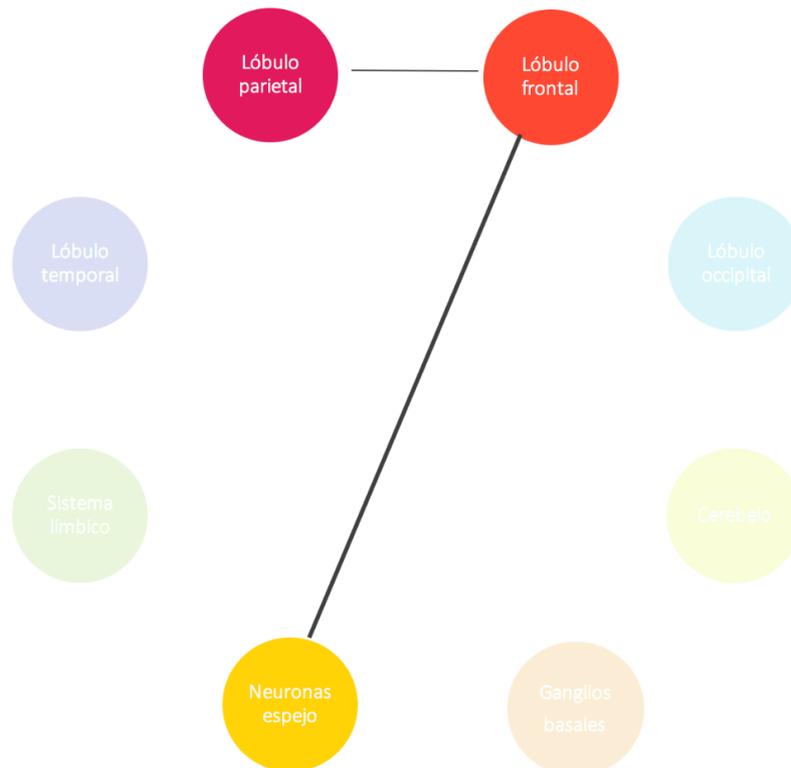


Figura 19. Áreas que se muestran fuertemente interrelacionadas en la primera subred hallada bajo la hipótesis de hiperconectividad en el caso de los pacientes con ASD. El grosor de la línea es proporcional a la fracción de conexiones de la subred que se dan entre las dos áreas cerebrales.

Estos hallazgos son congruentes con la literatura. El sistema de neuronas espejo alberga la conocida como Teoría de la Mente, que permite identificar y comprender los estados de ánimo, emociones y acciones de los demás. (Oberman et al., 2005) midieron el funcionamiento del sistema de neuronas espejo mediante la supresión del ritmo mu del EEG. En los individuos no patológicos, el ritmo mu se suprimía ante la observación de acciones tanto propias como ajenas; por el contrario, en el caso de los sujetos con ASD, el ritmo mu se suprimía ante la observación de acciones propias, pero no así al observar acciones llevadas a cabo por otros individuos. Por tanto, si se identifica la supresión de las oscilaciones en la frecuencia mu con la reducción de la actividad en el área, el sistema de neuronas espejo mostrará menor actividad en el caso de los individuos no patológicos, es decir, aquellos pertenecientes al grupo control, que en los individuos afectados por el trastorno.

Esto podría explicar por qué en los sujetos con ASD se halla esta subred que muestra una conectividad incrementada con respecto a los controles. Además, el sistema de neuronas espejo está intensamente

relacionado con otras áreas del lóbulo frontal, dado que aquí se llevan a cabo procesos cognitivos complejos relacionados con la gestión de las emociones y los sentimientos.

Con respecto a la segunda subred encontrada, está conformada por 7 regiones y 7 conexiones entre ellas (ver Tabla 3 del Anexo). Las regiones que se ven involucradas en esta red pertenecen, fundamentalmente, a los lóbulos frontal y occipital (Figura 20). De entre los nodos más destacados que conforman esta subred, se encuentran las cuñas izquierda y derecha del lóbulo occipital, y el giro frontal superior y medio.

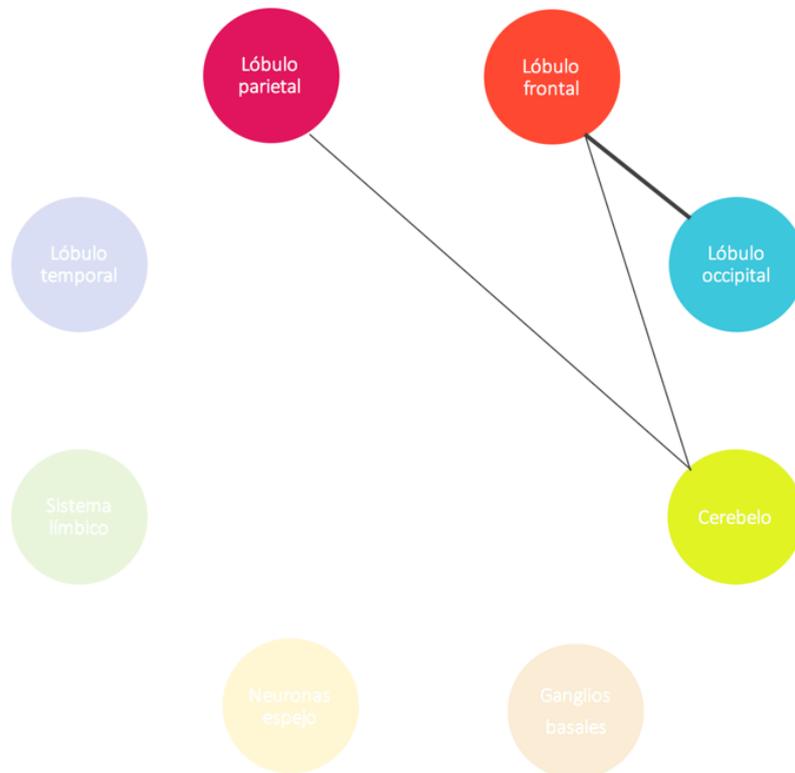


Figura 20. Áreas que muestran una elevada conectividad en la segunda subred hallada bajo la hipótesis de mostrar hiperconectividad en el caso de los pacientes con ASD. El grosor de la línea es proporcional a la fracción de conexiones de la subred que se dan entre las dos áreas cerebrales que une dicha línea.

La función de las cuñas se relaciona con el procesamiento visual básico. Por ello, es una zona altamente relacionada con otras áreas del cerebro, y especialmente con el lóbulo frontal, ya que en él se llevan a cabo procesos cognitivos de alto nivel, para los cuales es fundamental el *input* de la información visual.

Con respecto al giro frontal superior, se le relaciona con la conciencia de uno mismo o *self-awareness*. Los sujetos autistas exhiben una menor conciencia propia cuando se ven involucrados en interacciones sociales, mientras que dicha conciencia se activa notablemente cuando se encuentran en situaciones de introspección. El giro frontal superior se ve fuertemente involucrado en este incremento de la conciencia propia en las referidas situaciones de introspección (Goldberg et al., 2006). Dado que la adquisición de las imágenes de fMRI fue llevada a cabo en estado de reposo o *resting-state*, se puede presuponer que los sujetos autistas no se encontraban ante una posible situación de estrés provocada por el contacto social, sino que el estado de reposo puede identificarse con las situaciones de

introspección en que se observa un incremento de la conciencia propia en los sujetos con ASD. Esta mayor conciencia se vería reflejada por un incremento de la conectividad en el giro frontal superior, que según el análisis realizado, es significativamente mayor a la acontecida en los sujetos control.

Además, el giro frontal superior está relacionado con la ‘memoria de trabajo’ o memoria operativa, y el procesamiento espacial de la información (Boisgueheneuc et al., 2006). La memoria operativa se refiere a la capacidad para retener en la mente aquello que se requiere para la tarea que se está realizando. Dependiendo del tipo de tarea, se exigirá a los sujetos que utilicen la memoria operativa de distintos modos (por ejemplo, se puede utilizar la memoria operativa para retener dígitos, o para identificar caracteres escritos con su correspondiente fonología). Los individuos autistas altamente funcionales pueden mostrar una mayor capacidad con respecto a ciertos aspectos de la memoria operativa, como puede ser la retención de dígitos, lo que puede relacionarse con el incremento de la conectividad en esta zona en comparación con los sujetos controles. No obstante, y debido a que los datos fueron adquiridos en estado de reposo, es posible que el motivo por el que esta región aparece en la subred esté más relacionado con su función de percepción del propio individuo o conciencia propia.

La tercera y última subred (ver Tabla 4 del Anexo) en la que aparece la conectividad aumentada en el caso de los pacientes autistas es de mayor tamaño, estando esta constituida por 27 nodos y 42 enlaces entre ellos. En esta subred, predominan las regiones procedentes del lóbulo temporal, los ganglios basales y el sistema límbico (Figura 21).

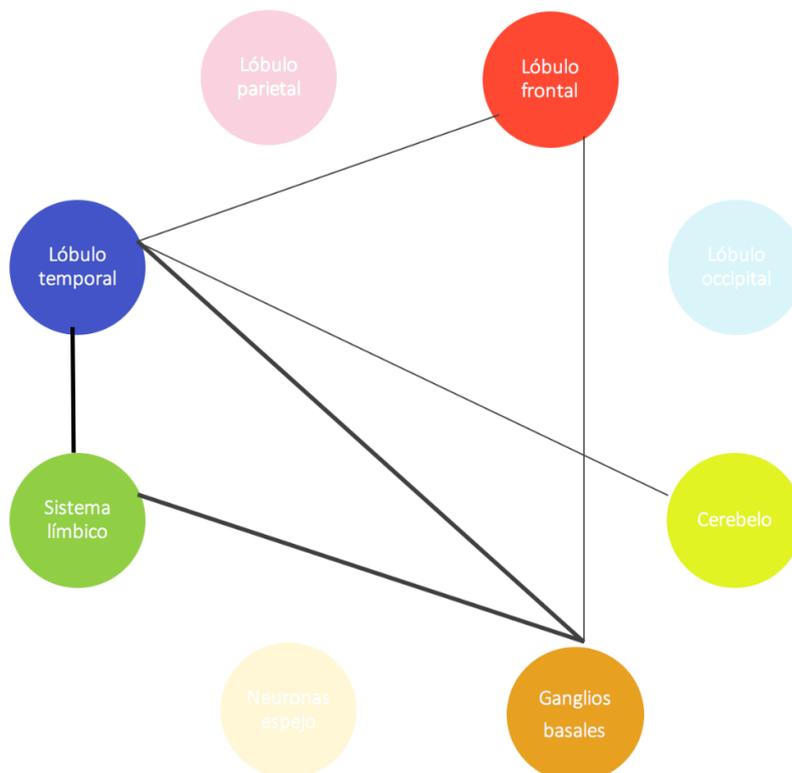


Figura 21. Áreas muy interconectadas en la tercera subred hallada bajo la hipótesis de mostrar hiperconectividad en el caso de los pacientes con ASD. El grosor de la línea es proporcional a la fracción de conexiones de la subred que se dan entre las dos áreas cerebrales que une dicha línea.

Una de las regiones con más predominancia en la subred es el giro temporal medio (regiones 85 y 86 del atlas AAL116). Aunque se desconoce la función concreta de estos nodos, se cree que están involucrados en procesos relacionados con el reconocimiento facial. Los individuos con ASD sufren dificultades considerables a la hora de reconocer caras y expresiones faciales. Por ello, es de esperar que dicha área muestre una diferencia de conectividad significativa entre el grupo autista y el grupo control. No obstante, sí resulta reseñable el hecho de que la conectividad se muestre incrementada en el caso de pacientes con ASD, dado que ante el reconocimiento facial, se desenvuelven con mayor dificultad que los sujetos sin el trastorno, siendo su tiempo de respuesta notablemente más lento (Dawson et al., 2005).

Estos nodos pertenecientes al giro temporal medio, además, aparecen totalmente desconectados de las regiones del lóbulo occipital y el lóbulo frontal (ver en Tabla 4 del Anexo). El lóbulo occipital es el encargado de recibir y procesar los estímulos visuales necesarios para el reconocimiento facial; por su parte, el lóbulo frontal gestiona las emociones de un modo más racional de lo que lo hace el sistema límbico, que no compara la información con el conocimiento previo del que se dispone y la dota de un contexto, sino que reacciona de una manera más primitiva y guiada por el instinto (RajMohan et al., 2007).

En cambio, esta área sí muestra una elevada conectividad con los nodos de los ganglios basales y el sistema límbico. Dichas regiones gestionan funciones clave en el patrón de comportamiento autista, tales como la actividad motora en el caso de los ganglios basales, cuya alteración provoca movimientos hiperkinéticos y repetitivos (Duke University, 2017), y la gestión de las emociones, en el sentido más instintivo, en el caso del sistema límbico.

Estas dificultades en el reconocimiento tanto de caras como de expresiones faciales pueden ser una de las causas que generan dificultades en la interacción social para los pacientes autistas. El incremento de la conectividad de la región en el caso de los sujetos con ASD, que a priori podría resultar confuso por las dificultades con las que se encuentran los pacientes autistas para desempeñar esta tarea, puede reflejar más bien las diferencias entre los circuitos cerebrales que se supondrían lógicos en un sujeto control.

Estos circuitos cerebrales esperables en el grupo TD, más relacionados con el lóbulo occipital, que recibe el estímulo visual por el cual se capta la cara o la expresión, y el lóbulo frontal, que maneja la respuesta emocional ante dicha expresión, se ven totalmente alterados en el caso de los sujetos autistas, que responden ante el estímulo de la visión de una cara con la interacción con el sistema límbico y los ganglios basales, sistemas mucho más primitivos en su respuesta y que desencadenan patrones de comportamiento típicos de trastorno autista, tales como los movimientos repetitivos o las dificultades en la interacción social.

Por otra parte, los polos temporales izquierdo y derecho (regiones 87 y 88 del atlas AAL116) muestran también una elevada prevalencia en la subred (aparecen en más de una de cada cuatro conexiones). El polo temporal se asocia con la dotación de significado a los estímulos auditivos, y su alteración provocaría una incapacidad para extraer el significado semántico de los mismos (Tsapkini et al., 2011). De nuevo, y al igual que en el caso de las regiones anteriores, esta alteración en la forma de interpretar la información auditiva que se recibe puede contribuir a las complicaciones en la interacción social características en el trastorno del espectro autista.

El análisis de esta subred sugiere que las alteraciones de tipo funcional encontradas en el lóbulo temporal pueden ser la causa de las dificultades sociales que experimentan los pacientes con ASD. Estos resultados apoyan la hipótesis defendida por (Boddaert et al., 2009), quienes afirman que la disrupción de las conexiones neurales del lóbulo temporal es uno de los principales causantes de las disfunciones socio-emocionales detectadas en los sujetos afectados por el trastorno autista. La disrupción de las rutas tradicionales de intercambio de información en el lóbulo temporal puede conducir a la búsqueda de rutas alternativas, que llevan a los sujetos autistas a gestionar de manera distinta tanto estímulos de tipo visual tales como el reconocimiento facial, como estímulos de tipo auditivo, como lo es la dotación de significado semántico a las palabras que registra el nervio auditivo.

4.1.2 Áreas que muestran hipoconectividad en ASD

Tras el análisis realizado, se han hallado dos subredes cerebrales que muestran una mayor conectividad funcional en el caso de los sujetos TD que en el caso de los pacientes con ASD. De la misma forma que en el caso anterior, para cada una de ellas se ha extraído un boxplot que muestra la comparativa entre la conectividad de ambos grupos; una tabla para cada una de las subredes donde se encuentran almacenadas las conexiones y regiones involucradas en la misma, que se adjuntan en el anexo; y finalmente, la visualización obtenida mediante BrainNet Viewer. Además, por simplicidad, y de la misma manera que en el caso anterior, para cada una de las subredes se adjunta un gráfico que muestra las áreas cerebrales que aparecen más interconectadas entre sí.

La Figura 22 muestra los diagramas Box and Whiskers que representan la conectividad media de los enlaces que conforman cada una de las dos subredes halladas bajo la hipótesis de hipoconectividad en ASD, comparando la conectividad media en el caso de los sujetos autistas con la de los sujetos control. En ambos casos, se observa que, acorde a lo esperado, la conectividad en el grupo control es mayor que en el grupo autista. Esta diferencia es visualmente muy llamativa en el caso de la segunda subred.

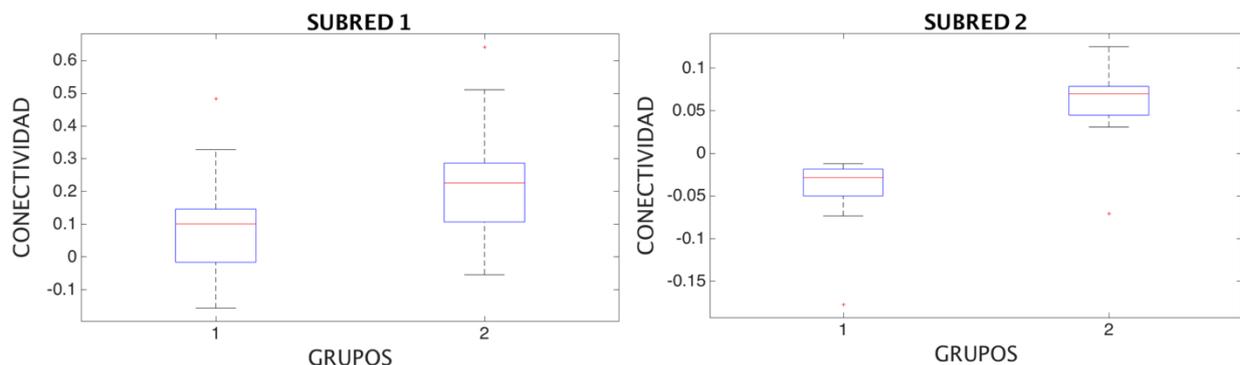


Figura 22. Diagramas Box and Whiskers de las dos subredes obtenidas. Para cada subred, se representa la conectividad del grupo 1 (sujetos con ASD) y la conectividad del grupo 2 (sujetos control).

En la Figura 23 se muestra la visualización de las dos subredes obtenidas, generada con la *toolbox* para Matlab BrainNet Viewer. Para cada una de las subredes, y al igual que en el caso anterior, en el que se testeaba la hiperconectividad en ASD, se han obtenido las vistas coronal, axial y sagital del cerebro, para permitir una visualización completa del mismo.

En este caso, la primera subred está formada por 31 enlaces entre 18 regiones, y además engloba diversas áreas cerebrales; la segunda, en cambio, está conformada por 12 enlaces entre 12 regiones pertenecientes únicamente a dos áreas cerebrales: el cerebelo y los ganglios basales.

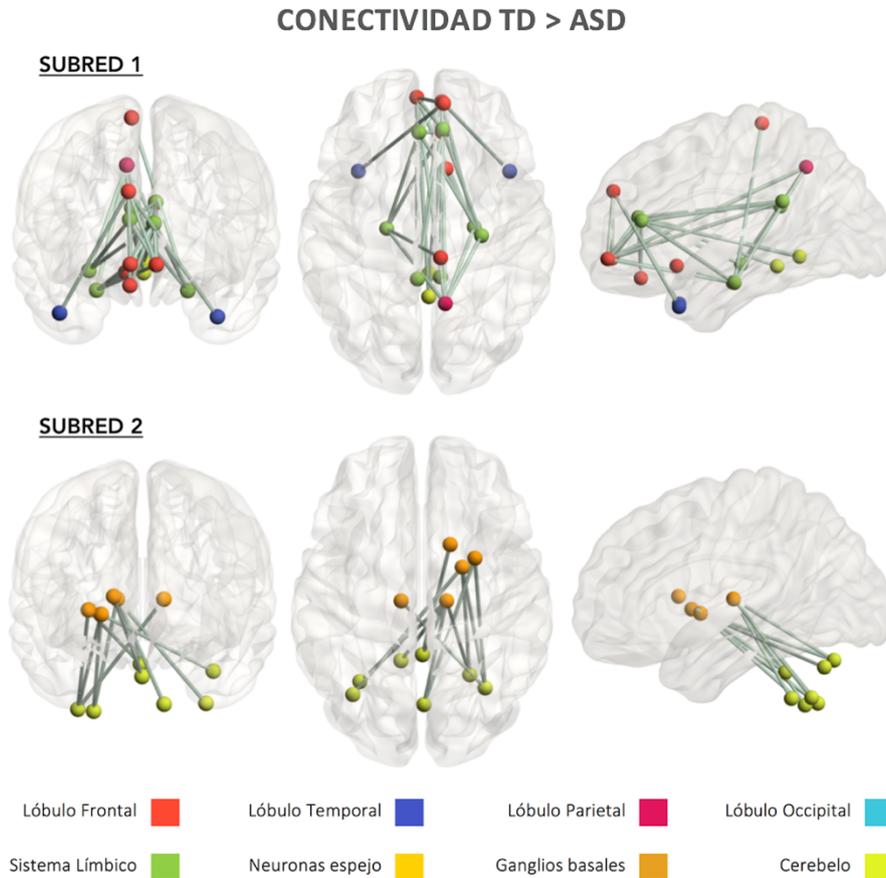


Figura 23. Representación de las dos subredes obtenidas bajo la condición de que la conectividad se mostrase incrementada en el caso de los individuos integrantes del grupo control. De izquierda a derecha, cortes coronal, axial y sagital del cerebro.

La primera de las subredes halladas, conformada por 18 nodos conectados entre sí mediante 31 enlaces (ver Tabla 5 del Anexo), muestra una elevada conectividad entre nodos pertenecientes al sistema límbico y al lóbulo frontal (Figura 24).

De entre las regiones de la subred que aparecen a nivel del lóbulo frontal, destaca el córtex orbitofrontal (regiones 25 y 26 de la parcelación AAL116). Esta área cerebral se supone implicada en procesos de toma de decisiones, especialmente en respuesta a estímulos de tipo recompensa/castigo, y muy asociados por tanto a una respuesta emocional. Por ello, es un área crítica en el aprendizaje adaptativo. La disrupción de las conexiones a nivel del córtex orbitofrontal tienen como resultado la alteración de funciones cognitivas, emocionales y de comportamiento (Kringelbach, 2005).

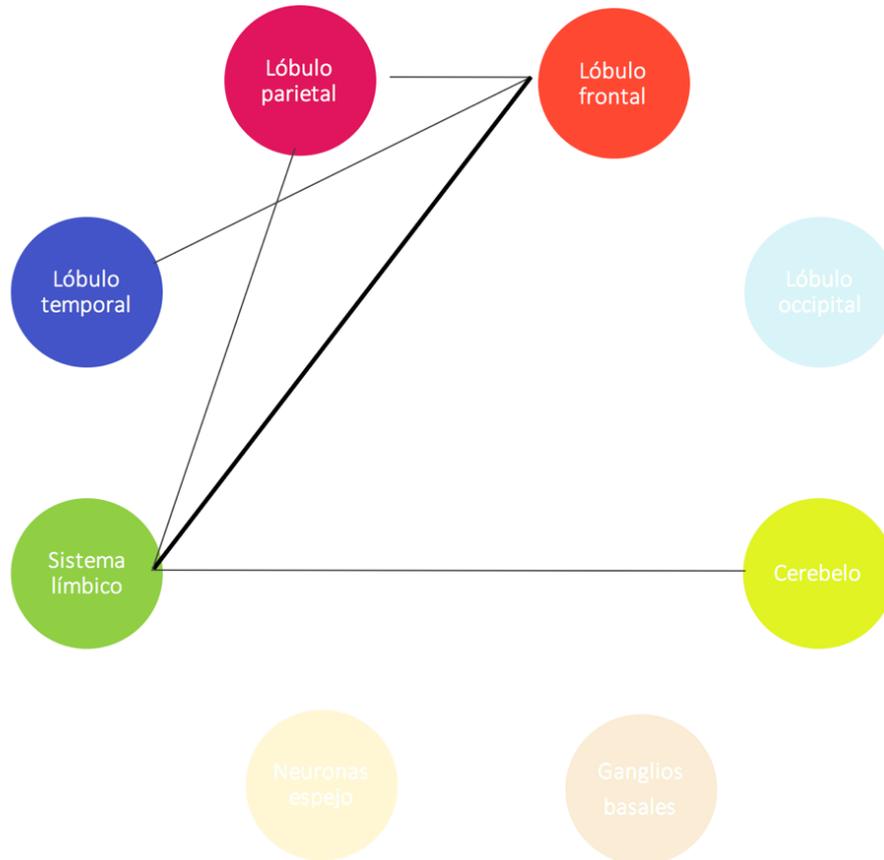


Figura 24. Áreas que muestran una elevada conectividad en la primera subred hallada bajo la hipótesis de la hipoconectividad en ASD. El grosor de la línea es proporcional a la fracción de conexiones de la subred que se dan entre las dos áreas cerebrales que une dicha línea.

Dado que esta área está muy condicionada por las emociones, es esperable observar, en condiciones normales, una fuerte conexión con el sistema límbico, encargado de gestionar la respuesta emocional instintiva, ante estímulos como el miedo o el placer. El sistema límbico, asimismo, también desempeña un papel fundamental en el aprendizaje adaptativo, a través del condicionamiento operante. El condicionamiento operante asocia una determinada acción a una respuesta que puede generar sobre el individuo sensaciones positivas (placer) o negativas (dolor, miedo, ansiedad). Los sujetos no patológicos asocian las experiencias que han vivido con anterioridad a las sensaciones que estas les han producido.

En esta subred, se observa que los sujetos con ASD muestran una hipoconectividad entre estas regiones, lo que concuerda con las dificultades en la gestión de procesos cognitivos y afectivos a las que se enfrentan los sujetos autistas, de acuerdo con la descripción del trastorno realizada en el DSM-V (American Psychiatric Association, 2014). La disminución en la conectividad entre el sistema límbico y el sistema frontal sugiere que las emociones experimentadas por los sujetos autistas, que en primera instancia podrían ser procesadas por el sistema límbico, no llegan al lóbulo frontal, donde estas serían comparadas con el conocimiento previo y racionalizadas, llevando a cabo un procesamiento de mayor nivel cognitivo.

Esta incapacidad para gestionar las emociones que queda reflejada mediante el análisis de la primera subred hallada, acompañada por la disfuncionalidad en el sistema de neuronas espejo que se ha

mostrado evidente en las subredes halladas bajo la condición de mostrar hiperconectividad en autismo y que implica dificultades a la hora de empatizar con los demás y comprender sus sentimientos y acciones, podría explicar la inhabilidad para la interacción social que es rasgo definitorio de los sujetos afectados por el ASD.

Finalmente, se ha hallado una última subred bajo la hipótesis de hipoconectividad en el caso de los pacientes autistas (o de forma equivalente, que la conectividad en el caso de los sujetos control se mostrase significativamente incrementada con respecto a los sujetos autistas). Esta subred está formada por 12 regiones y 12 enlaces entre ellas (ver Tabla 6 del Anexo), con la particularidad de que muestra conexiones exclusivamente entre áreas pertenecientes a los ganglios basales y al cerebelo (Figura 25).

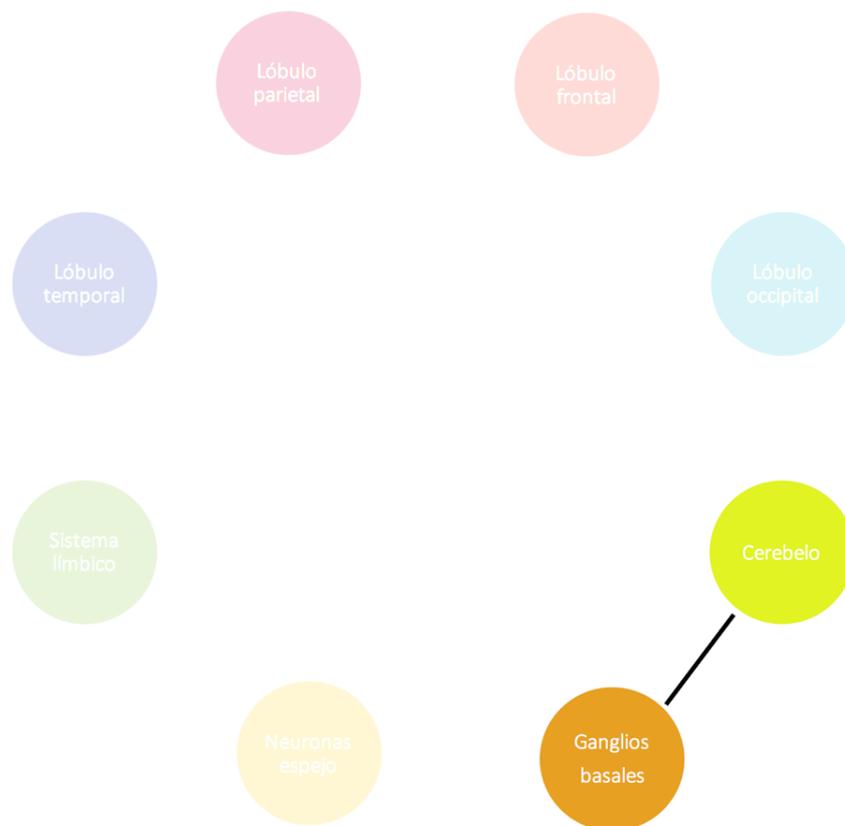


Figura 25. Áreas que muestran una diferencia de conectividad significativa en la segunda subred hallada bajo la hipótesis de la hipoconectividad en ASD. El grosor de la línea es proporcional a la fracción de conexiones de la subred que se dan entre las dos áreas cerebrales que une dicha línea.

De acuerdo con los resultados obtenidos con respecto a esta subred, los sujetos autistas muestran hipoconectividad entre las regiones pertenecientes a los ganglios basales y el cerebelo, sendas áreas relacionadas con el control del movimiento.

En condiciones normales, el cerebelo se asocia, entre otros aspectos, con funciones relacionadas con el mantenimiento del equilibrio y la coordinación y precisión de los movimientos. Por su parte, los ganglios basales desempeñan un rol fundamental en la planificación y ejecución de los mismos, en conjunto con

el córtex motor situado en el lóbulo frontal, constituyendo lo que se conoce como circuito fronto-estriatal.

Diversos estudios sugieren que la disfunción motora observada en los sujetos con ASD viene dada por anomalías en el sistema motor, y más concretamente en el cerebelo y los ganglios basales (Nayate et al., 2005), resultados que concuerdan con los extraídos en esta subred.

De entre los trastornos del movimiento que se observan en los pacientes autistas, se encuentran las dificultades en la planificación y ejecución de los movimientos, anomalías en el *gait* o 'modo de andar', falta de reflejos de protección ante las caídas, movimientos espasmódicos e involuntarios o movimientos repetitivos tales como el aleteo de las manos o las sacudidas de la cabeza que se prolongan durante un espacio prolongado de tiempo (desde minutos a incluso horas).

A nivel del circuito fronto-estriatal, se han observado anomalías tanto a nivel estructural, tales como el incremento en el volumen del núcleo caudado (Sears et al., 1999), como a nivel metabólico, como la reducción en el metabolismo de la glucosa en el putamen posterior (Siegel et al., 1992). Ambas anomalías observadas reflejan una disfunción de los ganglios basales, que concuerdan con los resultados que se desprenden de nuestro estudio, que en este caso trata de explicar las disfuncionalidades características del autismo, tales como los trastornos del movimiento, desde el punto de vista de la conectividad cerebral.

Con respecto a la disfunción cerebelar, además de generar alteraciones en los patrones de movimiento, esta se asocia con dificultades en la atención que, junto con la incapacidad de identificar expresiones faciales y lenguaje corporal, conduce a los trastornos de las habilidades sociales y comunicativas observados en los pacientes con autismo.

Además, como se puede observar en el diagrama Box and Whiskers correspondiente a la subred y disponible en la Figura 22 (a la derecha), la diferencia entre la conectividad media de ambos grupos es remarcablemente acusada, lo que indica una importante disfunción entre la conexión de ambos sistemas en el caso de los sujetos autistas. Esta disfunción resulta en los marcados trastornos del movimiento observables en los pacientes con autismo.

4.2 Interpretación de los resultados a nivel del conectoma

Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que el conectoma de los sujetos autistas refleja la combinación entre las hipótesis de la hiperconectividad y la hipoconectividad cerebral. Tradicionalmente, la mayoría de los estudios han suscrito la hipótesis de la hipoconectividad extendida a lo largo de las conexiones cerebrales en el caso de los sujetos autistas. No obstante, en los últimos años cada vez son más los estudios que afirman que los cerebros de los sujetos con ASD muestran efectivamente áreas cuya conectividad aparece disminuida con respecto a los cerebros de los sujetos control, pero combinadas con áreas en las cuales la conectividad funcional se muestra incrementada (Müller et al., 2011).

En este estudio, diversas subredes muestran un incremento de la conectividad en el caso de los sujetos autistas. Las regiones involucradas en dichas subredes bajo la hipótesis de la hiperconectividad regulan funciones relacionadas con la empatía, la comprensión de los sentimientos y actuaciones ajenas, la conciencia del propio individuo, el reconocimiento facial y de expresiones, la comprensión semántica de los *inputs* auditivos y la memoria operativa.

En general, las funciones reguladas por las áreas que conforman estas subredes se encuentran aparentemente más relacionadas con los patrones de comportamiento socio-comunicativos, tales como las dificultades en la interacción social y la comunicación, o la incapacidad para tomar puntos de vista ajenos.

Por su parte, en las áreas en que los sujetos con ASD muestran hipoconectividad, se regulan tanto procesos relacionados con la toma de decisiones y el aprendizaje adaptativo, así como procesos relacionados con el movimiento. Así, las áreas donde la conectividad aparece disminuida se ven involucradas en los dos pilares fundamentales del comportamiento de los sujetos aquejados por el trastorno del espectro autista: los déficits en la interacción social, y los patrones de comportamiento acotados y repetitivos.

Los resultados hallados concuerdan con lo revisado en la bibliografía, si bien en ocasiones existen discrepancias entre los estudios acerca de las ya expuestas hipótesis de la hiperconectividad generalizada o la conectividad mixta.

Con respecto a dichas discrepancias, deben tenerse en cuenta las condiciones del estudio, y más concretamente, las referentes al preprocesado de los datos. Como se ha referido con anterioridad, la aplicación de la regresión global de la señal (GSR) con el objetivo de reducir el ruido fisiológico puede inducir la aparición de correlaciones negativas, que podrían invertir el sentido de la conectividad. Por ello, ante todo se debe ser cauto en la interpretación de los resultados, ya que si bien las áreas incluidas en las diferentes subredes están manifiestamente involucradas en las distintas alteraciones que caracterizan el ASD, actualmente no se dispone del conocimiento suficiente acerca del papel de las anticorrelaciones en la conectividad cerebral como para afirmar de manera inequívoca que la conectividad se da efectivamente en el sentido obtenido.

En la red cerebral en estado de reposo, existen fluctuaciones de la conectividad ocasionadas por la activación de distintas áreas cerebrales (Figura 26). Estas fluctuaciones generan correlaciones positivas entre las distintas regiones, pero también correlaciones negativas entre las mismas. Un aspecto que genera mucha controversia acerca de la interpretación de las anticorrelaciones es si estas simbolizan

áreas fuertemente relacionadas, aunque en sentido inverso (es decir, la activación de un área es inversamente proporcional a la del área con la que se encuentra fuertemente anticorrelacionada), o si bien las anticorrelaciones representan áreas entre las cuales no existe ningún tipo de conectividad.

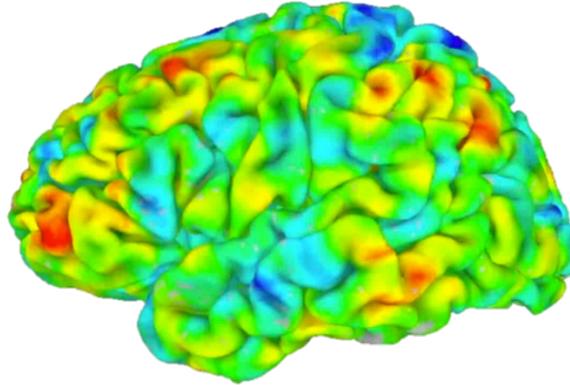


Figura 26. Representación de un instante temporal de la red cerebral en estado de reposo. Las zonas coloreadas en colores cálidos representan zonas intensamente activadas en un mismo instante de tiempo, con lo que se presupone que su activación puede estar correlacionada. Las áreas coloreadas en tonos fríos se identificarían a priori con áreas anticorrelacionadas con las anteriores; no obstante, aún se desconocen las implicaciones de dichas anticorrelaciones. Imagen cedida por María Amparo de la Iglesia Vaya, investigadora del CEIB en el Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia.

4.3 Efecto de la metodología en los resultados

4.3.1 Efecto del umbral en el número y tamaño de las subredes obtenidas

La metodología NBS requiere de la fijación de un umbral a partir del cual establecer el conjunto de conexiones candidatas a exhibir una conectividad significativamente diferente entre ambos grupos. El valor que se va a comparar con el umbral es el valor de t-test asociado a cada una de dichas conexiones.

En este trabajo se ha utilizado un umbral de 3.5 para la extracción de resultados, escogido en base a diversos ensayos de tipo prueba y error. Se ha considerado que este umbral proporcionaba un número de subredes y un tamaño de las mismas adecuado para la extracción e interpretación de resultados. No obstante, se ha decidido incorporar en este apartado los resultados obtenidos con un umbral inferior y superior, de forma que se pueda apreciar el efecto del umbral.

En primer lugar, se ha evaluado la conectividad funcional con un umbral igual a 3. El resto de las especificaciones se han mantenido intactas. Para el caso de las subredes que exhiben hiperconectividad en el caso de los sujetos autistas, únicamente una subred ha sido hallada. Esta está conformada por 72 nodos y 132 conexiones. Con respecto a las subredes que muestran conectividad reducida en los sujetos con ASD, igualmente se ha localizado únicamente una subred. Dicha subred está conformada por 69 nodos y 107 conexiones. Mediante la *toolbox* BrainNet Viewer, se ha extraído la visualización de ambas subredes (Figura 27).

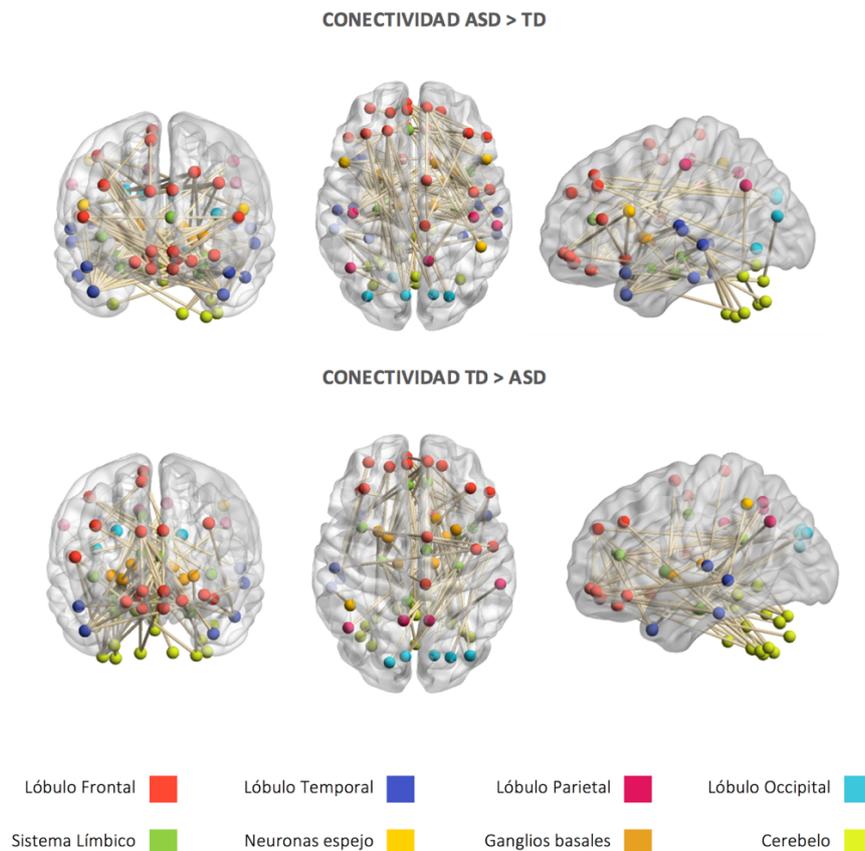


Figura 27. Subredes obtenidas con un umbral igual a 3. Se observa que el gran tamaño de las subredes dificulta enormemente la interpretación de los resultados. Se muestran las vistas coronal, axial y sagital del cerebro (de izquierda a derecha).

Se concluye que la reducción del umbral genera un menor número de subredes, pero que serán de mayor tamaño. Esto es debido a que, al reducir el umbral, un mayor número de conexiones poseerán un valor de t-test capaz de superarlo, y por tanto, las subredes obtenidas serán más grandes. Además, al disponer de tantas conexiones por encima del umbral, existe un elevado nivel de interconectividad entre todas las regiones, lo que dificulta extraer clusters topológicos; por este motivo, el número de subredes será menor (en este caso, para un umbral igual a 3, únicamente se obtiene una subred, que comprende todos los nodos y conexiones que han superado dicho umbral).

Este umbral ha sido considerado no adecuado, dado que el gran tamaño de las subredes obtenidas hace complejo discernir las conexiones cuya alteración puede aportar información de interés clínico de aquellas que no lo hacen, debido al elevado número de enlaces que supera el umbral establecido.

A continuación, se han repetido los experimentos con un umbral igual a 4, manteniendo el resto de especificaciones constantes. En este caso, se han obtenido cinco subredes que muestran hiperconectividad en el caso de los autistas, y dos que muestran hipoconectividad (Figura 28). En ambos casos, las subredes son de mucho menor tamaño que las obtenidas para umbrales menores: en el caso de las subredes que muestran hiperconectividad en autismo, cuatro de ellas están formadas por 3 nodos y 2 conexiones, y una de ellas por 17 nodos y 18 conexiones; para las dos subredes que muestran hipoconectividad, una de ellas está formada por 10 nodos y 12 enlaces, y la otra por 4 nodos y 3 enlaces entre ellos.

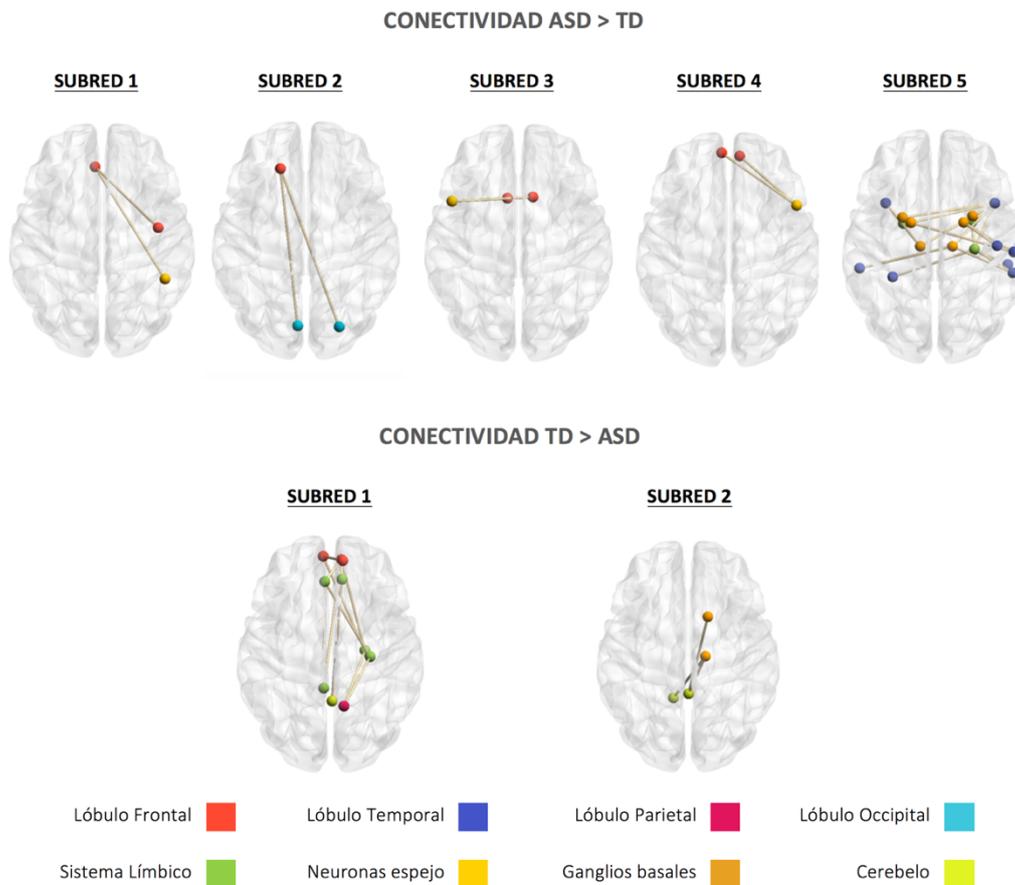


Figura 28. Subredes obtenidas con un umbral igual a 4. Se obtiene un mayor número de subredes, pero formadas generalmente por un número de nodos y enlaces muy reducido. Por simplicidad, únicamente se muestra la vista axial.

Se puede observar que un incremento del umbral resulta en un mayor número de subredes, que en este caso serán de menor tamaño. Al aumentar el umbral, un menor número de conexiones podrán sobrepasarlo y, por tanto, las subredes obtenidas estarán constituidas por menos nodos. Además, al haber menos conexiones que superen el umbral, será más sencillo que estas puedan ser identificadas como clusters topológicos en los resultados, ya que habrá menos conexiones a nivel global de la red, y más grupos de conexiones que muestren regiones funcionalmente relacionadas, lo que provocará la aparición de más subredes. No obstante, estas están formadas por un número tan pequeño de nodos que resulta complejo extraer conclusiones útiles a partir de las mismas.

4.3.2 Comparativa entre las metodologías NBS y FDR

La metodología FDR (*False Discovery Rate*) difiere en la metodología NBS fundamentalmente en que no intenta rechazar la hipótesis nula a nivel de red, sino a nivel de conexiones individuales. Así, mientras que con NBS se pueden detectar efectos que, aunque más débiles, se encuentran distribuidos a lo largo de un número relativamente grande de regiones que conforman la subred, con FDR se pueden localizar efectos focales de gran magnitud que afectan a conexiones individuales entre dos regiones. En otras palabras, mientras que NBS ejerce un estricto control sobre el número de falsos positivos a nivel de subred, FDR controla el número de falsos positivos a nivel de las conexiones individuales.

En el caso de la metodología FDR, no es necesario especificar un umbral, sino que únicamente se especifica un p-valor con el cual se determina si el valor de conectividad asociado a un enlace es significativamente diferente entre ambos grupos o no.

Se han realizado los mismos experimentos anteriores, pero utilizando la metodología FDR, para valorar qué diferencias se pueden apreciar en los resultados. Para la hipótesis de la hiperconectividad en ASD, los resultados obtenidos han sido los representados en la Figura 29.

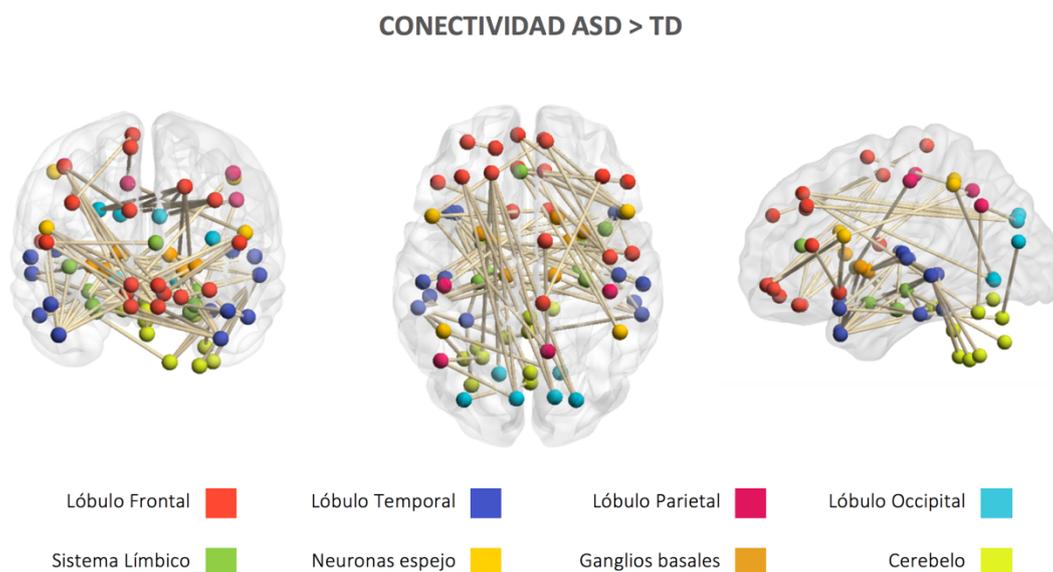


Figura 29. Enlaces que muestran una conectividad significativamente superior en el caso de los sujetos autistas con respecto a los sujetos pertenecientes al grupo control. No se representa una red, sino una serie de conexiones individuales entre las que existe una diferencia de conectividad significativa.

En este caso, son 92 los enlaces en los que se ha detectado dicha diferencia de conectividad. Los nodos involucrados en dichos enlaces son 70, pertenecientes a todas las áreas en que se ha decidido dividir el cerebro y que se especifican en la leyenda.

En el caso de los enlaces que exhiben una conectividad significativamente superior en el caso de los sujetos control, la representación obtenida es la que se puede observar en la Figura 30.

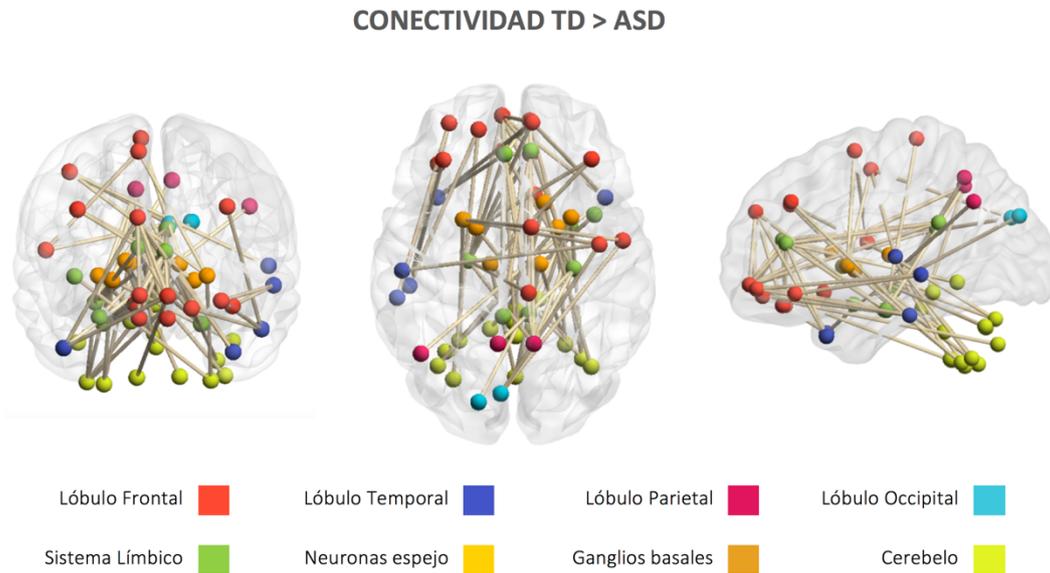


Figura 30. Enlaces que muestran una conectividad significativamente superior en el caso de los sujetos pertenecientes al grupo control con respecto a los sujetos autistas. No se representa una red, sino una serie de conexiones individuales entre las que existe una diferencia de conectividad significativa.

Bajo esta hipótesis, se obtienen 75 conexiones que muestran una diferencia de conectividad significativa, comprendiendo a 55 nodos distribuidos igualmente por cada una de las ocho áreas en que se ha dividido el cerebro.

A pesar de que los resultados obtenidos con FDR podrían proporcionar información útil acerca de los pares de regiones que se encuentran intensamente conectados, en este trabajo se ha decidido apostar por el método NBS, enfatizando así el hecho de que el cerebro se puede modelar como una red altamente compleja y jerárquica en la cual ciertas diferentes regiones cerebrales tienden a trabajar de forma síncrona formando subredes.

5. Conclusiones

En este trabajo se ha analizado un set de imágenes de fMRI en estado de reposo, pertenecientes a 183 pacientes (79 autistas y 104 controles) y obtenidas a partir del repositorio de imágenes clínicas de ABIDE (*Autism Brain Imaging Data Exchange*), con el objetivo de determinar si los sujetos afectados por el trastorno del espectro autista (ASD) exhiben diferencias en la conectividad funcional cerebral con respecto a los sujetos sanos (entendiendo como sano la ausencia del trastorno).

Para extraer la conectividad funcional, en primer lugar se ha modelado el cerebro en base a la teoría de grafos, dividiéndolo en 116 regiones anatómicas de acuerdo con la parcelación establecida en el atlas AAL116, y a continuación se ha extraído la conectividad a partir de la correlación entre la señal temporal BOLD para cada par de dichas regiones.

Para el análisis de las diferencias en la conectividad funcional de ambos grupos, se ha decidido utilizar la *toolbox* para Matlab '*Network Based Statistic Toolbox*' o *NBS toolbox*, que utiliza la metodología NBS para examinar los datos y extraer las diferencias. Esta metodología se basa en la ciencia de redes, y por tanto no extrae las diferencias en la conectividad a nivel de los enlaces individuales entre cada par de regiones, sino que busca efectos que se encuentren expandidos a lo largo de un número relativamente grande de conexiones, formando subredes donde la conectividad aparece significativamente incrementada o disminuida en el caso de los pacientes con ASD, de acuerdo con la hipótesis que se fije inicialmente.

Tradicionalmente, se ha considerado que el cerebro de los pacientes autistas exhibe una hipoconectividad generalizada a lo largo de las distintas conexiones entre regiones. No obstante, estudios más recientes apuestan por la hipótesis de la conectividad mixta, es decir, la presencia de subredes que efectivamente muestran una menor conectividad en el caso de los pacientes con autismo, combinadas con otras subredes en las cuales se percibe que la conectividad aparece incrementada para estos mismos sujetos.

Los resultados de este trabajo suscriben la segunda hipótesis, es decir, la conectividad mixta. Tras el análisis con la *NBS toolbox*, se han obtenido subredes que muestran tanto hiperconectividad en el caso de los pacientes con ASD, como subredes que muestran hipoconectividad. Las funciones reguladas por las áreas involucradas en dichas subredes están estrechamente relacionadas con el cuadro clínico del trastorno del espectro autista, caracterizado fundamentalmente por dos características: por una parte, la incapacidad para desenvolverse con naturalidad en situaciones que impliquen interacción social, así como dificultades en la comunicación; por otra parte, patrones de comportamiento e intereses fuertemente restringidos y repetitivos.

No obstante, se debe ser cauto con la interpretación de los resultados obtenidos, dado que distintos pasos del preprocesado de los datos, tales como la inclusión o no de un filtro paso banda que seleccione únicamente la banda de frecuencias entre 0.01 y 0.1 Hz donde se encuentran las fluctuaciones cerebrales en estado de reposo que se pretenden analizar, o la regresión global de la señal para eliminar ruido fisiológico, son aún objeto de controversia, dado que todavía no se puede afirmar con seguridad que estas no generen ningún tipo de distorsión sobre los resultados.

En conclusión, el análisis de las subredes que neurológicamente se encuentran conectadas de un modo distinto en los sujetos con autismo con respecto a los sujetos sanos permite ahondar en el establecimiento de las bases neurológicas que rigen el trastorno del espectro autista, lo que puede contribuir a su mejor entendimiento y al desarrollo de terapias específicas que permitan minimizar las dificultades que deben afrontar los pacientes con ASD. En este trabajo, dicho análisis ha sido realizado desde el punto de vista de la ciencia de redes, dado el potencial y la relevancia que se prevé que va a cobrar el análisis del conectoma humano en los próximos años.

6. Líneas futuras

Tras la finalización del proyecto, se enumeran posibles ampliaciones a tener en cuenta en futuras investigaciones. En primer lugar, uno de los mayores retos que afronta la comunidad científica en general a la hora de estudiar el conectoma es el de esclarecer el significado de las anticorrelaciones, o correlaciones negativas, que se dan entre las distintas regiones cerebrales. Así, se podrían determinar los efectos que dichas correlaciones negativas, en ocasiones inducidas por pasos del preprocesado tales como la regresión global de la señal o GSR, pueden inducir sobre los resultados, lo que supondría un gran avance para incrementar la fiabilidad de los estudios.

A nivel del proyecto desarrollado, una posible continuación del mismo sería el análisis global de las redes cerebrales completas de ambos grupos aplicando los conceptos de la teoría de grafos y la ciencia de redes para examinar las propiedades de las mismas, tales como la modularidad, la centralidad, etc. De esta manera, sería posible determinar si existen también diferencias a nivel global entre las redes de ambos grupos en base a estas propiedades.

Además, el proyecto realizado se podría ampliar explotando el potencial que proporciona la base de datos de ABIDE. Esta base de datos, además de las imágenes de fMRI, aporta datos clínicos tales como la edad del paciente, su sexo o el coeficiente intelectual, que podrían utilizarse para dividir en subgrupos a los pacientes autistas, de forma que se pudiesen correlacionar estas variables con la conectividad exhibida por cada uno de dichos grupos.

Además, la base de datos aporta información acerca de la subcategoría diagnóstica dentro del ASD, de acuerdo con el manual DSM, para cada uno de los pacientes. Este manual contempla tres subcategorías dentro del trastorno: autismo, síndrome de Asperger y Trastorno generalizado del desarrollo no especificado (PDD-NOS). De esta forma, una futura línea de investigación es la determinación de las diferencias en la conectividad entre las tres subcategorías diagnósticas del autismo.

Asimismo, y dado que el repositorio es realmente un ejemplo de *big data*, podrían ampliarse los análisis realizados de forma que se incluyese la cohorte completa de pacientes disponible en ABIDE, que comprende un total de 1112 sujetos, de los cuales 539 están afectados por el ASD y 537 son sujetos control pareados en edad.

7. Bibliografía

- American Psychiatric Association, A. (2014) *DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Editorial Médica Panamericana.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. and Frith, U. (1985). Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition*, 21(1), pp.37-46.
- Boisgueheneuc, F., Levy, R., Volle, E., Seassau, M., Duffau, H., Kinkingnehun, S., Samson, Y., Zhang, S. and Dubois, B. (2006). Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain*, 129(12), pp.3315-3328.
- Boddaert, N., Zilbovicius, M., Philipe, A., Robel, L., Bourgeois, M., Barthélemy, C., Seidenwurm, D., Meresse, I., Laurier, L., Desguerre, I., Bahi-Buisson, N., Brunelle, F., Munnich, A., Samson, Y., Mouren, M. and Chabane, N. (2009). MRI Findings in 77 Children with Non-Syndromic Autistic Disorder. *PLoS ONE*, 4(2), pp.e4415.
- Chau, W. and McIntosh, A. (2005). The Talairach coordinate of a point in the MNI space: how to interpret it. *NeuroImage*, 25(2), pp.408-416.
- Craddock, C., Benhajali, Y., Chu, C., Chouinard, F., Evans, A., Jakab, A., Khundrakpam, B., Lewis, J., Li, Q., Milham, M., Yan, C. and Bellec, P. (2013). The Neuro Bureau Preprocessing Initiative: open sharing of preprocessed neuroimaging data and derivatives. *Frontiers in Neuroinformatics*, 7.
- Cuban Neuroscience Center (2006). *IBASPM: Individual Brain Atlases using Statistical Parametric Mapping Software*. Recuperado el 8 de junio de 2017, a partir de: <http://www.thomaskoenig.ch/Lester/ibaspm.htm>
- Dawson, G., Webb, S. and McPartland, J. (2005). Understanding the Nature of Face Processing Impairment in Autism: Insights from Behavioral and Electrophysiological Studies. *Developmental Neuropsychology*, 27(3), pp.403-424.
- DeLong, G. (1992). Autism, amnesia, hippocampus, and learning. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 16(1), pp.63-70.
- Di Martino, A., Yan, C., Li, Q., Denio, E., Castellanos, F., Alaerts, K., Anderson, J., Assaf, M., Bookheimer, S., Dapretto, M., Deen, B., Delmonte, S., Dinstein, I., Ertl-Wagner, B., Fair, D., Gallagher, L., Kennedy, D., Keown, C., Keysers, C., Lainhart, J., Lord, C., Luna, B., Menon, V., Minshew, N., Monk, C., Mueller, S., Müller, R., Nebel, M., Nigg, J., O'Hearn, K., Pelphrey, K., Peltier, S., Rudie, J., Sunaert, S., Thioux, M., Tyszka, J., Uddin, L., Verhoeven, J., Wenderoth, N., Wiggins, J., Mostofsky, S. and Milham, M. (2013). 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.
- Duke University (2017). *Researchers pinpoint brain structure that links environmental cues to enhanced focus*. Recuperado el 5 de junio de 2017, a partir de: <http://www.psypost.org/2017/01/researchers-pinpoint-brain-structure-links-environmental-cues-enhanced-focus-47127#prettyPhoto>

- Edelson, S. (2004). Autism and the Limbic System. *Center for the Study of Autism, Salem, Oregon*. Recuperado el 30 de mayo de 2017 a partir de:
<http://oeopf.org/sites/default/files/Autism%20and%20the%20Limbic%20System%20Edelson.pdf>
- Farrow TF, Zheng Y, Wilkinson ID, Spence SA, Deakin JF, Tarrrier N, Griffiths PD, Woodruff PW (2001). Investigating the functional anatomy of empathy and forgiveness. *NeuroReport*. **12** (11): 2433–8.
- Fogassi, L., Ferrari, P., Gesierich, B., Rozzi, S., Chersi, F. and Rizzolatti, G. (2005). Parietal Lobe: From Action Organization to Intention Understanding. *Science*, 308(5722), pp.662-667.
- Fombonne, E. (1999). The epidemiology of autism: a review. *Psychological Medicine*, 29(4), pp.769-786.
- Fox, M. and Raichle, M. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), pp.700-711.
- Gardener H, Spiegelman D, Buka SL, H (2011). Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. *Pediatrics. American Academy of Pediatrics*, 128(2), pp.344-355.
- Goldberg, I., Harel, M. and Malach, R. (2006). When the Brain Loses Its Self: Prefrontal Inactivation during Sensorimotor Processing. *Neuron*, 50(2), pp.329-339.
- Heuvel (van den), M. and Hulshoff Pol, H. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20(8), pp.519-534.
- Kringelbach M. L. (2005). The orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature Reviews Neuroscience*. **6**: 691–702.
- Manjón-Herrera, J.V. (2017). Análisis funcional del cerebro: la resonancia magnética funcional. *Análisis de señales e imágenes biomédicas. Universitat Politècnica de València*. 22 de febrero de 2017.
- Molenberghs, P., Cunnington, R. and Mattingley, J. (2009). Is the mirror neuron system involved in imitation? A short review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(7), pp.975-980.
- Müller, R., Shih, P., Keehn, B., Deyoe, J., Leyden, K., Shukla, D. (2011). Underconnected, but How? A Survey of Functional Connectivity MRI Studies in Autism Spectrum Disorders. *Cerebral Cortex*, 21: 2233-2243.
- Murphy, K., Birn, R., Handwerker, D., Jones, T. and Bandettini, P. (2009). The impact of global signal regression on resting state correlations: Are anti-correlated networks introduced? *NeuroImage*, 44(3), pp.893-905.
- Nayate, A., Bradshaw, J. and Rinehart, N. (2005). Autism and Asperger's disorder: Are they movement disorders involving the cerebellum and/or basal ganglia? *Brain Research Bulletin*, 67(4), pp.327-334.
- Neurones.co.uk (s.f.). The limbic system and emotion. Recuperado el 28 de mayo de 2017, a partir de:
<http://neurones.co.uk/Neurosciences/Tutorials/M4/M.4.5%20Limbic%20Cortex.html>
- Oberman, L., Hubbard, E., McCleery, J., Altschuler, E., Ramachandran, V. and Pineda, J. (2005). EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Cognitive Brain Research*, 24(2), pp.190-198.
- RajMohan, V. and Mohandas, E. (2007). The limbic system. *Indian Journal of Psychiatry*, 49(2), p.132.

- Rinehart, N., Tonge, B., Ijzerman, R., McGinley, J., Brereton, A., Enticott, P. and Bradshaw, J. (2006). Gait function in newly diagnosed children with autism: cerebellar and basal ganglia related motor disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 48(10), p.819.
- Rizzolatti, G., Fogassi, L. and Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nature*, 2, pp.661-670.
- Ruggieri, V. (2014). La amígdala y su relación con el autismo, los trastornos conductuales y otros trastornos del neurodesarrollo. *Revista de Neurología*, 58, pp.137-148.
- Scott, L. (s.f.). Brain Anatomy. Recuperado el 27 de mayo de 2017, a partir de: <http://study.com/academy/lesson/brain-anatomy-lesson-for-kids.html>
- Sears, L., Vest, C., Mohamed, S., Bailey, J., Ranson, B. and Piven, J. (1999). An MRI study of the basal ganglia in autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 23(4), pp.613-624.
- Siegel, B., Asarnow, R., Tanguay, P., Call, J., Abel, L. and Ho, A. (1992). Regional cerebral glucose metabolism and attention in adults with a history of childhood autism. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 4(4), pp.406-414.
- Spinalcord.com (2017). Frontal Lobe | SpinalCord.com. Recuperado el 27 de mayo de 2017, a partir de: <http://www.spinalcord.com/frontal-lobe>
- Tsapkini, K., Frangakis, C. and Hillis, A. (2011). The function of the left anterior temporal pole: evidence from acute stroke and infarct volume. *Brain*, 134(10), pp.3094-3105.
- Watts, D. and Strogatz, S. (1998). Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393(6684), pp.440-442.
- Werner, J., Cermak, S. and Aziz-Zadeh, L. (2012). Neural Correlates of Developmental Coordination Disorder: The Mirror Neuron System Hypothesis. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 02(02), pp.258-268.
- Xia M., Wang J., He Y. (2013) BrainNet Viewer: A Network Visualization Tool for Human Brain Connectomics. PLoS ONE 8: e68910. Toolbox accesible en: <https://www.nitrc.org/projects/bnv>
- Yan, C., Cheung, B., Kelly, C., Colcombe, S., Craddock, R., Di Martino, A., Li, Q., Zuo, X., Castellanos, F. and Milham, M. (2013). A comprehensive assessment of regional variation in the impact of head micromovements on functional connectomics. *NeuroImage*, 76, pp.183-201.
- Zalesky, A., Fornito, A. and Bullmore, E. (2010). Network-based statistic: Identifying differences in brain networks. *NeuroImage*, 53(4), pp.1197-1207.
- Zuo, X., Jiang, L., Yang, Z., Xu, T., Zhang, Z., Fan, F., Cao, X., Li, H. and Wei, G. (2014). CCS: A Connectome Computation System for Discovery Sciences. *Frontiers in Neuroinformatics*, 8.



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

ANEXOS

Tabla 1 del Anexo

Número	Etiqueta	Nombre completo
1	Precentral_L	Left precentral gyrus
2	Precentral_R	Right precentral gyrus
3	Frontal_Sup_L	Left superior frontal gyrus
4	Frontal_Sup_R	Right superior frontal gyrus
5	Frontal_Sup_Orb_L	Left superior frontal gyrus, orbital part
6	Frontal_Sup_Orb_R	Right superior frontal gyrus, orbital part
7	Frontal_Mid_L	Left middle frontal gyrus
8	Frontal_Mid_R	Right middle frontal gyrus
9	Frontal_Mid_Orb_L	Left middle frontal gyrus, orbital part
10	Frontal_Mid_Orb_R	Right middle frontal gyrus, orbital part
11	Frontal_Inf_Oper_L	Left inferior frontal gyrus, pars opercularis
12	Frontal_Inf_Oper_R	Right inferior frontal gyrus, pars opercularis
13	Frontal_Inf_Tri_L	Left inferior frontal gyrus, pars triangularis
14	Frontal_Inf_Tri_R	Right inferior frontal gyrus, pars triangularis
15	Frontal_Inf_Orb_L	Left inferior frontal gyrus, pars orbitalis
16	Frontal_Inf_Orb_R	Right inferior frontal gyrus, pars orbitalis
17	Rolandic_Oper_L	Left Rolandic operculum
18	Rolandic_Oper_R	Right Rolandic operculum
19	Supp_Motor_Area_L	Left supplementary motor area
20	Supp_Motor_Area_R	Right supplementary motor area
21	Olfactory_L	Left olfactory cortex
22	Olfactory_R	Right olfactory cortex
23	Frontal_Sup_Medial_L	Left medial frontal gyrus
24	Frontal_Sup_Medial_R	Right medial frontal gyrus
25	Frontal_Med_Orb_L	Left medial orbitofrontal cortex
26	Frontal_Med_Orb_R	Right medial orbitofrontal cortex
27	Rectus_L	Left gyrus rectus
28	Rectus_R	Right gyrus rectus
29	Insula_L	Left insula
30	Insula_R	Right insula
31	Cingulum_Ant_L	Left anterior cingulate gyrus
32	Cingulum_Ant_R	Right anterior cingulate gyrus
33	Cingulum_Mid_L	Left midcingulate area
34	Cingulum_Mid_R	Right midcingulate area
35	Cingulum_Post_L	Left posterior cingulate gyrus
36	Cingulum_Post_R	Right posterior cingulate gyrus
37	Hippocampus_L	Left hippocampus
38	Hippocampus_R	Right hippocampus
39	ParaHippocampal_L	Left parahippocampal gyrus
40	ParaHippocampal_R	Right parahippocampal gyrus

Número	Etiqueta	Nombre completo
41	Amygdala_L	Left amygdala
42	Amygdala_R	Right amygdala
43	Calcarine_L	Left calcarine sulcus
44	Calcarine_R	Right calcarine sulcus
45	Cuneus_L	Left cuneus
46	Cuneus_R	Right cuneus
47	Lingual_L	Left lingual gyrus
48	Lingual_R	Right lingual gyrus
49	Occipital_Sup_L	Left superior occipital
50	Occipital_Sup_R	Right superior occipital
51	Occipital_Mid_L	Left middle occipital gyrus
52	Occipital_Mid_R	Right middle occipital gyrus
53	Occipital_Inf_L	Left inferior occipital cortex
54	Occipital_Inf_R	Right inferior occipital cortex
55	Fusiform_L	Left fusiform gyrus
56	Fusiform_R	Right fusiform gyrus
57	Postcentral_L	Left postcentral gyrus
58	Postcentral_R	Right postcentral gyrus
59	Parietal_Sup_L	Left superior parietal lobule
60	Parietal_Sup_R	Right superior parietal lobule
61	Parietal_Inf_L	Left inferior parietal lobule
62	Parietal_Inf_R	Right inferior parietal lobule
63	SupraMarginal_L	Left supramarginal gyrus
64	SupraMarginal_R	Right supramarginal gyrus
65	Angular_L	Left angular gyrus
66	Angular_R	Right angular gyrus
67	Precuneus_L	Left precuneus
68	Precuneus_R	Right precuneus
69	Paracentral_Lobule_L	Left paracentral lobule
70	Paracentral_Lobule_R	Right paracentral lobule
71	Caudate_L	Left caudate nucleus
72	Caudate_R	Right caudate nucleus
73	Putamen_L	Left putamen
74	Putamen_R	Right putamen
75	Pallidum_L	Left globus pallidus
76	Pallidum_R	Right globus pallidus
77	Thalamus_L	Left thalamus
78	Thalamus_R	Right thalamus
79	Heschl_L	Left transverse temporal gyrus

Número	Etiqueta	Nombre completo
80	Heschl_R	Right transverse temporal gyrus
81	Temporal_Sup_L	Left superior temporal gyrus
82	Temporal_Sup_R	Right superior temporal gyrus
83	Temporal_Pole_Sup_L	Left superior temporal pole
84	Temporal_Pole_Sup_R	Right superior temporal pole
85	Temporal_Mid_L	Left middle temporal gyrus
86	Temporal_Mid_R	Right middle temporal gyrus
87	Temporal_Pole_Mid_L	Left middle temporal pole
88	Temporal_Pole_Mid_R	Right middle temporal pole
89	Temporal_Inf_L	Left inferior temporal gyrus
90	Temporal_Inf_R	Right inferior temporal gyrus
91	Cerebelum_Crus1_L	Left crus I of cerebellar hemisphere
92	Cerebelum_Crus1_R	Right crus I of cerebellar hemisphere
93	Cerebelum_Crus2_L	Left crus II of cerebellar hemisphere
94	Cerebelum_Crus2_R	Right crus II of cerebellar hemisphere
95	Cerebelum_3_L	Left lobule III of cerebellar hemisphere
96	Cerebelum_3_R	Right lobule III of cerebellar hemisphere
97	Cerebelum_4_5_L	Left lobule IV, V of cerebellar hemisphere
98	Cerebelum_4_5_R	Right lobule IV, V of cerebellar hemisphere
99	Cerebelum_6_L	Left lobule VI of cerebellar hemisphere
100	Cerebelum_6_R	Right lobule VI of cerebellar hemisphere
101	Cerebelum_7b_L	Left lobule VIIb of cerebellar hemisphere
102	Cerebelum_7b_R	Right lobule VIIb of cerebellar hemisphere
103	Cerebelum_8_L	Left lobule VIII of cerebellar hemisphere
104	Cerebelum_8_R	Right lobule VIII of cerebellar hemisphere
105	Cerebelum_9_L	Left lobule IX of cerebellar hemisphere
106	Cerebelum_9_R	Right lobule IX of cerebellar hemisphere
107	Cerebelum_10_L	Left lobule X of cerebellar hemisphere
108	Cerebelum_10_R	Right lobule X of cerebellar hemisphere
109	Vermis_1_2	Lobule I, II of vermis
110	Vermis_3	Lobule III of vermis
111	Vermis_4_5	Lobule IV, V of vermis
112	Vermis_6	Lobule VI of vermis
113	Vermis_7	Lobule VII of vermis
114	Vermis_8	Lobule VIII of vermis
115	Vermis_9	Lobule IX of vermis
116	Vermis_10	Lobule X of vermis

Tabla 1. Listado de regiones cerebrales definidas por la parcelación Automated Anatomical Labeling 116.

Tabla 2 del Anexo

ENLACE	Región A			Región B		
	Número		Etiqueta	Número		Etiqueta
1	11	●	'Frontal_Inf_Oper_L'	21	●	'Olfactory_L'
2	11	●	'Frontal_Inf_Oper_L'	22	●	'Olfactory_R'
3	2	●	'Precentral_R'	24	●	'Frontal_Sup_Medial_R'
4	20	●	'Supp_Motor_Area_R'	24	●	'Frontal_Sup_Medial_R'
5	12	●	'Frontal_Inf_Oper_R'	25	●	'Frontal_Med_Orb_L'
6	11	●	'Frontal_Inf_Oper_L'	26	●	'Frontal_Med_Orb_R'
7	12	●	'Frontal_Inf_Oper_R'	26	●	'Frontal_Med_Orb_R'
8	2	●	'Precentral_R'	27	●	'Rectus_L'
9	12	●	'Frontal_Inf_Oper_R'	27	●	'Rectus_L'
10	14	●	'Frontal_Inf_Tri_R'	27	●	'Rectus_L'
11	27	●	'Rectus_L'	62	●	'Parietal_Inf_R'
12	20	●	'Supp_Motor_Area_R'	68	●	'Precuneus_R'

Tabla 2. Listado de las conexiones que conforman la primera subred hallada bajo la hipótesis de mostrar hiperconectividad en los pacientes con ASD. Para cada uno de los enlaces, se dispone del número y etiqueta de las dos regiones que conecta. Cada nodo lleva un código de color de acuerdo con la leyenda disponible en la Figura 18, en la que se muestra la representación de dicha subred.

Tabla 3 del Anexo

ENLACE	Región A			Región B		
	Número		Etiqueta	Número		Etiqueta
1	3	●	'Frontal_Sup_L'	45	●	'Cuneus_L'
2	7	●	'Frontal_Mid_L'	45	●	'Cuneus_L'
3	3	●	'Frontal_Sup_L'	46	●	'Cuneus_R'
4	7	●	'Frontal_Mid_L'	46	●	'Cuneus_R'
5	3	●	'Frontal_Sup_L'	50	●	'Occipital_Sup_R'
6	3	●	'Frontal_Sup_L'	99	●	'Cerebelum_6_L'
7	65	●	'Angular_L'	99	●	'Cerebelum_6_L'

Tabla 3. Listado de las conexiones que conforman la segunda subred hallada bajo la hipótesis de mostrar hiperconectividad en los pacientes con ASD. Para cada uno de los enlaces, se dispone del número y etiqueta de las dos regiones que conecta. Cada nodo lleva un código de color de acuerdo con la leyenda disponible en la Figura 18, en la que se muestra la representación de dicha subred.

Tabla 4 del Anexo

ENLACE	Región A			Región B		
	Número		Etiqueta	Número		Etiqueta
1	38	●	'Hippocampus_R'	42	●	'Amygdala_R'
2	38	●	'Hippocampus_R'	55	●	'Fusiform_L'
3	40	●	'ParaHippocampal_R'	73	●	'Putamen_L'
4	18	●	'Rolandic_Oper_R'	75	●	'Pallidum_L'
5	38	●	'Hippocampus_R'	75	●	'Pallidum_L'
6	18	●	'Rolandic_Oper_R'	76	●	'Pallidum_R'
7	39	●	'ParaHippocampal_L'	77	●	'Thalamus_L'
8	40	●	'ParaHippocampal_R'	77	●	'Thalamus_L'
9	75	●	'Pallidum_L'	79	●	'Heschl_L'
10	76	●	'Pallidum_R'	80	●	'Heschl_R'
11	75	●	'Pallidum_L'	81	●	'Temporal_Sup_L'
12	76	●	'Pallidum_R'	81	●	'Temporal_Sup_L'
13	75	●	'Pallidum_L'	82	●	'Temporal_Sup_R'
14	76	●	'Pallidum_R'	82	●	'Temporal_Sup_R'
15	77	●	'Thalamus_L'	83	●	'Temporal_Pole_Sup_L'
16	37	●	'Hippocampus_L'	85	●	'Temporal_Mid_L'
17	42	●	'Amygdala_R'	85	●	'Temporal_Mid_L'
18	77	●	'Thalamus_L'	85	●	'Temporal_Mid_L'
19	78	●	'Thalamus_R'	85	●	'Temporal_Mid_L'
20	38	●	'Hippocampus_R'	86	●	'Temporal_Mid_R'
21	42	●	'Amygdala_R'	86	●	'Temporal_Mid_R'
22	78	●	'Thalamus_R'	86	●	'Temporal_Mid_R'
23	41	●	'Amygdala_L'	87	●	'Temporal_Pole_Mid_L'
24	42	●	'Amygdala_R'	87	●	'Temporal_Pole_Mid_L'
25	77	●	'Thalamus_L'	87	●	'Temporal_Pole_Mid_L'
26	18	●	'Rolandic_Oper_R'	88	●	'Temporal_Pole_Mid_R'
27	30	●	'Insula_R'	88	●	'Temporal_Pole_Mid_R'
28	38	●	'Hippocampus_R'	88	●	'Temporal_Pole_Mid_R'
29	42	●	'Amygdala_R'	88	●	'Temporal_Pole_Mid_R'
30	73	●	'Putamen_L'	88	●	'Temporal_Pole_Mid_R'
31	74	●	'Putamen_R'	88	●	'Temporal_Pole_Mid_R'
32	75	●	'Pallidum_L'	88	●	'Temporal_Pole_Mid_R'
33	76	●	'Pallidum_R'	88	●	'Temporal_Pole_Mid_R'
34	77	●	'Thalamus_L'	88	●	'Temporal_Pole_Mid_R'
35	78	●	'Thalamus_R'	88	●	'Temporal_Pole_Mid_R'
36	37	●	'Hippocampus_L'	89	●	'Temporal_Inf_L'
37	41	●	'Amygdala_L'	89	●	'Temporal_Inf_L'
38	37	●	'Hippocampus_L'	90	●	'Temporal_Inf_R'
39	38	●	'Hippocampus_R'	90	●	'Temporal_Inf_R'
40	77	●	'Thalamus_L'	90	●	'Temporal_Inf_R'
41	55	●	'Fusiform_L'	105	●	'Cerebelum_9_L'
42	86	●	'Temporal_Mid_R'	105	●	'Cerebelum_9_L'

Tabla 4. Listado de las conexiones que conforman la tercera subred hallada bajo la hipótesis de mostrar hiperconectividad en los pacientes con ASD. Para cada uno de los enlaces, se dispone del número y etiqueta de las dos regiones que conecta. Cada nodo lleva un código de color de acuerdo con la leyenda disponible en la Figura 18, en la que se muestra la representación de dicha subred.

Tabla 5 del Anexo

ENLACE	Región A			Región B		
	Número		Etiqueta	Número		Etiqueta
1	24	●	'Frontal_Sup_Medial_R'	25	●	'Frontal_Med_Orb_L'
2	24	●	'Frontal_Sup_Medial_R'	26	●	'Frontal_Med_Orb_R'
3	25	●	'Frontal_Med_Orb_L'	31	●	'Cingulum_Ant_L'
4	26	●	'Frontal_Med_Orb_R'	31	●	'Cingulum_Ant_L'
5	28	●	'Rectus_R'	31	●	'Cingulum_Ant_L'
6	25	●	'Frontal_Med_Orb_L'	32	●	'Cingulum_Ant_R'
7	26	●	'Frontal_Med_Orb_R'	32	●	'Cingulum_Ant_R'
8	28	●	'Rectus_R'	32	●	'Cingulum_Ant_R'
9	25	●	'Frontal_Med_Orb_L'	35	●	'Cingulum_Post_L'
10	26	●	'Frontal_Med_Orb_R'	35	●	'Cingulum_Post_L'
11	31	●	'Cingulum_Ant_L'	35	●	'Cingulum_Post_L'
12	32	●	'Cingulum_Ant_R'	35	●	'Cingulum_Post_L'
13	32	●	'Cingulum_Ant_R'	36	●	'Cingulum_Post_R'
14	31	●	'Cingulum_Ant_L'	38	●	'Hippocampus_R'
15	32	●	'Cingulum_Ant_R'	38	●	'Hippocampus_R'
16	31	●	'Cingulum_Ant_L'	39	●	'ParaHippocampal_L'
17	32	●	'Cingulum_Ant_R'	39	●	'ParaHippocampal_L'
18	22	●	'Olfactory_R'	40	●	'ParaHippocampal_R'
19	25	●	'Frontal_Med_Orb_L'	40	●	'ParaHippocampal_R'
20	26	●	'Frontal_Med_Orb_R'	40	●	'ParaHippocampal_R'
21	25	●	'Frontal_Med_Orb_L'	68	●	'Precuneus_R'
22	26	●	'Frontal_Med_Orb_R'	68	●	'Precuneus_R'
23	38	●	'Hippocampus_R'	68	●	'Precuneus_R'
24	39	●	'ParaHippocampal_L'	68	●	'Precuneus_R'
25	40	●	'ParaHippocampal_R'	68	●	'Precuneus_R'
26	39	●	'ParaHippocampal_L'	70	●	'Paracentral_Lobule_R'
27	24	●	'Frontal_Sup_Medial_R'	87	●	'Temporal_Pole_Mid_L'
28	24	●	'Frontal_Sup_Medial_R'	88	●	'Temporal_Pole_Mid_R'
29	32	●	'Cingulum_Ant_R'	110	●	'Vermis_3'
30	31	●	'Cingulum_Ant_L'	111	●	'Vermis_4_5'
31	32	●	'Cingulum_Ant_R'	111	●	'Vermis_4_5'

Tabla 5. Listado de las conexiones que conforman la primera subred hallada bajo la hipótesis de mostrar hipoconectividad en los pacientes con ASD. Para cada uno de los enlaces, se dispone del número y etiqueta de las dos regiones que conecta. Cada nodo lleva un código de color de acuerdo con la leyenda disponible en la Figura 23, en la que se muestra la representación de dicha subred.

Tabla 6 del Anexo

ENLACE	Región A			Región B		
	Número		Etiqueta	Número		Etiqueta
1	76	●	'Pallidum_R'	91	●	'Cerebelum_Crus1_L'
2	78	●	'Thalamus_R'	101	●	'Cerebelum_7b_L'
3	74	●	'Putamen_R'	102	●	'Cerebelum_7b_R'
4	76	●	'Pallidum_R'	102	●	'Cerebelum_7b_R'
5	77	●	'Thalamus_L'	102	●	'Cerebelum_7b_R'
6	76	●	'Pallidum_R'	104	●	'Cerebelum_8_R'
7	78	●	'Thalamus_R'	104	●	'Cerebelum_8_R'
8	78	●	'Thalamus_R'	105	●	'Cerebelum_9_L'
9	74	●	'Putamen_R'	113	●	'Vermis_7'
10	78	●	'Thalamus_R'	113	●	'Vermis_7'
11	72	●	'Caudate_R'	116	●	'Vermis_10'
12	78	●	'Thalamus_R'	116	●	'Vermis_10'

Tabla 6. Listado de las conexiones que conforman la segunda subred hallada bajo la hipótesis de mostrar hipoconectividad en los pacientes con ASD. Para cada uno de los enlaces, se dispone del número y etiqueta de las dos regiones que conecta. Cada nodo lleva un código de color de acuerdo con la leyenda disponible en la Figura 23, en la que se muestra la representación de dicha subred.



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

PRESUPUESTO

Índice del Presupuesto

1. PRESUPUESTO DEL PROYECTO	5
1.1 PRESUPUESTO DESGLOSADO POR CAPÍTULOS	5
1.1.1 COSTE DE PERSONAL	5
1.1.2 COSTE DE LOS MATERIALES	5
1.1.3 COSTE DE LAS HERRAMIENTAS HARDWARE PARA EL DESARROLLO DEL PROYECTO	6
1.1.4 COSTE DE LAS HERRAMIENTAS SOFTWARE PARA EL DESARROLLO DEL PROYECTO	6
1.1.5 COSTES ASOCIADOS A LA REDACCIÓN DE LA MEMORIA	7
1.2 PRESUPUESTO TOTAL DEL PROYECTO	7

1. Presupuesto del proyecto

A continuación, se procederá a exponer el estudio económico detallado del proyecto. Como resulta evidente tras el análisis del mismo, uno de los grandes potenciales de este trabajo reside en que no requiere de un elevado presupuesto en materiales y herramientas hardware/software para su ejecución, dado que la parte más costosa, correspondiente a la obtención y preprocesado de las imágenes de fMRI, no ha supuesto coste alguno debido a que las imágenes han sido extraídas a partir del repositorio de datos e imágenes clínicas de ABIDE, que es una base de datos pública que ofrece una gran cantidad de imágenes de resonancia magnética cerebral ya preprocesadas para el estudio del trastorno del espectro autista.

Por esto, los costes asociados al proyecto quedan confinados básicamente a los gastos de personal y otros costes indirectos.

1.1 Presupuesto desglosado por capítulos

1.1.1 Coste de personal

En este apartado queda detallada la remuneración de cada uno de los participantes en el proyecto, de acuerdo a una estimación de los costes por hora de dichos profesionales. En este caso, ha intervenido D. David Moratal Pérez, director del proyecto; D. Antonio Díaz Parra, cotutor del proyecto y encargado de la supervisión del mismo; y D. Aitana Pascual Belda, autora del proyecto y encargada de llevar a cabo la investigación.

Puesto	Cualificación	Unidades	Cantidad	Coste unitario (€)	Coste total (€)
Director del Trabajo de Final de Grado	Ingeniero de Telecomunicación	h	15	22	330
Cotutor del Trabajo de Final de Grado	Ingeniero de Telecomunicación	h	40	22	880
Autora del Trabajo de Final de Grado	Estudiante de Ingeniería Biomédica	h	300	16	4800
TOTAL					6010

1.1.2 Coste de los materiales

En este apartado se analizan los costes correspondientes a los materiales utilizados en el proyecto. En este trabajo, como materiales únicamente se han utilizado las imágenes de resonancia magnética funcional fMRI obtenidas a partir de la base de datos ABIDE, que es de dominio público. Por este motivo, no hay costes en el proyecto asociados a los materiales.

Concepto	Unidades	Cantidad	Coste unitario (€)	Coste total (€)
Set de imágenes de fMRI para cada sujeto del estudio	Número de sujetos	183	0	0
TOTAL				0

1.1.3 Coste de las herramientas hardware para el desarrollo del proyecto

Para el desarrollo de este proyecto, el único hardware necesario ha sido el ordenador utilizado para realizar los distintos análisis sobre las imágenes de fMRI. Se computará que el ordenador, cuyo precio se sitúa en torno a los 700 euros, tiene una vida útil o período de amortización de unos cuatro años (48 meses), de los cuales ha sido utilizado durante 12 meses prácticamente en exclusividad para el desarrollo de este proyecto, resultando en un coste total de 175 euros.

Concepto	Unidades	Cantidad	Precio (€)	Período de amortización (meses)	Período de uso (meses)	Coste total (€)
Ordenador	u	1	700	48	12	175
TOTAL						175

1.1.4 Coste de las herramientas software para el desarrollo del proyecto

En este proyecto, las herramientas software utilizadas han sido Matlab R2016a, entorno de programación y cálculo matemático desarrollado por MathWorks, y diversas *toolbox* específicas para la obtención, visualización y análisis de redes cerebrales. La Universitat Politècnica de València pone a disposición de sus alumnos la licencia de Matlab de manera gratuita, por lo que el uso de este software no ha supuesto coste alguno para el proyecto. Asimismo, las *toolbox* utilizadas (*NBS toolbox* y *BrainNet Viewer*) son herramientas gratuitas, para las cuales el único requisito de uso es disponer de Matlab.

Concepto	Unidades	Cantidad	Coste unitario (€)	Coste total (€)
Licencia de Matlab_R2015a para estudiantes de la UPV	u	1	0	0
<i>Toolbox</i> para Matlab 'NBS Toolbox'	u	1	0	0
<i>Toolbox</i> para Matlab 'BrainNet Viewer'	u	1	0	0
TOTAL				0

1.1.5 Costes asociados a la redacción de la memoria

Para la redacción de la memoria, ha sido necesario disponer de una licencia de Microsoft Office 365, que la Universitat Politècnica de València pone a disposición de los estudiantes de manera gratuita. Por este motivo, el valor de los costes directamente asociados a la redacción de la memoria es igual a cero.

Concepto	Unidades	Cantidad	Coste unitario (€)	Coste total (€)
Licencia de Microsoft Office 365	u	1	0	0
TOTAL				0

1.2 Presupuesto total del proyecto

	IMPORTE (€)	
CAPÍTULOS		
1. Coste de personal	6010	
2. Coste de los materiales	0	
3. Coste de herramientas hardware	175	
4. Coste de herramientas software	0	
5. Costes asociados a la redacción de la memoria	0	
PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN	6185	6185
13% DE GASTOS GENERALES		804,05
6% DE BENEFICIO INDUSTRIAL		371,10
SUMA		7360,15
21% IVA		1545,63
PRESUPUESTO TOTAL		8905,78

