



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA

Curso Académico:



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, dar las gracias a mi cotutora Úrsula Pérez por su apoyo y su ayuda. Sin el trabajo realizado por ella no hubiera podido llevar a cabo este trabajo de igual modo. Muchas gracias por tus consejos e ideas y por estar pendiente de mí, en los buenos y en los malos momentos.

En segundo lugar, dar las gracias a mi tutor David Moratal, primero por enseñarnos en clase el campo de las imágenes médicas, sobre todo el potencial que tiene la resonancia magnética como técnica de diagnóstico clínico. También, por ofrecerme la posibilidad de llevar a cabo este trabajo que tanto me ha enseñado.

Por último, a mi familia y amigos, que han estado apoyándome todo este tiempo.



## **RESUMEN**

El trastorno del espectro autista (TEA) se define como una patología con tres características fundamentales: trastorno de la relación, alteraciones en la comunicación y falta de flexibilidad mental y comportamental. Hasta la fecha su diagnóstico se reduce a un conjunto de pruebas clínicas y psicológicas subjetivas, lo que está motivando la búsqueda de biomarcadores objetivos sobre variaciones estructurales y funcionales en el cerebro.

El objetivo de este Trabajo Fin de Grado es el estudio de las diferencias en conectividad funcional cerebral mediante el análisis de imágenes de RM funcional en estado de reposo (rs-fMRI) entre sujetos con autismo y sujetos controles. Para ello se estudiará la correlación total y parcial entre pares de señales de regiones anatómicas del cerebro. Existe una controversia entre diferentes estudios para los resultados obtenidos dentro de la “default mode network” (DMN), entre hiper o hipoconectividad funcional de los sujetos con TEA.

Las imágenes utilizadas han sido proporcionadas por la base de datos multicentro y pública ABIDE (*Autism Brain Imaging Data Exchange*). Los sujetos han sido emparejados por diversas variables demográficas y se han agrupado en tres rangos de edad (niños, adolescentes y adultos), para estudiar el TEA desde un punto de vista del desarrollo.

Se han encontrado hipoconectividades funcionales de los sujetos con autismo respecto a los controles en regiones pertenecientes a la DMN. En niños entre la zona del giro temporal medio (parte anterior) izquierda y la parte derecha del lóbulo frontal ( $p = 0,0080$ ), también en el córtex orbitofrontal izquierdo y el giro frontal superior derecho ( $p = 0,0144$ ). En adolescentes entre el giro postcentral en ambos hemisferios cerebrales ( $p = 0,0012$ ), además entre el córtex precúneo derecho y el giro temporal medio (parte anterior) derecho ( $p = 0,0236$ ). Resultados que están en concordancia con los estudios de Assaf, Weng, Rudie y Mueller.

**Palabras Clave:** autismo, imágenes de resonancia magnética funcional, análisis de correlación total, análisis de correlación parcial, red neuronal por defecto, FSL.



## RESUM

El trastorn de l'espectre autista (TEA) es defineix com una patologia amb tres característiques fonamentals: trastorn de la relació, alteracions en la comunicació i falta de flexibilitat mental i comportamental. Fins ara el diagnòstic es redueix a un conjunt de proves clíniques i psicològiques subjectives, el que esta motivant la recerca de biomarcadors objectius sobre variacions estructurals i funcionals del cervell.

L'objectiu d'aquest Treball Fi de Grau es l'estudi de les diferències en connectivitat funcional cerebral mitjançant l'anàlisi d'imatges de RM funcional en estat de repòs (rs-fMRI) entre subjectes amb autisme i subjectes controls. Per a dur-ho a terme s'estudiarà la connectivitat total i parcial entre parells de senyals de regions anatòmiques del cervell. Existeix una controvèrsia entre diferents estudis per als resultats obtinguts dins de la "default mode network" (DMN), entre híper o hipoconnectivitat funcional dels subjectes amb TEA.

Les imatges utilitzades han sigut proporcionades per la base de dades multicentre i pública ABIDE (*Autism Brain Imaging Data Exchange*). Els subjectes han sigut emparellats per diverses variables demogràfiques i s'han agrupat en tres rangs d'edat (xiquets, adolescents i adults), per estudiar el TEA des d'un punt de vista del desenvolupament.

S'han trobat hipoconnectivitats funcionals dels subjectes amb autisme respecte als controls en regions pertanyents a la DMN. En xiquets entre la zona del gir temporal mitjà (part anterior) esquerra i la part dreta del lòbul frontal ( $p = 0,0080$ ), també al còrtex orbitofrontal esquerra i el gir frontal superior dret ( $p = 0,0144$ ). En adolescents entre el gir postcentral en els dos hemisferis cerebrals ( $p = 0,0012$ ), a més entre el còrtex precúneo dret i el gir temporal mitjà (part anterior) dret ( $p = 0,0236$ ). Resultats que estan en concordança amb els estudis d'Assaf, Weng, Rudie i Mueller.

**Paraules Claus:** autisme, imatges de ressonància magnètica funcional, anàlisi de correlació total, anàlisi de correlació parcial, xarxa neuronal per defecte, FSL.



## **ABSTRACT**

Autism Spectrum Disorder (ASD) is defined as a pathology with three main characteristics: relationship disorder, alterations in communication, and lack of mental and behavioral flexibility. To date, its diagnose is based on some subjective medical and psychological tests. For that reason, the investigations are focused on the pursuit of objective biomarkers about structural and functional variations in the brain.

The present work is based on the study of the variability in the cerebral functional connectivity by means of the analysis of functional RM images in resting state (rs-fMRI) among individuals with ASD and controls. For that, the connectivity among pairs of cerebral anatomical regions will be studied. There is a controversy in the results among different studies of the “default mode network” (DMN) about functional hyper or hypoconnectivity of the patients with ASD.

The used images have been provided by the multicentre and public database ABIDE (*Autism Brain Imaging Data Exchange*). The patients have been paired by different demographic variables and they have been divided into three ages ranges (children, teenagers and adults), in order to study ASD from a development point of view.

It has been found functional hypoconnectivities in patients with ASD in comparison with control subjects in these regions belonging to “default mode network” (DMN). In children, between left middle temporal gyrus (anterior part) and the right part of the frontal lobe ( $p = 0,0080$ ), also in left orbitofrontal cortex and right superior frontal gyrus ( $p = 0,0144$ ). In teenagers, between postcentral gyrus in both cerebral hemispheres ( $p = 0,0012$ ), also between right precuneus and the middle right temporal gyrus (anterior part) ( $p = 0,0236$ ). These results are in accordance with the studies of Assaf, Weng, Rudie and Mueller.

**Key words:** autism, TEA, functional MR images, total correlation analysis, partial correlation analysis, default mode network, FSL.



# ÍNDICE GENERAL

## ÍNDICE GENERAL

- Documento I. Memoria
- Documento II. Presupuesto



## ÍNDICE DOCUMENTO I. MEMORIA

CAPÍTULO 1. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS .....	1
CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN.....	3
2.1. El sistema nervioso.....	3
2.2. El sistema nervioso central .....	3
2.2.1. Encéfalo.....	4
2.2.2. Médula espinal.....	5
2.3. Default mode network (DMN) .....	5
2.4. Trastorno del espectro autista (TEA).....	6
2.4.1. Definición .....	7
2.4.2. Evaluación y diagnóstico .....	7
2.4.3. Tratamiento.....	8
2.5. Antecedentes .....	8
CAPÍTULO 3. MATERIALES .....	13
3.1. Sujetos autistas y controles a partir de la base de datos ABIDE .....	13
3.2. Herramientas informáticas .....	15
3.2.1. Matlab .....	15
3.2.2. FSLNets (FSL) .....	15
3.2.3. Cyberduck.....	16
CAPÍTULO 4. MÉTODOS.....	17
4.1. Preprocesado .....	17
4.1.1. Procesamiento básico .....	17
4.1.2. Eliminación del ruido.....	17
4.1.3. Registro .....	18
4.1.3.1. Extracción del cerebro.....	18
4.1.3.2. Registro mediante la técnica FLIRT & FNIRT .....	18
4.1.4. Diferentes estrategias de procesamiento .....	19
4.1.5. Regiones de interés.....	19
4.2. Correlaciones.....	20
4.2.1. Correlación total.....	20
4.2.2. Correlación parcial .....	21

4.3.	Análisis estadístico .....	22
4.3.1.	Modelo lineal general .....	22
4.3.2.	Matriz de diseño.....	23
4.3.3.	Contraste .....	24
4.3.4.	Matriz de permutación.....	25
4.3.5.	Corrección por comparaciones múltiples .....	25
4.4.	Selección de regiones a estudiar .....	26
4.5.	Outliers .....	26
CAPÍTULO 5. RESULTADOS .....		29
5.1.	Análisis estadístico en niños (< 12 años).....	29
5.1.1.	Correlación total.....	29
5.1.1.1.	Análisis multicentro.....	30
5.1.1.2.	Sujetos de NYU .....	31
5.1.2.	Correlación parcial .....	32
5.1.2.1.	Análisis multicentro.....	32
5.1.2.2.	Sujetos de NYU .....	33
5.1.3.	Análisis estadístico .....	34
5.1.3.1.	Correlación total (todos los sujetos) .....	34
5.1.3.2.	Correlación parcial (todos los sujetos) .....	35
5.1.3.3.	Correlación total (NYU) .....	36
5.1.3.4.	Correlación parcial (NYU) .....	37
5.2.	Análisis estadístico en adolescentes (12-18 años) .....	38
5.2.1.	Correlación total.....	39
5.2.2.	Correlación parcial .....	40
5.2.3.	Análisis estadístico .....	41
5.2.3.1.	Correlación total.....	41
5.2.3.2.	Correlación parcial .....	43
5.3.	Análisis estadístico en adultos (> 18 años).....	43
5.3.1.	Correlación total.....	44
5.3.2.	Correlación parcial .....	45
5.3.3.	Análisis estadístico .....	46
5.3.3.1.	Correlación total.....	46

5.3.3.2. Correlación parcial .....	47
CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN.....	49
CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES .....	53
CAPÍTULO 8. LÍNEAS FUTURAS .....	55
CAPÍTULO 9. BIBLIOGRAFÍA.....	57

## **ÍNDICE DOCUMENTO II. PRESUPUESTO**

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 2. PRESUPUESTOS PARCIALES (CUADROS DE PRECIOS) .....	3
CAPÍTULO 3. PRESUPUESTO TOTAL.....	5



**DOCUMENTO I:  
MEMORIA**



## ÍNDICE DOCUMENTO I. MEMORIA

CAPÍTULO 1. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS .....	1
CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN .....	3
2.1. El sistema nervioso.....	3
2.2. El sistema nervioso central .....	3
2.2.1. Encéfalo.....	4
2.2.2. Médula espinal.....	5
2.3. Default mode network (DMN) .....	5
2.4. Trastorno del espectro autista (TEA).....	6
2.4.1. Definición .....	7
2.4.2. Evaluación y diagnóstico .....	7
2.4.3. Tratamiento.....	8
2.5. Antecedentes .....	8
CAPÍTULO 3. MATERIALES .....	13
3.1. Sujetos autistas y controles a partir de la base de datos ABIDE .....	13
3.2. Herramientas informáticas .....	15
3.2.1. Matlab .....	15
3.2.2. FSLNets (FSL) .....	15
3.2.3. Cyberduck.....	16
CAPÍTULO 4. MÉTODOS.....	17
4.1. Preprocesado .....	17
4.1.1. Procesamiento básico .....	17
4.1.2. Eliminación del ruido.....	17
4.1.3. Registro .....	18
4.1.3.1. Extracción del cerebro.....	18
4.1.3.2. Registro mediante la técnica FLIRT & FNIRT .....	18
4.1.4. Diferentes estrategias de procesamiento .....	19
4.1.5. Regiones de interés .....	19
4.2. Correlaciones.....	20
4.2.1. Correlación total.....	20
4.2.2. Correlación parcial .....	21

4.3.	Análisis estadístico .....	22
4.3.1.	Modelo lineal general .....	22
4.3.2.	Matriz de diseño.....	23
4.3.3.	Contraste.....	24
4.3.4.	Matriz de permutación.....	25
4.3.5.	Corrección por comparaciones múltiples .....	25
4.4.	Selección de regiones a estudiar .....	26
4.5.	Outliers.....	26
CAPÍTULO 5. RESULTADOS .....		29
5.1.	Análisis estadístico en niños (< 12 años).....	29
5.1.1.	Correlación total.....	29
5.1.1.1.	Análisis multicentro.....	30
5.1.1.2.	Sujetos de NYU .....	31
5.1.2.	Correlación parcial .....	32
5.1.2.1.	Análisis multicentro.....	32
5.1.2.2.	Sujetos de NYU .....	33
5.1.3.	Análisis estadístico .....	34
5.1.3.1.	Correlación total (todos los sujetos) .....	34
5.1.3.2.	Correlación parcial (todos los sujetos) .....	35
5.1.3.3.	Correlación total (NYU) .....	36
5.1.3.4.	Correlación parcial (NYU) .....	37
5.2.	Análisis estadístico en adolescentes (12-18 años).....	38
5.2.1.	Correlación total.....	39
5.2.2.	Correlación parcial .....	40
5.2.3.	Análisis estadístico .....	41
5.2.3.1.	Correlación total.....	41
5.2.3.2.	Correlación parcial .....	43
5.3.	Análisis estadístico en adultos (> 18 años).....	43
5.3.1.	Correlación total.....	44
5.3.2.	Correlación parcial .....	45
5.3.3.	Análisis estadístico .....	46
5.3.3.1.	Correlación total.....	46

5.3.3.2. Correlación parcial .....	47
CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN.....	49
CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES .....	53
CAPÍTULO 8. LÍNEAS FUTURAS .....	55
CAPÍTULO 9. BIBLIOGRAFÍA.....	57



# CAPÍTULO 1. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS

La ingeniería biomédica tiene como motivación buscar metodologías que puedan mejorar el diagnóstico/tratamiento de ciertas enfermedades, con especial motivación en el estudio de las enfermedades que atañen al sistema nervioso como es el caso del trastorno del espectro autista (TEA, ASD por sus siglas en inglés, *autism spectrum disorder*). Este tipo de trastorno que empiezan desde la niñez y dura toda la vida condiciona en gran medida la vida de las personas que los sufren y su entorno.

El diagnóstico actual del TEA se basa en la observación de diferentes síntomas que son comunes en pacientes con este trastorno. Por tanto, se trata de un diagnóstico subjetivo y tardío, que no se puede llevar a cabo hasta que aparezcan los primeros síntomas. Debido a ello, es una gran motivación poder ayudar a los profesionales sanitarios ofreciéndoles biomarcadores específicos y objetivos de la enfermedad.

Las imágenes de resonancia magnética (RM) estructural o funcional son ampliamente utilizadas para hallar variaciones funcionales o anatómicas asociadas al TEA. A parte, su análisis puede ayudar en la caracterización biológica y al diagnóstico de este trastorno permitiendo el desarrollo de tratamientos más específicos y eficientes que mejorasen la calidad de vida del sujeto afectado y su entorno.

Con esta idea en mente, el principal objetivo del presente Trabajo Fin de Grado es el análisis estadístico de variaciones en la conectividad funcional cerebral entre sujetos que padecen dicho trastorno y sujetos controles, a partir de imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI).

Los objetivos específicos que se persiguen en este Trabajo Fin de Grado son los siguientes:

- La obtención de grupos homogéneos de pacientes con autismo, para reducir al máximo la variabilidad producida por distintos factores: la edad, el coeficiente intelectual, el género y la mano de escritura.
- La selección de las áreas claves del cerebro entre las cuales pueden aparecer variaciones en la conectividad cerebral debido al autismo.
- Realizar análisis estadísticos para distintos rangos de edad en busca de variaciones en la conectividad funcional cerebral en el autismo. Porque en algunos estudios existe una controversia en la conectividad cerebral de las mismas regiones.
- Comparar los resultados obtenidos con los resultados de otros estudios.



# CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN

## 2.1. EL SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso (SN) está formado por una compleja red de nervios y células especializadas conocidas como neuronas, que transmiten señales entre las distintas partes del cuerpo. A su vez, el SN se compone de una serie de mecanismos que regulan y controlan el cuerpo de los seres humanos y permiten su comunicación con el exterior. Queda mucho por conocer de este importante sistema por lo que existe una amplia investigación sobre el mismo.

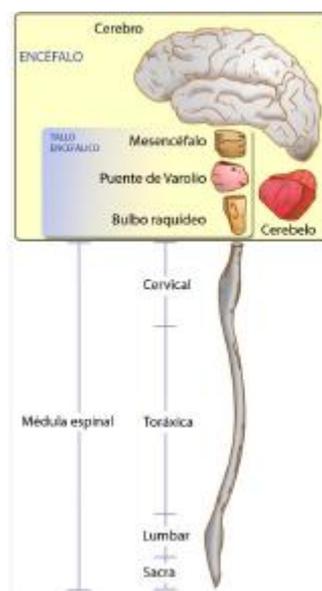
Estructuralmente, el sistema nervioso se divide en dos partes:

- Sistema nervioso central (SNC)
- Sistema nervioso periférico (SNP)

El SNC está formado por el encéfalo y la médula espinal, protegidas por el cráneo y la columna vertebral respectivamente. Por otra parte, el SNP está formado por un conjunto de neuronas sensoriales, ganglios y nervios que se conectan entre sí y con el SNC (Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, 2015).

## 2.2. EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Este Trabajo Fin de Grado se centra en el SNC. Sus dos segmentos principales, el encéfalo i la médula espinal se muestran en la Figura 2.1.



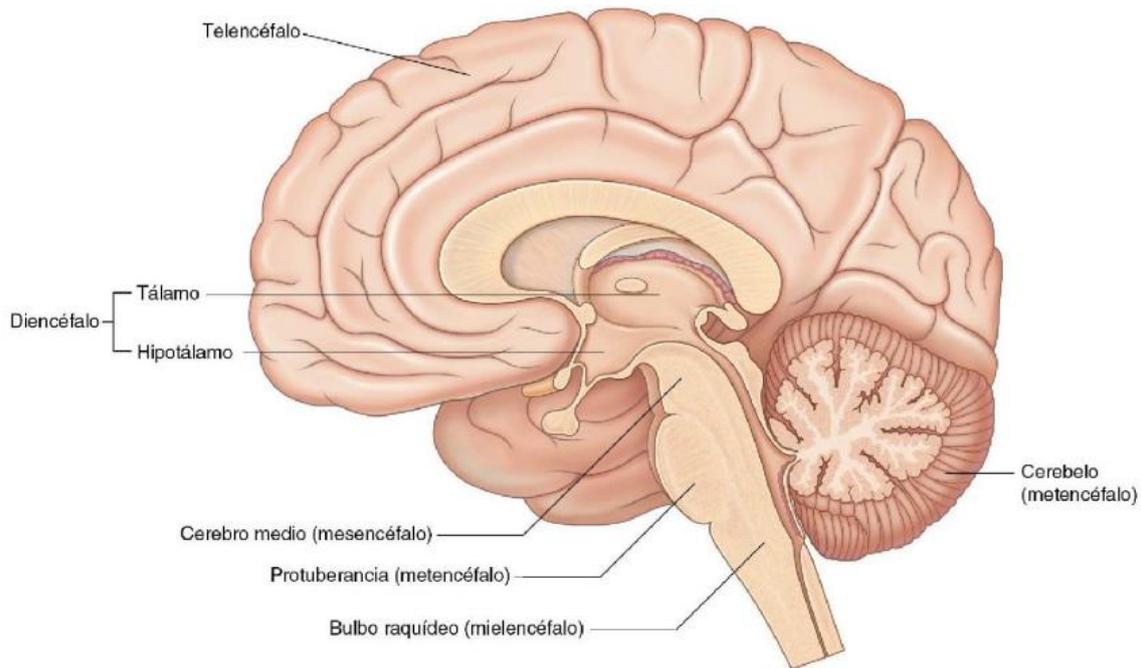
**Figura 2.1.** Sistema nervioso central, compuesto por el encéfalo (cerebro, cerebelo y tallo encefálico) y la médula espinal (Snell R. S. 2007).

### 2.2.1. Encéfalo

El encéfalo lo forman el cerebro, el cerebelo y el tronco del encéfalo. Los hemisferios cerebrales están constituidos de sustancia gris con cuerpos celulares, sustancia blanca constituida por los axones que forman tractos o vías, y los ventrículos, que son espacios ocupados por líquido cefalorraquídeo (LCR). El cerebelo tiene dos lóbulos laterales, conocidos como los hemisferios del cerebelo y una región en la línea media que recibe el nombre de vermis que une ambos hemisferios y los conecta entre sí. Los componentes del tronco del encéfalo son el mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo (Figura 2.2).

El encéfalo se divide en cinco partes continuas:

- El telencéfalo (cerebro) tiene dos hemisferios cerebrales. En su superficie se observan elevaciones (circunvoluciones) y valles (surcos). Cada uno de sus hemisferios se subdivide en cuatro lóbulos según su posición (Snell R. S. 2007):
  - Lóbulo occipital: contribuye a la percepción e interpretación de los estímulos visuales y del reconocimiento espacial.
  - Lóbulo parietal: procesa información táctil como la captación y lectura de los estímulos táctiles, tales como la presión, la temperatura y el dolor, además de la manipulación de objetos, el conocimiento numérico y el lenguaje.
  - Lóbulo temporal: interviene en el procesamiento de la información auditiva, y olfativa. También controla la memoria, el reconocimiento facial, las emociones, el equilibrio y la coordinación.
  - Lóbulo frontal: está relacionado con el pensamiento y con la realización de movimientos voluntarios.
- El diencefalo está integrado por el tálamo, el hipotálamo, el subtálamo y el epítálamo. Entre sus funciones se encuentran el procesamiento de la información sensorial o el control del sistema nervioso autónomo y del sistema neuroendocrino por parte del hipotálamo.
- El mesencéfalo se encuentra en la zona de unión entre las fosas craneales media y posterior. Se encarga de recoger impulsos nerviosos vinculados a órdenes motoras que tienen que ser ejecutadas por músculos, además recibe y procesa parte de los datos sensoriales externos.
- El metencéfalo se compone del cerebelo y la protuberancia. El cerebelo se encarga de la coordinación neuronal, muscular y de otros movimientos no voluntarios.
- El mielencéfalo (bulbo raquídeo) contiene los nervios craneales VI a XII. Se encarga de controlar funciones involuntarias como la respiración y el control de la frecuencia cardíaca (Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, 2015).



**Figura 2.2.** Partes en las que se subdivide el encéfalo (Telencéfalo, Diencéfalo, Mesencéfalo, Metencéfalo y Mielencéfalo) (Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, 2015).

### 2.2.2. Médula espinal

La médula espinal es la parte del SNC que se extiende desde el agujero magno hasta aproximadamente el nivel del disco entre las vértebras LI y LII en adultos. Es el punto de conexión entre el cerebro y el resto del organismo. Posee tanto neuronas que reciben información de los receptores situados en los diferentes órganos y estructuras (función aferente), como otras que envían información y órdenes a dichas zonas (función eferente). En ocasiones la médula espinal produce por sí misma una actuación sin que la información haya sido transmitida al cerebro, actuaciones conocidas como reflejos.

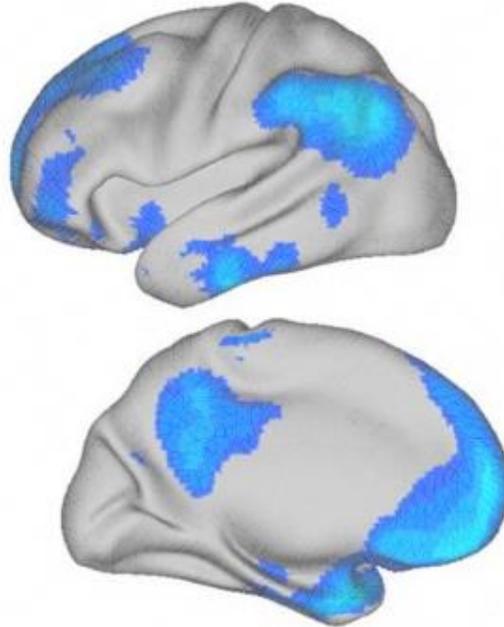
### 2.3. DEFAULT MODE NETWORK (DMN)

La DMN (Figura 2.3) se identificó originalmente por su aumento de actividad durante estados de tarea pasiva en comparación con una amplia gama de tareas activas. Es una de las redes neuronales en estado de reposo, que se definen como un sistema cerebral (o subsistemas que interactúan estrechamente) formado por áreas anatómicamente conectadas que interactúan entre ellas (Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008).

Todos los enfoques de neuroimagen convergen en una estimación similar de la anatomía de la red por defecto que es en gran medida compatible con la información disponible sobre la anatomía de conexión. Además, la arquitectura intrínseca de la red por defecto sugiere que comprende múltiples centros y subsistemas interactuantes. Estas serían por tanto las regiones que estarían asociadas a la DMN (Cheng, Rolls, Gu, Zhang, & Feng, 2015):

- Córtex ventral medial prefrontal
- Córtex posterior cingulado
- Lóbulo parietal inferior
- Córtex temporal lateral

- CórTEX dorsal medial prefrontal
- Formación del hipocampo
- Región medial del tálamo
- Precúneo



**Figura 2.3.** Regiones anatómicas que forman la DMN, default mode network (CórTEX ventral medial prefrontal, CórTEX posterior cingulado, Lóbulo parietal inferior, CórTEX temporal lateral, CórTEX dorsal medial prefrontal, Formación del hipocampo, Región medial del tálamo y Precúneo). Se muestra la superficie medial y lateral del hemisferio izquierdo usando una representación superficial promedio poblacional. (Buckner et al., 2008).

#### **2.4. TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA)**

Inicialmente fue Leo Kanner quien en 1943 describió por primera vez los tres rasgos comunes del autismo:

I.- Las relaciones sociales. Para Kanner, el rasgo fundamental del síndrome de autismo era “la incapacidad para relacionarse con las personas y las situaciones, destacando la extrema soledad a la que se ve abocado el niño autista”.

II.- La comunicación y el lenguaje. Kanner señalaba también un amplio conjunto de deficiencias y alteraciones en la comunicación y el lenguaje de los niños autistas, destacando como rasgos peculiares el lenguaje irrelevante y metafórico, la tendencia a comprender las emisiones de forma muy literal, la inversión de pronombres personales, la falta de atención al lenguaje, la apariencia de sordera en algún momento del desarrollo y la falta de relevancia de las emisiones profundas del desarrollo.

III.- La inflexibilidad. Kanner comentaba hasta qué punto se reducía drásticamente la gama de actividades espontáneas en el autismo y cómo la conducta del niño estaba gobernada por un deseo ansiosamente obsesivo por mantener el orden habitual de las cosas, que nadie excepto el propio niño, puede romper en raras ocasiones (Del & Kanner, 1943).

### 2.4.1. Definición

El TEA, es una condición neurológica y de desarrollo que comienza en la niñez y dura toda la vida. La prevalencia del TEA es de 1 de cada 88 niños y continúa aumentando. Típicamente, los síntomas suelen aparecer a partir de los tres años (for Disease Control & Prevention, 2012).

El TEA, perteneciente al grupo de trastornos generalizados del desarrollo, se define como una patología con tres características fundamentales: 1) trastorno cualitativo de la relación; 2) alteraciones de la comunicación y el lenguaje; y 3) falta de flexibilidad mental y comportamental. Estas tres dimensiones están presentes en las definiciones diagnósticas más empleadas: el **DSM-V** de la Asociación Americana de Psiquiatría (*American Psychiatric Association, APA*) y el **ICD-10** de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Por ejemplo, la definición que existe en el ICD-10 es la siguiente:

ICD-10: “Un tipo de trastorno generalizado del desarrollo que se define por: (a) la presencia de desarrollo anormal o alterado que se manifiesta antes de la edad de tres años, y (b) el tipo característico de funcionamiento anormal en las tres áreas de psicopatología: recíproco Interacción social, comunicación y comportamiento restringido, estereotipado y repetitivo.” (ICD-10, 2010).

Fue en el DSM-V donde se reconoció el término TEA que resalta la noción dimensional de un “continuo” (no una categoría), en el que se altera cualitativamente un conjunto de capacidades en la interacción social, la comunicación y la imaginación. El término TEA facilita la comprensión de la realidad social de estos trastornos e impulsa el establecimiento de apoyos para las personas afectadas y sus familiares.

No obstante, para la investigación es imprescindible la utilización de clasificaciones internacionales, el establecimiento de los subgrupos específicos y la descripción de sus características. Por ejemplo, en la base de datos de ABIDE, divide los sujetos con TEA en cuatro subgrupos:

1. Autismo
2. Asperger
3. Autismo atípico
4. Autismo atípico o asperger

### 2.4.2. Evaluación y diagnóstico

En el DSM-V se recogen una serie de síntomas que podría padecer el sujeto con TEA para su diagnóstico y clasificación (APA, 2014):

1. Dificultades clínicamente significativas y persistentes en la comunicación social, que se manifiesten en todos los síntomas siguientes:
  - a. Marcada dificultad en la comunicación no verbal y verbal usada en la interacción.
  - b. Ausencia de reciprocidad social.
  - c. Dificultades para desarrollar y mantener relaciones con iguales apropiadas para el nivel de desarrollo.
2. Patrones repetitivos y restringidos de conducta, actividades e intereses, que se manifiestan en por lo menos dos de los siguientes síntomas:

- a. Conductas estereotipadas motoras o verbales, o comportamientos sensoriales inusuales.
  - b. Adherencia excesiva a rutinas y patrones de comportamiento ritualistas.
  - c. Intereses restringidos.
3. Los síntomas deben estar presentes en la infancia temprana (de 3 a 6 años).

Para la detección de estos síntomas existen un conjunto de **herramientas subjetivas** como test que se basan en la observación de la conducta y conocimiento la historia del desarrollo de la patología. Existen dos niveles en las pruebas que se realizan:

- 1º Nivel: Pensado en pediatría infantil para el **diagnóstico clínico**. Se trata de un conjunto de protocolos, pruebas diagnósticas de tipo genético, bioquímico, neuroimagen y neurofisiológicas:
  - Estudio auditivo
  - ADN y cromosoma X frágil
  - Electroencefalograma (EEG) de vigilia y sueño
  - Potenciales evocados somestésicos
  - Cariotipo
- 2º Nivel: **Evaluación psicológica** (CDIAP, Centro de desarrollo infantil y atención precoz). Por un lado, la estimulación temprana, ya que se trata de un factor pronóstico muy importante. Por otra parte, cuestionarios y pruebas psicométricas encaminadas a realizar una valoración más precisa.

Por tanto, es imprescindible una colaboración de un equipo multidisciplinar para abordar todas las áreas del diagnóstico.

### 2.4.3. Tratamiento

No hay un tratamiento que cure esta patología ni tampoco existe ningún modelo de intervención eficaz ya que cada paciente con autismo presenta distintas características. Los programas existentes más efectivos se basan en la actuación temprana y una programación estructurada e intensiva. Por otro lado, es muy importante una baja proporción profesor-alumno encaminada a la instrucción individualizada y participación por parte de la familia. Por tanto, los tratamientos actuales, se basan en promover el bienestar emocional del niño y conseguir la autonomía personal. Favorecer el desarrollo social y comunicativo, ayudando al niño a interpretar el mundo que le rodea y trabajando los problemas de conducta.

### 2.5. ANTECEDENTES

Debido al aumento de la prevalencia del TEA, el ritmo de la investigación va dirigido a la comprensión de la neurobiología de este complejo trastorno y del neurodesarrollo que lo provoca. Los estudios de neuroimagen y las autopsias *postmortem* han proporcionado evidencias de interrupciones en la conectividad funcional y estructural en los cerebros de individuos con este trastorno (Vissers, X Cohen, & Geurts, 2012).

Los hallazgos generales en cuanto a cambios estructurales del cerebro, frecuentes en la literatura sobre TEA, apuntan a una disminución de la integridad de la sustancia blanca, la sustancia gris y la coherencia neural de largo alcance. Se observan variaciones de volumen en estructuras subcorticales y cambios de volumen área y espesor de distintas zonas de la superficie cortical. Por ejemplo, se observó una disminución del volumen de materia gris en el lóbulo

temporal en los sujetos con TEA. Sin embargo, hay poco consenso en la localización detallada de estos hallazgos. También hay pocos estudios que relacionan estas alteraciones con el fenotipo conductual del trastorno (Rane et al., 2015).

En cuanto a cambios funcionales, una de las observaciones más bien documentadas en la literatura sobre el autismo es la presencia de una conectividad funcional aberrante o una comunicación interregional (Belmonte, 2004). Por tanto, resulta muy interesante medir la conectividad funcional a partir de un conjunto de imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI). Existe un acuerdo casi universal de que el autismo está relacionado con alteraciones de la conectividad cerebral, ya sea, debido a una hipoconectividad o hiperconectividad de los sistemas cerebrales en un área dada respecto a otra. Aunque la naturaleza precisa del porqué y cómo se producen estas alteraciones no está del todo clara y continúa debatiéndose en la actualidad.

En los resultados del trabajo realizado por Cheng y colaboradores en 2015 (Cheng et al., 2015) se observó un sistema clave para la identificación del autismo en la región localizada entre el giro temporal medio y el surco temporal superior. También se identifica un segundo sistema clave relevante para la detección del TEA, en la región del lóbulo parietal superior y precúneo. Por tanto, se sugiere una anomalía en la conectividad entre un grupo de sistemas cerebrales relacionados y parcialmente solapados caracterizados como la red neuronal por defecto (*default mode network*, DMN).

La realidad es que existen discrepancias en los diferentes estudios sobre patrones que afectan a la conectividad y los factores que contribuyen a estos factores. Por ejemplo, hay estudios que alegan patrones de hipoconectividad para un área dada, en cambio, en otros estudios defienden patrones de hiperconectividad para esta misma zona. Esto puede ser debido a cambios en el desarrollo, por lo que se propone caracterizar explícitamente la edad en trabajos futuros, ya que esto puede ayudar a resolver hallazgos contradictorios en la literatura y llegar a comprender mejor la neurobiología del autismo (Uddin, Supekar, & Menon, 2013). Hasta 2013 se realizaban los estudios sin agrupar por la edad y se ha visto que esto puede afectar a patrones de hiper o hipoconectividad en una misma región.

Además de los factores relacionados con la edad también pueden aparecer resultados contradictorios de hipótesis de hiperconectividad o hipoconectividad, debido a varios factores metodológicos. Es decir, diferencias grupales en los estudios de conectividad funcional pueden verse gravemente afectados por detalles metodológicos (Kana, Uddin, Kenet, Chugani, & Müller, 2014).

La mayoría de los estudios informaron entre el diagnóstico de grupos mediante la comparación de la conectividad funcional en estado de reposo y los patrones de correlación utilizando tres tipos de análisis a partir de imágenes de fMRI:

- **Análisis de componentes independientes (*independent component analysis*, ICA).** Es un método que pretende encontrar una combinación lineal de datos no-gaussianos, de forma que sus componentes sean estadísticamente independientes, o al menos tan independientes como sea posible (Hyvarinen, 2012).
- **Análisis basado en semillas (*seed-based correlation analysis*, SCA).** Este método requiere la selección, a priori, de un vóxel, un grupo de vóxeles o una región del atlas,

basándose en artículos científicos o en los mapas funcionales de activación obtenidos a partir de un experimento. A continuación, se usan los datos en el tiempo como un regresor en un análisis de correlación lineal o en un análisis de modelo lineal general (GLM), para calcular los mapas de conectividad funcional a partir de la covarianza de todo el cerebro con la región semilla (Cole, 2010). De esta forma se obtienen los vóxeles conectados a esa semilla.

- **Análisis basado en ROI anatómico (ROI, *region of interest*).** Se refiere a la selección a priori de un grupo de vóxeles o regiones cerebrales para la investigación de relaciones entre cada par. Esto puede hacerse creando un pequeño espacio de búsqueda (típicamente una esfera con un radio de N vóxeles), o basado en atlas anatómicos.

A continuación, se muestran diferentes estudios (Tabla 2.1 y 2.2) que presentan discrepancias en la hipótesis de hiperconectividad o hipoconectividad de un área del cerebro. En primer lugar, se muestran los sujetos que han utilizado y las características más relevantes y, en segundo lugar, los resultados obtenidos en cada uno de los estudios.

Artículo científico	Modelo	Sujetos	Sexo (V/M)	Rango edad (años)
(Kennedy & Courchesne, 2008)	SCA	12 TEA 12 TC	12/0 12/0	15-45
(Assaf et al., 2010)	ICA	15 TEA 15 TC	14/1 13/2	10-23
(Weng et al., 2010)	SCA	16 TEA 15 TC	15/1 14/1	13-18
(Martino et al., 2011)	SCA	20 TEA 20 TC	17/3 14/6	7-13
(Anderson et al., 2011)	SCA	53 TEA 39 TC	53/0 39/0	8-34
(Rudie, Hernandez, & Brown, 2012)	SCA	38 TEA 33 TC	32/6 28/5	9-15
(Lynch et al., 2012)	SCA	20 TEA 19 TC	16/4 15/4	7-12
(Mueller et al., 2013)	ICA	12 TEA 12 TC	9/3 8/4	19-36
(Phillips, Feinstein, Ryali, & Menon, 2014)	ICA	20 TEA 20 TC	16/4 16/4	7-12
(Von dem Hagen, Stoyanova, Baron-Cohen, & Calder, 2013)	ICA y SCA	15 TEA 24 TC	15/0 24/0	19-36
(Washington et al., 2014)	ICA y SCA	24 TEA 24 TC	21/3 21/3	6-17

**Tabla 2.1.** Sujetos utilizados en distintos artículos científicos para cuantificar las alteraciones en conectividad funcional debidas al trastorno del espectro autista. Se muestra el número de controles (*typical control*, TC) y de sujetos con trastorno del espectro autista (TEA), la proporción de varones (V) y mujeres (M) y el rango de edad empleado en cada estudio. Además, se muestra el tipo de análisis utilizado: ICA (*independent component analysis*, análisis de componentes independientes) o SCA *seed-based correlation analysis*, análisis basado en semillas).

Artículo científico	Resultados en la conectividad funcional cerebral
(Kennedy & Courchesne, 2008)	Hipoconectividad dentro de la DMN.
(Assaf et al., 2010)	Hipoconectividad dentro de la DMN.
(Weng et al., 2010)	Hipoconectividad dentro de la DMN.
(Martino et al., 2011)	Hiperconectividad de la ínsula y el giro temporal superior.
(Anderson et al., 2011)	Hipoconectividad entre la región derecha de la ínsula y la izquierda.
(Rudie et al., 2012)	Hipoconectividad dentro de la DMN.
(Lynch et al., 2012)	Hiperconectividad dentro de la DMN.
(Mueller et al., 2013)	Hipoconectividad dentro de la DMN y en la red frontoparietal izquierda.
(Phillips et al., 2014)	Hiperconectividad dentro de la saliencia, la DMN, frontotemporales, motoras y visuales.
(Von dem Hagen et al., 2013)	Hipoconectividad dentro de la DMN (ICA y basado en semillas).
(Washington et al., 2014)	Hiperconectividad dentro de la DMN, visual y motora (ICA), hiperconectividad internodal en la DMN (basado en semillas).

**Tabla 2.2.** Diferencias significativas obtenidas en conectividad funcional cerebral en distintos artículos científicos para cuantificar las alteraciones en conectividad funcional debidas al trastorno del espectro autista. Se observa una controversia en los resultados, ya que, algunos estudios hablan de hiperconectividad de los sujetos con TEA respecto a los de control dentro de la DMN y otros hablan de hipoconectividad en esta misma región. ICA: *independent component analysis*, SCA: *seed-based correlation analysis*, DMN: *default mode network*.



## CAPÍTULO 3. MATERIALES

### **3.1. SUJETOS AUTISTAS Y CONTROLES A PARTIR DE LA BASE DE DATOS ABIDE**

La obtención de las imágenes de rs-fMRI de pacientes con autismo y controles fue posible gracias a la iniciativa ABIDE (*Autism Brain Imaging Data Exchange*) que proporciona una base de datos con 1112 sujetos provenientes de 16 universidades distintas (539 personas que sufren TEA y 573 controles típicos). Dada la heterogeneidad del autismo no es una buena opción utilizar todos los sujetos de la base de datos para la realización del análisis, sino que es mucho más beneficioso escoger los sujetos teniendo en cuenta los datos fenotípicos que se encuentran disponibles en la misma base de datos.

Cabe destacar que la mayoría de los sujetos que se encuentran en la base de datos son varones, hay un total de 948 varones y 164 mujeres. Por ello y para no incluir en el estudio el factor de confusión del sexo, para el presente estudio únicamente se utilizaron varones, opción elegida también en la mayoría de artículos científicos (Phillips et al., 2014). Además, dado que la mayoría de los sujetos son diestros, no se seleccionaron sujetos zurdos.

Por otro lado, la base de datos indica cada sujeto qué trastorno específico tiene dentro del TEA, habiendo 4 posibilidades (1: autista, 2: Asperger, 3: autista atípico, 4: Asperger o autista atípico). Únicamente se seleccionaron aquellos sujetos que pertenecían al grupo autista (1).

Como ya se ha mencionado, en el presente estudio se pretende entender si la edad es un factor importante para dar explicación a diferencias entre estudios que hablan de hiperconectividad de una zona del cerebro y estudios que hablan de hipoconectividad de esta misma zona. Por ello, finalmente se seleccionaron tres rangos de edad para analizar por separado basándose en el artículo (Uddin et al., 2013).

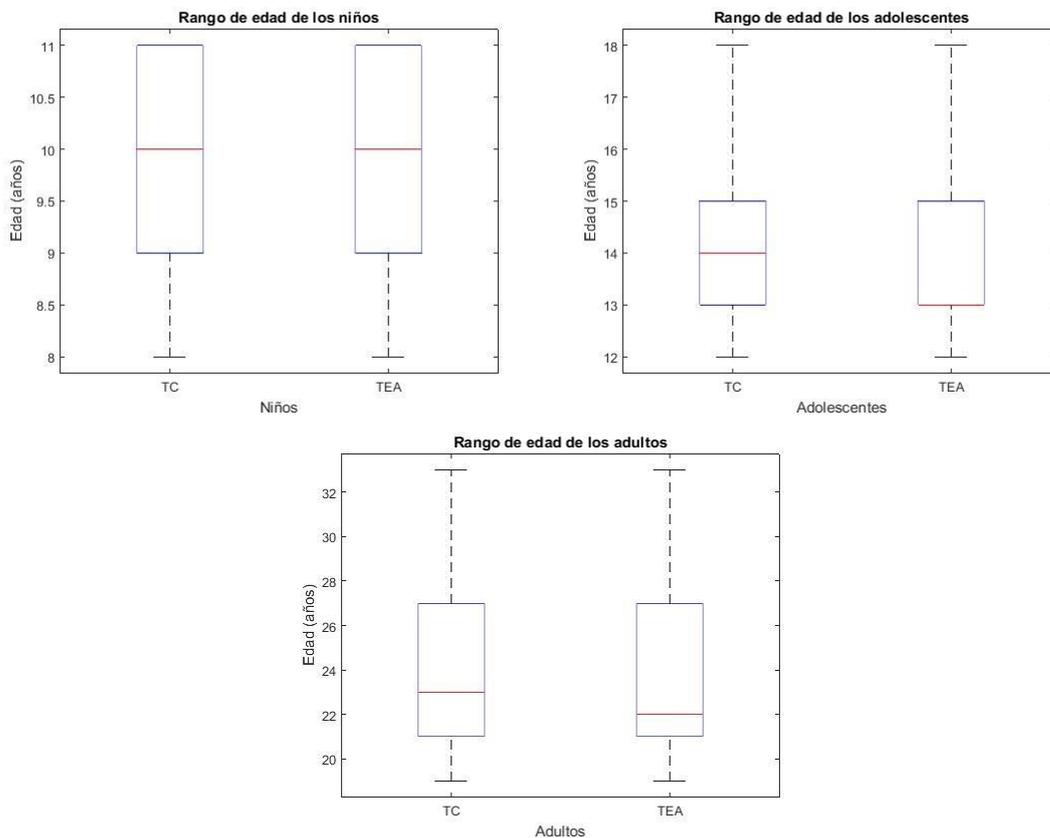
Por tanto, un grupo estará formado por los niños menores de 12 años, el siguiente grupo lo formarán los adolescentes cuyas edades se comprendan entre los 12 y los 18 años y finalmente los adultos serán aquellos sujetos que tengan más de 18 años.

La metodología a seguir consistía en ir seleccionando los sujetos que formarían parte de cada rango de edad de dos en dos; Los sujetos seleccionados fueron emparejados en cada centro de adquisición de dos en dos (un sujeto autista con un sujeto control) con una edad y un FIQ semejante. La diferencia máxima para emparejar fue  $\pm 2$  años para niños y adolescentes,  $\pm 5$  años en adultos, y  $\pm 10$  FIQ. Las características de los sujetos que cumplen los criterios de inclusión para cada grupo se muestran en la Tabla 3.1.

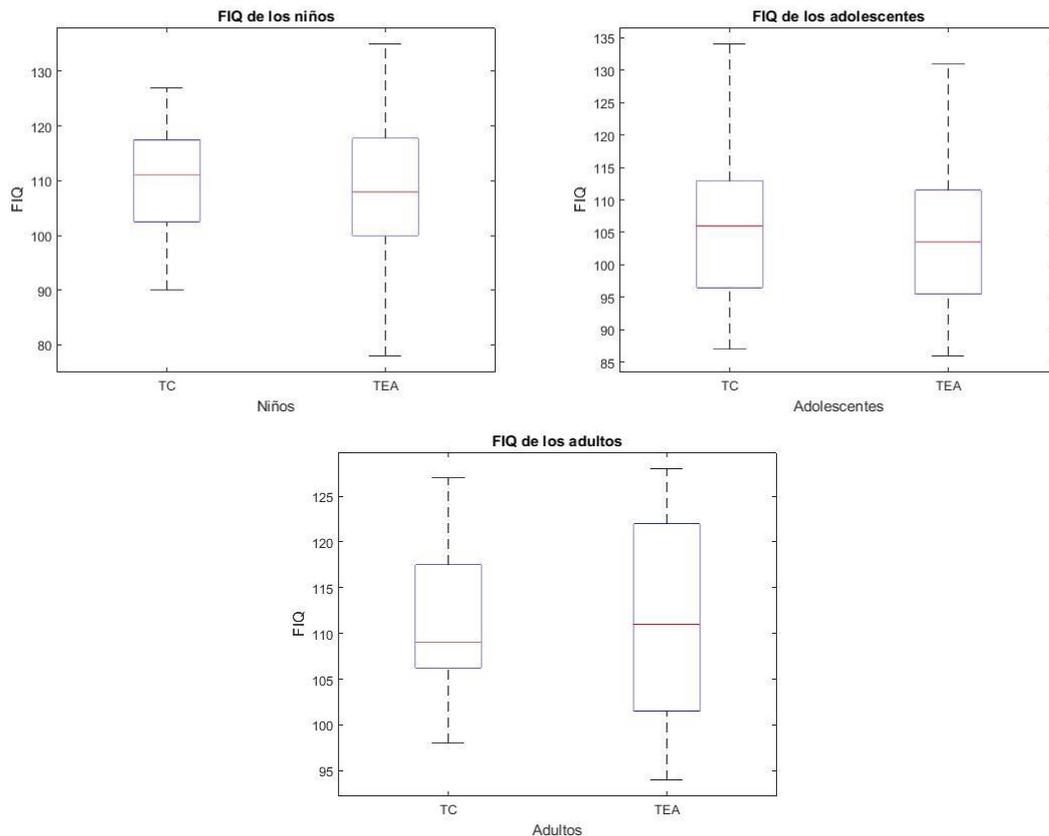
Rango de edad	Edad (años)	N.º de sujetos	Universidades
Niños	<12	58 – NYU (24)	NYU, UCLA, UM
Adolescentes	12-18	110	Leuven, NYU, Pitt, Trinity, UCLA, UM
Adultos	>18	42	CMU, Leuven, NYU, Pitt

**Tabla 3.1.** Sujetos utilizados para el análisis estadístico en cada rango de edad. Se han obtenido a partir de la iniciativa ABIDE sobre los cuales se estudia la conectividad funcional cerebral. CMU: *Carnegie Mellon University*, KKI: *Kenedy Krieger Institute*, Leuven: *Katholieke Universiteit Leuven*, NYU: *NYU Langone Medical Center*, Pitt: *University of Pittsburgh School of Medicine*, Trinity: *Trinity Centre for Health Sciences*, UCLA: *University of California Los Angeles*, UM: *University of Michigan*.

A continuación, se muestra la media y desviación estándar de edad (Figura 3.1) y el coeficiente intelectual, FIQ (Figura 3.2), de los sujetos utilizados en el estudio, agrupados por edad.



**Figura 3.1.** Diagramas de caja del rango de edad de los tres grupos: niños, adolescentes y adultos, para los sujetos de control y los sujetos con el trastorno del espectro autista. Atributos de los sujetos proporcionados por la base de datos ABIDE.



**Figura 3.2.** Diagramas de caja que muestran el coeficiente intelectual (FIQ) en niños, adolescentes y adultos, para los sujetos de control y los sujetos con el Trastorno del Espectro Autista. Atributos de los sujetos proporcionados por la base de datos ABIDE.

### 3.2. HERRAMIENTAS INFORMÁTICAS

En el siguiente apartado se mencionan los diferentes programas y herramientas que se han necesitado para llevar a cabo el presente Trabajo Fin de Grado.

#### 3.2.1. Matlab

Matlab (*MathWorks, Natick, Massachusetts, Estados Unidos*) es un entorno de programación cuyo lenguaje, basado en matrices, está especializado para el cálculo técnico para la resolución de problemas de ingeniería y científicos. Los gráficos integrados facilitan la visualización de los datos y la obtención de información a partir de ellos. Dispone de muchas funciones estadísticas, lo que ha sido de gran utilidad para desarrollar este Trabajo Fin de Grado.

#### 3.2.2. FSLNets (FSL)

FSL (*FMRIB Software Library, Oxford Centre for Functional MRI of the Brain, Oxford, Reino Unido*) es una biblioteca completa de herramientas de análisis de imágenes cerebrales de RM estructurales, funcionales y de difusión, (DTI).

Específicamente, en este trabajo, se usó la herramienta *FSLNets v0.6*, que ofrece código de Matlab para llevar a cabo el análisis de correlación entre las señales temporales de cada par de regiones cerebrales consideradas y encontrar diferencias estadísticamente significativas entre una condición control y una condición caso.

### **3.2.3. Cyberduck**

*Cyberduck* es un cliente *FTP Open Source* que permite la transferencia de archivos por *SFTM*, *WebDAV*, *Google Docs* y *Amazon S3* entre otros. Se utilizó para descargar fácilmente el conjunto de sujetos que aporta la iniciativa ABIDE con *Amazon S3*.

# CAPÍTULO 4. MÉTODOS

La metodología utilizada se basa en la detección de redes cerebrales a gran escala a partir de un análisis de oscilaciones de baja frecuencia en la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (señal BOLD, *Blood-Oxygen-Level Dependent*) medida usando imágenes de resonancia magnética funcional mientras los participantes están en reposo i no participan activamente en una tarea (*Resting state fMRI*, rs-fMRI).

## **4.1. PREPROCESADO**

La iniciativa ABIDE ofrece las imágenes de rs-fMRI preprocesadas con cuatro herramientas de neuroimagen distintas:

- Sistema de Computación Connectome (CCS).
- Pipeline configurable para el análisis de Connectomes (CPAC).
- Asistente de procesamiento de datos para rs-fMRI (DPARF).
- Kit de Análisis de Neuroimagen (NIAK).

En este Trabajo Fin de Grado se utilizó el preprocesado CSS (Xu, Yang, Jiang, Xing, & Zuo, 2015) porque contiene varios módulos únicos, como el procedimiento de control de calidad, la visualización de conectores cerebrales, la confiabilidad test-retest, la parcelación multimodal del cerebro y la asociación con todo el conector.

### **4.1.1. Procesamiento básico**

Este primer paso incluye la eliminación de los primeros cuatro volúmenes adquiridos hasta que se estabilizase el escáner de RM. La modificación del tiempo de corte sirve para corregir el tiempo de adquisición entre los cortes y el movimiento de la cabeza. Finalmente se normaliza la media global 4D de la intensidad a 1000, para poder realizar una comparación a nivel grupal.

### **4.1.2. Eliminación del ruido.**

El preprocesado CCS incluye una regresión para eliminar el ruido producido por el movimiento de la cabeza, por otros procesos fisiológicos que afectan a la señal de rs-fMRI (por ejemplo, los latidos cardiacos, la respiración o el movimiento de los ojos), o por las derivas del escáner de baja frecuencia.

En primer lugar, la eliminación del ruido producido por el movimiento de la cabeza y los procesos fisiológicos se realiza mediante regresión de la estimación de Friston de 24 parámetros de las curvas de movimiento (Smith et al., 2004). La serie temporal media de la materia blanca y el líquido cefalorraquídeo también se regresa. Finalmente se eliminan las tendencias lineales y cuadráticas de los datos de rs-fMRI mediante una regresión lineal múltiple.

### 4.1.3. Registro

#### 4.1.3.1. Extracción del cerebro

Antes del registro es necesario realizar la extracción del cerebro a partir de la técnica BET (*Brain extraction tool*) de FSL (Figura 4.1). Se trata de una técnica de segmentación para separar aquello que forma parte del cerebro y lo que no (tejidos no cerebrales con contraste y geometrías variables, por ejemplo, el cuero cabelludo) en las imágenes de rs-fMRI. Para ello, primero se estima un umbral de intensidad para la diferenciación de la región que es cerebro. Una vez hallado el umbral se estima la posición del centro de gravedad de la cabeza en la imagen i se obtiene una estimación del radio del cerebro para hacerse una idea del tamaño del cerebro. Finalmente, la superficie del cerebro se modela mediante un teselado triangular obteniendo una superficie esférica teselada que se va deformando y suavizando hasta encontrar una solución aceptable. Si esto no se consigue se repite el proceso con una restricción de suavidad mayor (Smith, 2002).

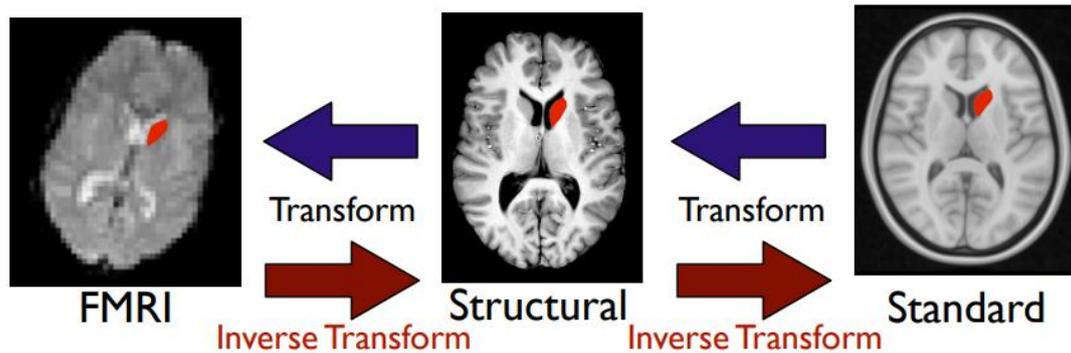


**Figura 4.1.** Extracción del cerebro. Desde la imagen original potenciada en T1 a la obtención de la máscara del cerebro gracias a la extracción del cerebro mediante la herramienta *FSL BET* (Smith, 2002).

#### 4.1.3.2. Registro mediante la técnica FLIRT & FNIRT

Se realizó el registro para calcular la transformación del espacio original al espacio MNI152 (*Montreal Neurological Institute*) para cada conjunto de datos a partir de una combinación de transformaciones funcional a anatómica y anatómica a plantilla estándar. Para la transformación funcional a anatómica se realizó la correspondencia espacial entre las imágenes funcionales individuales y las imágenes anatómicas mediante el uso de la superficie blanca con el algoritmo basado en límite de regiones (BBR) (Smith et al., 2004).

Finalmente, para la transformación de anatómica al estándar MNI se realizó la normalización espacial de imágenes volumétricas con FLIRT y FNIRT en FSL (Figura 4.2). Por un lado, FLIRT realiza una transformación afín y lineal para el registro de la imagen de funcional a anatómico (Jenkinson & Smith, 2001) por otro lado, FNIRT se encarga de realizar la segunda transformación no lineal para el registro de anatómico al estándar MNI152 (Andersson, Jenkinson, & Smith, 2007).



**Figura 4.2.** Registro mediante las técnicas FLIRT y FNIRT. Se obtienen las transformaciones antes de transformar/mover/remuestrear cualquier información relacionada con la imagen (como máscaras o atlas ROIs). Después, como se muestra con la región cerebral de color rojo, se aplican las transformaciones para realizar el registro de funcional a anatómica i de anatómica al estándar MNI152 (FSL, 2014).

#### 4.1.4. Diferentes estrategias de procesamiento

Los pasos descritos anteriormente son pasos comunes de preprocesamiento en la mayoría de los análisis de datos de rs-fMRI. Sin embargo, algunos tipos de análisis de rs-fMRI requieren etapas de preprocesamiento diferentes o adicionales. Es el caso del filtrado temporal, con un filtro paso banda o únicamente un filtrado paso alto para eliminar la componente continua, y la regresión de la señal global o no, que es la señal media teniendo en cuenta todos los vóxeles intracerebrales. Se pueden aplicar cuatro estrategias, combinación de aplicar o no un filtro paso banda y de la regresión o no de la señal global.

Se decidió no filtrar la señal porque las frecuencias de interés en estado de reposo también se encuentran en las frecuencias altas. La señal global se utiliza ampliamente como factor de regresión o normalización para eliminar los efectos de las variaciones globales en el análisis de los estudios de rs-fMRI. Sin embargo, hay una controversia considerable sobre su uso debido a los posibles sesgos que se pueden introducir cuando se aplica al análisis de la tarea y relacionados con el estado de reposo. En su mayor parte, la señal global ha sido considerada como una señal irrelevante, pero hay una evidencia creciente de que también puede contener información valiosa por esta razón y porque ya se regresó la señal media de la sustancia blanca y del líquido cefalorraquídeo se eligió no realizar esta regresión (Liu, Nalci, & Falahpour, 2017).

#### 4.1.5. Regiones de interés

Se extrajeron series temporales medias para varios conjuntos de regiones de interés (ROIs). En cada caso, la serie temporal media se tomó de los datos funcionales ya registrados en el espacio MNI. La iniciativa ABIDE realizó la extracción de series temporales para siete atlas. De estos siete atlas se eligió el de Harvard-Oxford (atlas HO) porque contiene las regiones anatómicas más relevantes para el estudio del autismo.

Este atlas probabilístico que abarca 48 áreas corticales y 21 áreas subcorticales se construyó a partir de datos estructurales y segmentaciones de imágenes potenciadas en T1 de 21 varones sanos y 16 mujeres sanas (edades comprendidas entre 18 y 50 años).

Se aplicó un umbral del 25% a cada uno de estos atlas y posteriormente se diferenciaron las regiones en hemisferios izquierdo y derecho en la línea media, asignándoles distinto valor de intensidad. Las ROIs subcorticales y corticales se combinaron y luego se fraccionaron en resolución funcional utilizando la interpolación de vecino más cercano.

## 4.2. CORRELACIONES

La correlación es el grado de magnitud en que dos o más variables están relacionadas linealmente entre sí. El enfoque más simple y más común es utilizar la correlación total, dando una matriz  $N \times N$  de coeficientes de correlación, que recibe el nombre de matriz de correlación. Pero, por otra parte, puede ser que se desee estimar la matriz de correlación parcial, cuyo objetivo es estimar únicamente las conexiones directas en la red y no las indirectas.

Marrelec y sus colegas (Marrelec et al., 2006) en su estudio sobre la correlación parcial aplicada a estudios de fMRI comentan que, al condicionar las dependencias entre dos regiones cerebrales con otras áreas cerebrales incluidas en la matriz, la correlación parcial puede proporcionar una mejor medida de la conectividad funcional "directa" que la correlación total. Por lo que en el presente estudio se usarán las correlaciones total y parcial para describir si hay diferencias en la conectividad cerebral entre dos pares de regiones en sujetos con TEA y sujetos de control dividiendo el análisis en dos partes:

- Correlación total entre pares de ROIs anatómicas.
- Correlación parcial entre pares de ROIs anatómicas.

Ambas correlaciones se calculan en el mismo fichero proporcionado por *FSLNets*, *nets\_netmats*. En este fichero le pasamos una cadena de texto para elegir que parámetro estadístico se quiere calcular. En nuestro caso, la cadena de texto necesaria para realizar el cálculo de la correlación total es 'corr', en cambio, para calcular la correlación parcial se trata de 'ridgep'. Además, para las 2 correlaciones *FSLNets* realiza una transformación de  $r$  de Pearson a  $Z$  de Fisher como se muestra en la Ecuación 4.1.

$$Z_f = \arcsinh(r_{xy}) = 0,5 \ln \frac{1 + r_{xy}}{1 - r_{xy}} \quad (\text{Ec. 4.1})$$

Dicha transformación se realiza porque a la hora de determinar un intervalo de confianza para el coeficiente de correlación de Pearson, nos enfrentamos al problema de la no-centralidad de la distribución, lo que hace difícil la estimación directa de los límites. No obstante, Fisher propuso una transformación del coeficiente de correlación cuya distribución se asume normal con desviación típica  $1/\sqrt{n-3}$ .

### 4.2.1. Correlación total

La correlación total es una de las generalizaciones de la "mutual information" y su función es cuantificar la redundancia o dependencia entre un conjunto de  $n$  variables aleatorias.

Para un conjunto de  $n$  variables aleatorias  $\{X_1, X_2, \dots, X_n\}$ , la correlación total  $C(X_1, X_2, \dots, X_n)$  se define como la divergencia Kullback-Leibler de la distribución conjunta. Esta divergencia realmente reduce a la diferencia más simple de las entropías como se muestra en la Ec. 4.2:

$$C(X_1, X_2, \dots, X_n) = \left[ \sum_{i=1}^n H(X_i) \right] - H(X_1, X_2, \dots, X_n) \quad (\text{Ec. 4.2})$$

dónde  $H(X_i)$  es la entropía de la información de la variable  $X_i$  y  $H(X_1, X_2, \dots, X_n)$  es la entropía conjunta del conjunto de variables  $\{X_1, X_2, \dots, X_n\}$ .

En términos de las distribuciones de probabilidad discretas sobre las variables  $\{X_1, X_2, \dots, X_n\}$ , la correlación total está dada por (Ec. 4.3):

$$C(X_1, X_2, \dots, X_n) = \sum_{x_1 \in X_1} \sum_{x_2 \in X_2} \dots \sum_{x_n \in X_n} p(x_1, x_2, \dots, x_n) \log \frac{p(x_1, x_2, \dots, x_n)}{p(x_1)p(x_2) \dots p(x_n)} \quad (\text{Ec. 4.3})$$

La correlación total es la cantidad de información compartida entre las variables del conjunto. La suma  $\sum_{i=1}^n H(X_i)$  representa la cantidad de información que las variables poseerían si fueran totalmente independientes entre sí. Por otro lado, el término  $H(X_1, X_2, \dots, X_n)$  es la cantidad real de información contenida en el conjunto de variables. La diferencia entre estos términos representa, por lo tanto, la redundancia absoluta presente en el conjunto dado de variables y proporciona una medida cuantitativa general de la estructura u organización incorporada en el conjunto de variables (Alfonso, Lobbrecht, & Price, 2010).

La correlación total cuantifica la cantidad de dependencia entre un grupo de variables. Una correlación total casi cero indica que las variables en el grupo son estadísticamente independientes; en el sentido de que conocer el valor de una variable no proporciona ninguna pista sobre los valores de las otras variables. Por otro lado, la máxima correlación total ocurre cuando una de las variables determina todas las demás.

Finalmente se muestra en la Ecuación 4.4 como se calcula la correlación total entre dos variables,  $X$  e  $Y$ , a partir del grado de variación conjunta de las dos variables ( $cov$ ) partido por el producto de la desviación típica ( $\sigma$ ) de las dos variables.

$$corr(X, Y) = \frac{cov(X, Y)}{\sigma_X \cdot \sigma_Y} \quad (\text{Ec. 4.4})$$

#### 4.2.2. Correlación parcial

La correlación parcial mide el grado de asociación entre dos variables aleatorias, con el efecto de eliminar un conjunto de variables aleatorias controladoras. Por tanto, sea  $y = (y_t)_t = 1, \dots, T$ , series de tiempo rs-fMRI. Se asume además que cada  $y_t$  es una realización de una variable Gaussiana de  $D$ -dimensionalidad,  $x = (x_i)_i = 1, \dots, D$ , de media  $\mu$  y matriz de covarianza  $\Sigma$ . Una medida de la fuerza de interacción directa entre regiones es la matriz de correlación parcial. Un coeficiente de correlación parcial entre dos regiones  $i$  y  $j$ , denotado por  $\Pi_{ij}$ , es un caso particular de un coeficiente condicional, es decir, es la correlación entre las regiones  $i$  y  $j$  condicionada por el conjunto de regiones restantes, es decir (Ec. 4.5):

$$\Pi_{ij} = Corr[x_i, x_j | \mathbf{x}_{R\{i,j\}}] \quad (\text{Ec. 4.5})$$

Por lo tanto, se tendrán  $D(D - 1)/2$  coeficientes de correlación parcial que forman la matriz de correlación parcial  $\mathbf{\Pi} = (\Pi_{ij})$ . Cada coeficiente de correlación parcial es una medida de la interacción entre los cursos de tiempo de dos regiones una vez que estas señales se han proyectado en el subespacio ortogonal a los cursos de tiempo de todas las demás regiones. Por lo tanto, sólo se considera la "correlación directa" entre ambas regiones, es decir, la correlación que no puede explicarse por la influencia de cualquier otra área en la red.

Sea el conjunto  $\varphi = (\varphi_{ij}) = \Sigma^{-1}$  la matriz de covarianza inversa de  $x$ , también llamada matriz de concentración o precisión. Dado  $\varphi$ , los coeficientes de correlación parcial pueden calcularse fácilmente mediante la siguiente relación (Ec. 4.6),

$$\Pi_{ij} = -\frac{\varphi_{ij}}{\sqrt{\varphi_{ii}\varphi_{jj}}} \quad (\text{Ec. 4.6})$$

para dos regiones distintas  $i$  y  $j$ , y  $\Pi_{ii} = 0$ .

El fichero *nets\_netmats* ofrece dos opciones para calcular la correlación parcial, 'icov' y 'ridgep', en el presente estudio utilizamos 'ridgep'. La diferencia es que 'icov' no está regularizada y 'ridgep' si que esta regularizada mediante la técnica de Tikhonov, que es una de las más populares para la resolución del problema inverso.

Dicha regularización se utiliza porque en el caso de que las ecuaciones utilizadas para obtener la correlación parcial no estén del todo bien planteadas, es recomendable utilizar la regularización de Tikhonov para obtener una aproximación estable de la solución exacta. Ya que, el ruido contenido en los datos puede producir este mal planteamiento de las ecuaciones y gracias a esta regularización se permite la obtención de modelos mejorados para la resolución de problemas prácticos (Flemming, 2011).

El análisis estadístico se realiza mediante la herramienta proporcionada por FSL, *FSLNets*. Esta herramienta proporciona unos ficheros con código para ser ejecutado en un programa como Matlab u Octave. El fichero principal *nets\_example* es el que se ha modificado para adaptar / customizar y automatizar el análisis y poder trabajar con señales de distintos centros de adquisición con distinta duración y tiempo de repetición.

### 4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

#### 4.3.1. Modelo lineal general

La obtención del modelo se realiza a partir del fichero *nets\_glm* que ofrece *FSLNets*. Este fichero realiza un análisis de modelo lineal general (*general linear model, GLM*) de los datos rs-fMRI. Para la obtención de este modelo han sido necesarias la creación de tres matrices; la matriz de diseño, la matriz de contraste y la matriz de permutación que se explicarán con más detalle en los siguientes apartados. Además, también es necesario la matriz tridimensional de correlación total o parcial (*netmats*) calculada a partir del fichero *nets\_netmats*, que contiene una matriz para cada sujeto. Esta matriz se calcula a partir de las señales de rs-fMRI de las ROIs que queramos incluir en el estudio. Cada elemento de la matriz representa la correlación existente entre cada par de regiones. Por tanto, tendremos una matriz que nos dice la correlación de una ROI con otra, siendo por tanto la diagonal la correlación de la ROI dada consigo misma.

A continuación, se explica el modelo completo o no restringido apropiado para los datos. Para el caso de regresión lineal simple, el modelo completo es el modelo de la regresión del error normal que es el que se puede observar en la Ec. 4.7:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_i + \varepsilon_i \quad (\text{Ec. 4.7})$$

Donde  $\mathbf{Y}$  son los valores de la matriz *netmats* (correlación),  $\mathbf{X}$  son los valores de las covariables (edad, coeficiente intelectual y centro de procedencia) que explican los datos, proporcionados por la matriz de diseño,  $\beta$  son los parámetros de regresión y  $\varepsilon$  es el error.

Posteriormente se realiza el ajuste a este modelo, ya sea por mínimos cuadrados o por el método de máxima probabilidad; para obtener la suma del error de los cuadrados. La suma del error de los cuadrados es la suma de las desviaciones al cuadrado de cada observación  $Y_i$  en torno a su valor esperado estimado. En este contexto, denotaremos esta suma de cuadrados por SSE, y quedaría (Ec. 4.8):

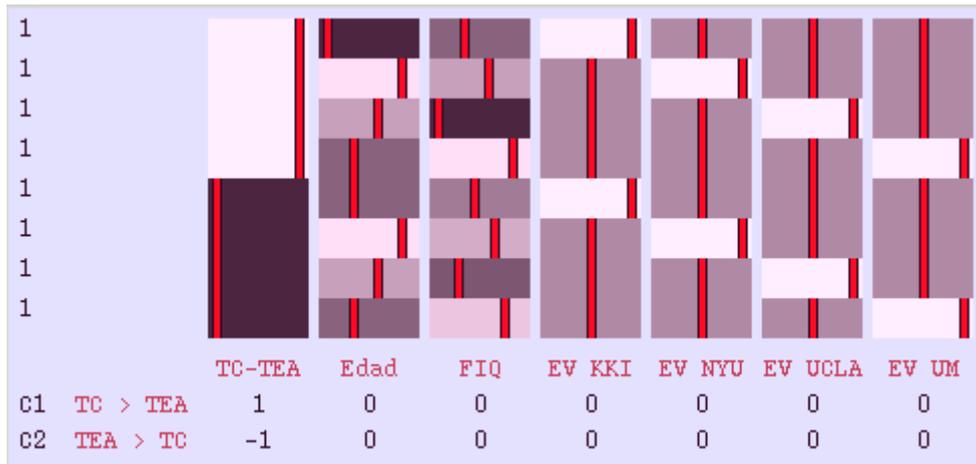
$$SSE = \sum [Y_i - (b_0 + b_1 X_i)]^2 = \sum [Y_i - Y_{estimada_i}]^2 \quad (\text{Ec. 4.8})$$

De esta forma se obtiene la SSE, que mide la variabilidad de las observaciones de  $Y_i$  alrededor de la línea de regresión ajustada. Por tanto, a partir de esta fórmula, se pueden calcular los parámetros de regresión ( $\beta$ ) que minimice la suma cuadrática de los errores (Kutner, 2005).

#### 4.3.2. Matriz de diseño

Las matrices de diseño (una para cada rango de edad estudiado) necesarias para el GLM se crearon de forma automática empleando Matlab. Esta matriz contiene distintas variables explicativas (*explanatory variables*, EV) que afectarán a la variabilidad del estudio, por tanto, al tenerlas en cuenta reduciremos esta variabilidad lo máximo posible. Por otro lado, la matriz de diseño tendrá tantas filas como sujetos participen en el estudio.

En la primera EV queda reflejado si el sujeto es autista o control (1 para control, -1 para TEA). La segunda EV refleja la edad del sujeto respecto a la media de edad considerando a los sujetos controles y a los sujetos autistas, es decir, la edad del sujeto en cuestión menos la media del total de sujetos. En la tercera EV se representa el coeficiente intelectual de cada paciente: el FIQ del paciente menos la media de todos los sujetos. Finalmente se tendrán tantas columnas como centros participen en el estudio, ya que, se trata de un estudio multicentro. Por ejemplo, si hay sujetos de 4 centros distintos se tendrán 4 columnas, y para cada sujeto se representará con un 1 en la columna del centro del que proviene y un 0 en las demás columnas (Figura 4.3).



**Figura 4.3.** Ejemplo de una matriz de diseño con ocho sujetos que provienen de cuatro centros distintos. En esta matriz se muestra en primer lugar si el sujeto es control o con TEA, con un 1 o un -1 respectivamente. Le sigue, su edad menos la media, el FIQ menos la media y el centro del cual proviene marcando un 1 en esa columna y un 0 en las demás. TC: *typical control* TEA: trastorno del espectro autista, KKI: *Kennedy Krieger Institute* NYU: *NYU Langone Medical Center* UCLA: *University of California Los Angeles*, UM: *University of Michigan*.

#### 4.3.3. Contraste

Una vez obtenido el modelo se plantean las hipótesis sobre los datos (como ya se ha mencionado ajustado por la edad, el FIQ y el centro del que proviene el sujeto). Se trata de un estudio no pareado, en el cual, se contrastan dos hipótesis (Ec. 4.9 y 4.10) sobre la diferencia entre dos grupos (TEA y control) ajustada por la covarianza:

Por un lado, que los controles tienen mayor conectividad cerebral que los autistas (hipoconectividad), entre dos pares de ROIs anatómicas:

$$TC > TEA \tag{Ec. 4.9}$$

Por otro lado, que los sujetos con TEA tienen una mayor conectividad cerebral, entre 2 pares de ROIs anatómicas, que los sujetos de control (hiperconectividad):

$$TEA > TC \tag{Ec. 4.10}$$

Esta doble hipótesis se traducirá en la práctica con la construcción de una matriz de contraste. El archivo de contraste debe tener una fila para cada contraste y una columna para cada EV que quedaría como se muestra (Figura 4.4):

C1	TC > TEA	1	0	0	0	0	0	0
C2	TEA > TC	-1	0	0	0	0	0	0

**Figura 4.4.** Matriz de contraste para evaluar las dos hipótesis planteadas. Corresponde a la que encontramos en la matriz de diseño mostrada en la Figura 4.3. La matriz de contraste refleja la realización de los 2 contrastes: en primer lugar, que la conectividad funcional cerebral es mayor en controles que en sujetos con TEA (hipoconectividad funcional cerebral) y en segundo lugar el caso inverso; que los sujetos con TEA tienen una mayor conectividad funcional cerebral que los controles (hiperconectividad).

Para la resolución de esta doble hipótesis es necesario obtener la significancia estadística. Para ello se calcula el  $p$ -valor que mide la evidencia de que se cumplan alguna de las dos condiciones en contra de la hipótesis nula (TEA = TC), para estudiar que el efecto no ha sido fruto del azar. Cuanto menor sea el  $p$ -valor, en cualquiera de los dos contrastes, mayor será la evidencia en contra de la hipótesis nula.

En *FSLNets*, el  $p$ -valor asociado a la hipótesis nula se calcula a partir del  $t$ -test (Ec. 4.11). Este test indica si la diferencia entre los promedios de los dos grupos probablemente refleja una diferencia "real" en la población de la cual se tomaron muestras de los grupos. Es decir, en nuestro estudio indica si existe alguna diferencia significativa entre los promedios de las correlaciones totales o parciales entre las muestras tomadas de las poblaciones control y TEA.

$$t = \frac{\bar{x}_{TC} - \bar{x}_{TEA}}{SE(\bar{x}_{TC} - \bar{x}_{TEA})} = \frac{\bar{x}_{TC} - \bar{x}_{TEA}}{\sqrt{\frac{var_{TC}}{n_{TC}} + \frac{var_{TEA}}{n_{TEA}}}} \quad (\text{Ec. 4.11})$$

Esto quiere decir, que el estadístico  $t$  es igual a la diferencia entre las medias de cada grupo TC y TEA partido por el error estándar de esta diferencia, que es igual a la varianza de cada grupo dividido entre el número de sujetos de ese grupo. Finalmente, el  $p$ -valor es la probabilidad de encontrar un valor de  $t$  tan alejado del cero como el calculado, suponiendo que la hipótesis nula es cierta. Si la hipótesis nula es cierta el valor de  $t$  sigue una distribución *t de Student*.

Al ejecutar *nets\_glm* con múltiples contrastes configurados, se obtienen los resultados (valores  $p$  corregidos y no corregidos) para cada uno de los contrastes. La salida de *nets\_glm* son las comparaciones estadísticas de las *netmats* basadas en los contrastes definidos. El resultado proporcionado por este fichero será de  $1 - p$ , por tanto, para que el resultado muestre significancia estadística al tratarse de dos contrastes dicho valor debe ser mayor de 0,975 ( $1 - p > 0,975$ ):

#### 4.3.4. Matriz de permutación

Finalmente, es necesario pasarle al fichero *nets\_glm* una última matriz, la matriz de permutación. Esta matriz le permite realizar en el análisis un último paso, el intercambio de archivos en bloque, es decir, se pueden intercambiar los datos de una fila a otra para asegurar que la significancia estadística no sea producto del azar.

#### 4.3.5. Corrección por comparaciones múltiples

Con las tres matrices (la de diseño, la de contraste y la de permutación) más la matriz con las correlaciones obtenidas, *netmats* ya se puede realizar el análisis estadístico con el fichero *nets\_glm*. Internamente, esta función le pasa estas matrices a la función proporcionada por *FSL* que se llama *Randomise* (Winkler, Ridgway, Webster, Smith, & Nichols, 2014), encargada de la inferencia estadística.

Debido a la realización de un test estadístico de forma repetida, cuando el número de comparaciones es elevado, como es el caso, puede dar lugar a un aumento de los falsos positivos. Por lo tanto, será necesario corregir por comparaciones múltiples, que en nuestro caso nos lo permitirá hacer la función *Randomise*. Esta función realiza esta corrección usando la distribución nula del máximo (a través de la imagen) corrigiendo el valor por *Family-wise error*

(*FWE-Corrected P*), controlando la tasa de error de la familia o grupo. Es decir, solo se aceptan valores de  $p$  corregidos por FWE en general inferiores a 0,05, por tanto, la probabilidad de que se produzcan falsos positivos en todo el espacio no supera el 5%. Realmente, al tratarse de un análisis con dos contrastes, el umbral es de 0,025 como ya se ha comentado anteriormente.

#### 4.4. SELECCIÓN DE REGIONES A ESTUDIAR

Por último, como se ha comentado, las ROIs se obtuvieron a partir del atlas de Harvard-Oxford. De las 110 regiones del cerebro que contiene el atlas solo 38 han sido analizadas en este estudio (pertenecientes a la DMN y algunas áreas relacionadas); basándonos en artículos científicos anteriores. A modo de aclaración este atlas divide las regiones en los dos hemisferios, por tanto, para un área anatómica en el atlas existen dos regiones una en el hemisferio izquierdo y otra en el derecho. Las regiones anatómicas consideradas son:

- Tálamo (TAL)
- Núcleo caudado (NCA)
- Putamen (PUT)
- Hipocampo (HIP)
- Amígdala (AMG)
- Lóbulo frontal (LFO)
- Córtex insular (CIN)
- Giro frontal superior (GFS)
- Giro frontal medio (GFM)
- Giro frontal inferior “pars triangularis” (GFIpt)
- Giro frontal inferior “pars opercularis” (GFIPo)
- Giro precentral (GPR)
- Giro temporal medio, parte anterior (GTM)
- Giro temporal medio, parte posterior (GTM)
- Giro postcentral (GPO)
- Giro cingulado, parte anterior (GCN)
- Giro cingulado, parte posterior (GCN)
- Córtex precúneo (CPR)
- Córtex orbitofrontal (COF)

#### 4.5. OUTLIERS

Una vez aclarada la metodología y cuando se ha podido llevar a cabo el estudio se analizó si había sujetos que fueran outliers. Para ello *FSLNets* tiene una herramienta *nets\_boxplots* que permite dibujar en dos diagramas de caja las correlaciones entre cada par de regiones; uno de ellos representa las correlaciones existentes en controles y el otro en sujetos con TEA. Los diagramas de cajas y bigotes son muy buenos para detectar outliers, ya que si detecta algún valor que supera 1,5 veces el rango intercuartílico lo marca como outlier.

Por tanto, a partir, de esta herramienta se observaron en los pares de regiones más significativos si contenían algún outlier para posteriormente eliminar ese sujeto junto con su emparejado, con el fin de reducir la varianza en la muestra.

Gracias a esta herramienta se detectó tres outliers en niños, cinco en adolescentes y cuatro en adultos. Su eliminación junto con la de su emparejado mejoró los p-valores en general, permitiendo que hubiera más pares de ROIs anatómicas con resultados estadísticamente significativos en adolescentes y niños (en el análisis realizado con sujetos de un único centro). Tras eliminar los outliers y sus emparejados, los sujetos del estudio se redujeron a un total de 52 niños, 100 adolescentes y 34 adultos, siendo la mitad de sujetos controles y la otra mitad sujetos con autismo.



## CAPÍTULO 5. RESULTADOS

En este capítulo se muestran los resultados obtenidos para los tres rangos de edad: niños, adolescentes y adultos. En cada uno de los grupos primero se muestran los resultados obtenidos en la correlación total entre pares de regiones y a continuación la correlación parcial L2-regularizada. En las matrices de correlación media obtenidas entre todos los pares de regiones posibles (de las 38 ROIs), la diagonal representa la correlación existente entre una región consigo misma (sería de 1 pero *FSLNets* le da un valor de 0).

Finalmente se examina para cada grupo los  $p$ -valores obtenidos tras el análisis estadístico, que mostrará la significancia estadística en la conexión funcional cerebral entre pares de regiones, utilizando dos contrastes:

1.  $TC > TEA \rightarrow$  **Hipoconectividad** funcional cerebral de los sujetos con TEA.
2.  $TEA > TC \rightarrow$  **Hiperconectividad** funcional cerebral de los sujetos con TEA.

Solo han resultado  $p$ -valores con una significancia estadística  $p < 0,025$  en los grupos de niños y adolescentes al estudiar la variabilidad en la correlación total, en los adultos no se ha conseguido obtener resultados significativos. Por otro lado, al estudiar la variabilidad en la correlación parcial no se han obtenido resultados significativos en ninguno de los tres grupos.

Para visualizar los resultados tras el análisis estadístico sobre la correlación total se muestran los 10  $p$ -valores menores. En cambio, debido a la obtención de unos peores resultados en la correlación parcial, solo se muestran los 5  $p$ -valores de menor valor.

### **5.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN NIÑOS (< 12 AÑOS)**

Además del análisis multicentro, dado que la mayoría de niños proceden de la *New York University* (NYU) se decidió realizar un análisis extra, únicamente de los sujetos provenientes del *NYU Langone Medical Center*.

#### **5.1.1. Correlación total**

En primer lugar, se muestra la correlación total media obtenida para todos los niños elegidos para el estudio y para los niños del NYU (Figuras 5.1 y 5.2).

### 5.1.1.1. Análisis multicentro

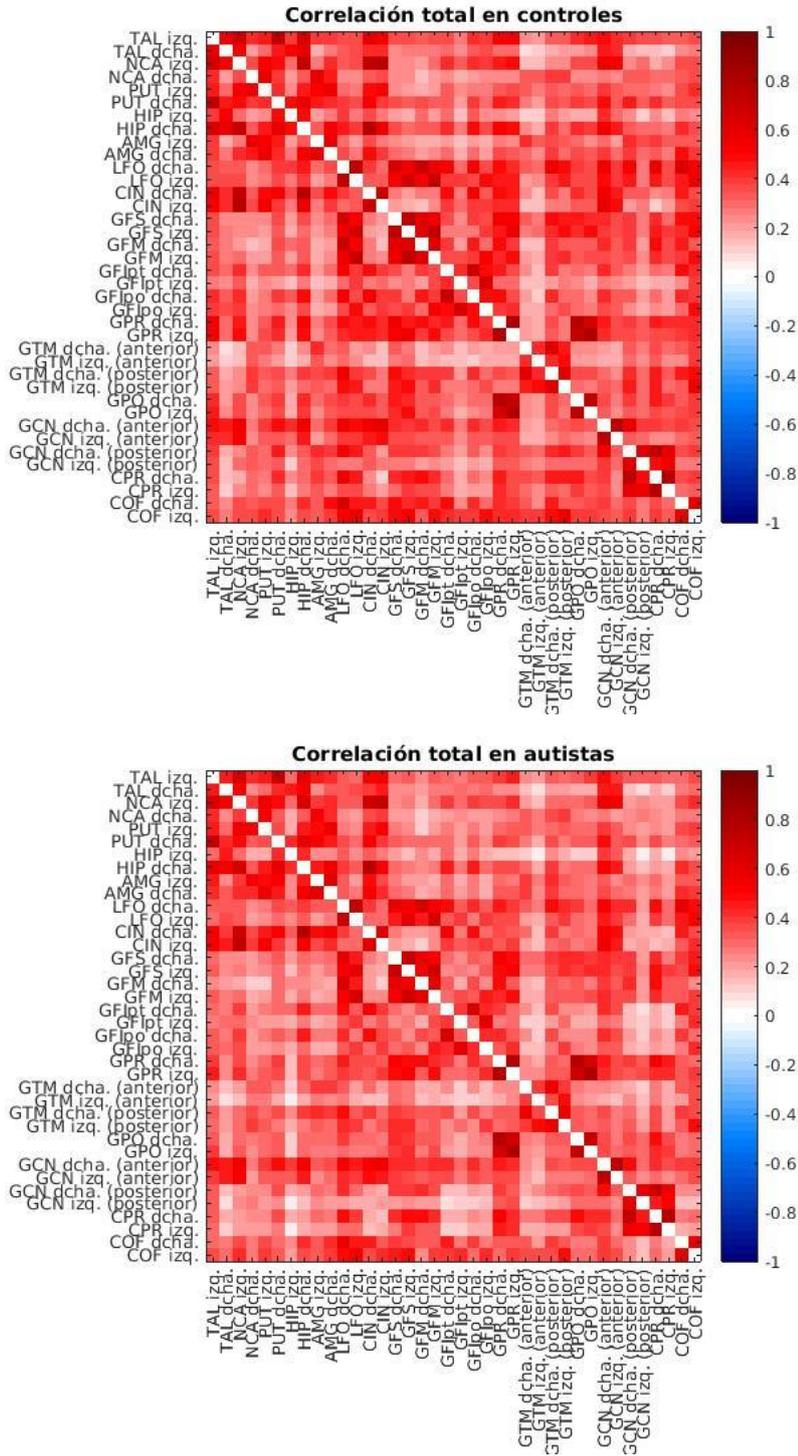
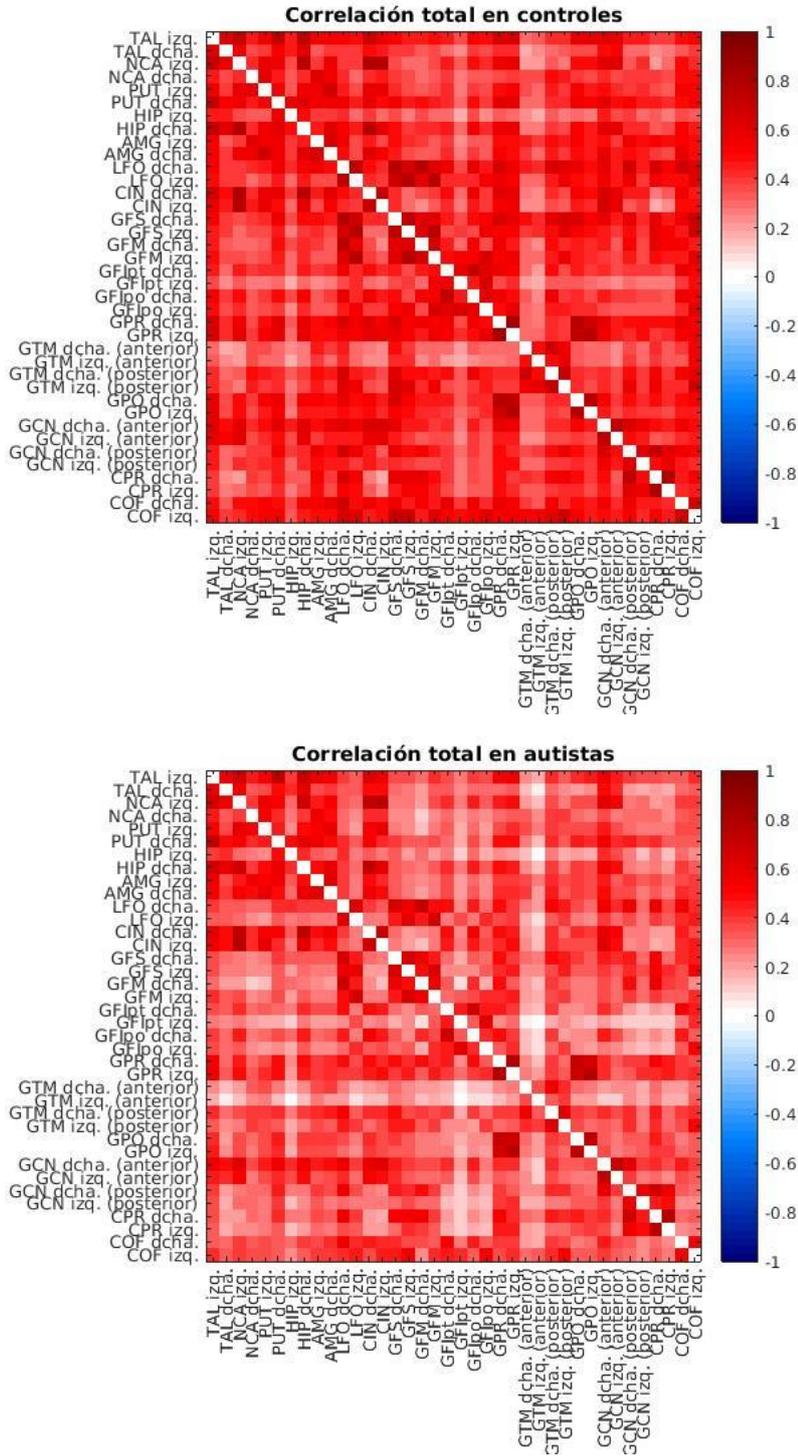


Figura 5.1. Matriz de correlación donde se puede ver la media de la correlación total obtenida del total de los niños controles (arriba) y los niños con TEA (abajo).

5.1.1.2. Sujetos de NYU



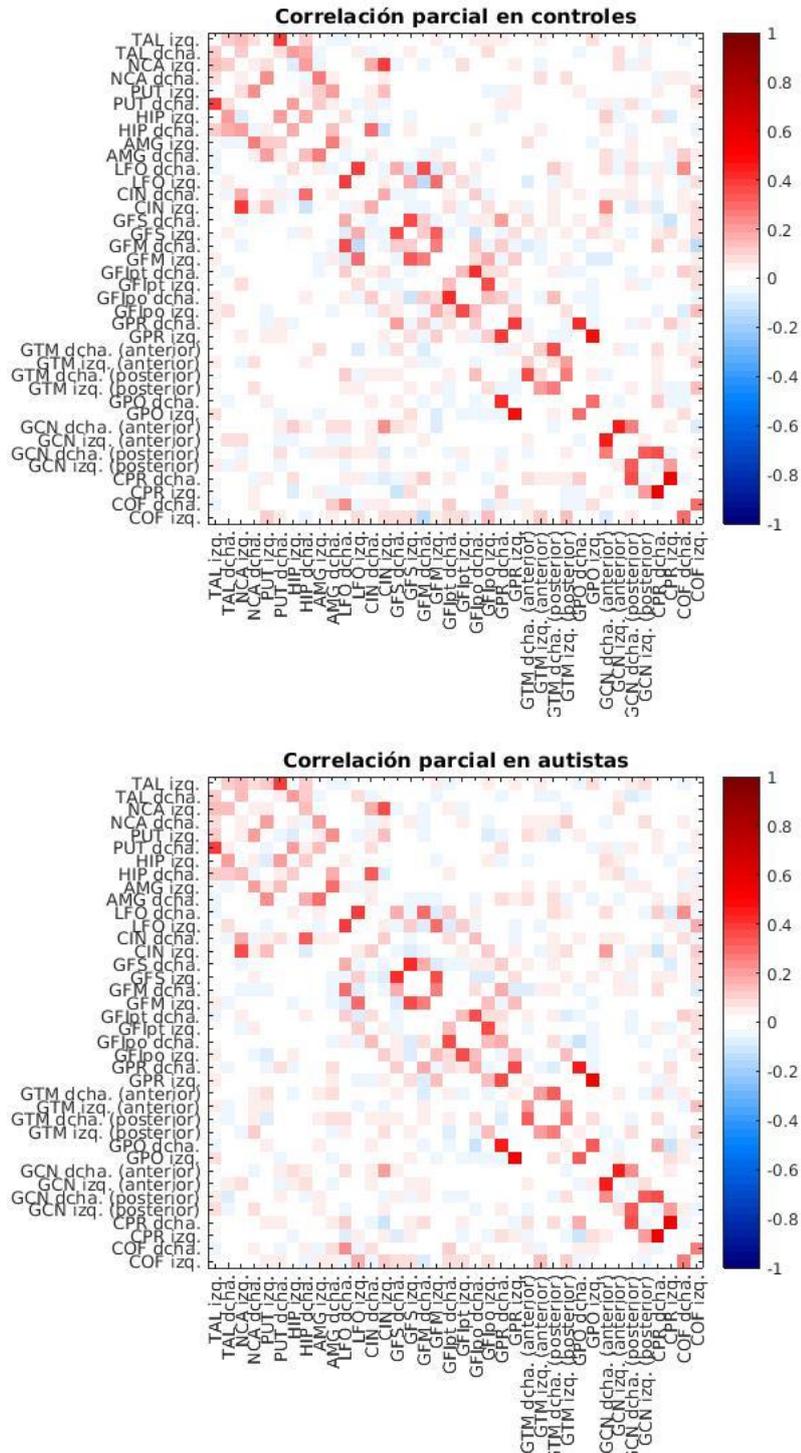
**Figura 5.2.** Matriz de correlación donde se puede ver la media de la correlación total obtenida para los niños controles (arriba) y los niños con TEA (abajo) pertenecientes al NYU Langone Medical Center.

Como se observa, en general las correlaciones totales obtenidas para todos los sujetos son positivas y semejantes. Por otro lado, la correlación total obtenida para los sujetos de NYU son también positivas en ambos casos. Se observa que en general, las correlaciones en los controles son de una intensidad mayor que las obtenidas en los sujetos con TEA.

### 5.1.2. Correlación parcial

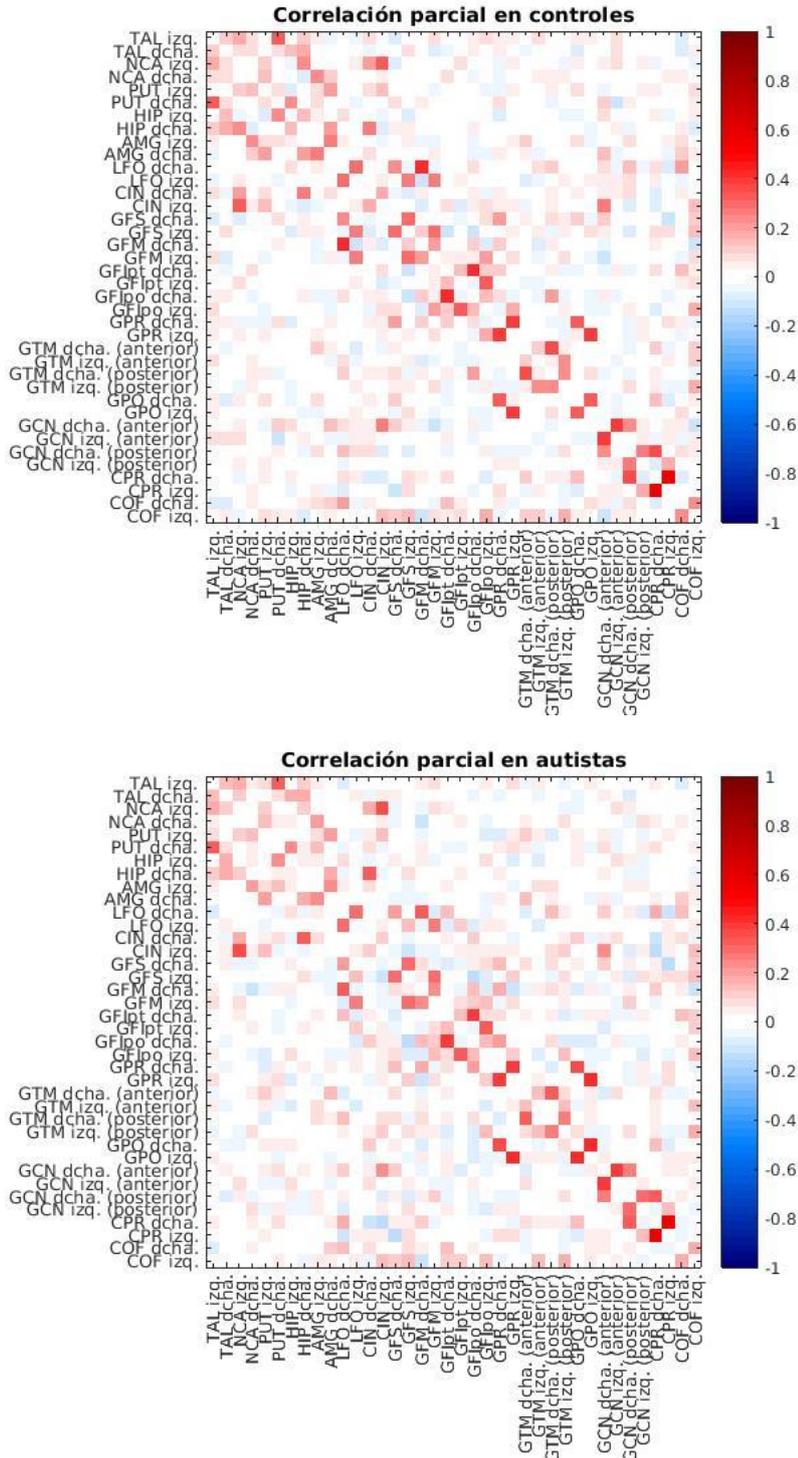
En segundo lugar, tenemos los resultados obtenidos en el caso de la correlación parcial regularizada L2, en el estudio multicentro (Figura 5.3) y en el estudio de los sujetos de NYU (Figura 5.4).

#### 5.1.2.1. Análisis multicentro



**Figura 5.3.** Matriz de correlación donde se puede ver la media de la correlación parcial obtenida del total de los niños controles (arriba) y los niños con TEA (abajo).

### 5.1.2.2. Sujetos de NYU



**Figura 5.4.** Matriz de correlación donde se puede ver la media de la correlación parcial obtenida para los niños controles (arriba) y los niños con TEA (abajo) pertenecientes al *NYU Langone Medical Center*.

A simple vista se observa cómo muchas de las correlaciones obtenidas tienen un valor de 0. Esto se debe a que esta correlación muestra la relación directa entre pares de regiones sin tener en cuenta el resto. Por tanto, esto mostraría aquellas regiones que no están conectadas directamente

unas con otras. En las demás correlaciones, en general, se observan valores positivos y negativos, valores bajos y semejantes en ambos grupos.

### 5.1.3. Análisis estadístico

#### 5.1.3.1. Correlación total (todos los sujetos)

En primer lugar, se exponen a modo de tablas, los  $p$ -valores obtenidos en la variabilidad existente entre las correlaciones totales para todos los sujetos en ambos grupos. Se muestran los dos contrastes realizados (Tablas 5.1 y 5.2).

<b>ROIs (<i>Regions of interest</i>)</b>	<b>TC &gt; TEA</b>
	<b><math>p</math>-valor</b>
GCN izqda. (posterior) / GTM dcha. (anterior)	0,1984
GCN dcha. (posterior) / GTM dcha. (anterior)	0,2336
GPR dcha. / PUT dcha.	0,3556
GCN izqda. (parte posterior) / HIP dcha.	0,4088
COF izqda. / GCN izqda. (posterior)	0,4622
GPR dcha. / CIN dcha.	0,4690
COF dcha. / GCN dcha. (posterior)	0,4762
GCN izqda. (posterior) / GTM dcha. (posterior)	0,4923
COF izqda. / GCN dcha. (posterior)	0,4927
COF izqda. / GTM dcha. (posterior)	0,5006

**Tabla 5.1.** Tabla con los  $p$ -valores tras el análisis. Se muestran los 10  $p$ -valores de menor valor obtenidos a partir del primer contraste (TC > TEA) sobre la variabilidad existente en la correlación total entre los dos grupos (TC y TEA) compuestos por todos los niños seleccionados para el estudio. Las regiones se muestran abreviadas como se expone en la pág. 1.25 apartado 4.4.

<b>ROIs (<i>Regions of interest</i>)</b>	<b>TEA &gt; TC</b>
	<b><math>p</math>-valor</b>
CIN dcha. / HIP dcha.	0,2962
HIP dcha. / PUT dcha.	0,3404
CIN izqda. / HIP dcha.	0,6480
HIP dcha. / PUT izqda.	0,6572
GFIpt dcha. / HIP dcha.	0,8754
GCN dcha. (anterior) / GFM. Izqda.	0,8948
HIP dcha. / NCA izqda.	0,8962
GTM dcha. (anterior) / NCA izqda.	0,9236
HIP dcha. / TAL dcha.	0,9392
GTM dcha. (anterior) / AMG dcha.	0,9612

**Tabla 3.2.** Tabla con los  $p$ -valores tras el análisis. Se muestran los 10  $p$ -valores de menor valor obtenidos a partir del segundo contraste (TEA > TC) sobre la variabilidad existente en la correlación total entre los dos grupos (TC y TEA) compuestos por todos los niños seleccionados para el estudio. Las regiones se muestran abreviadas como se expone en la pág. 1.25 apartado 4.4.

No existe significancia estadística entre ningún par de regiones para los dos contrastes estudiados. Por tanto, no podemos afirmar que existan diferencias en la correlación total entre los dos grupos (TC y TEA). Si que se han obtenido  $p$ -valores elevados entre pares de regiones, pero sin relevancia estadística.

### 5.1.3.2. Correlación parcial (todos los sujetos)

En este caso se muestran los  $p$ -valores obtenidos utilizando la correlación parcial (Tabla 5.3 y 5.4).

<b>ROIs (<i>Regions of interest</i>)</b>	<b>TC &gt; TEA</b>
	<b><math>p</math>-valor</b>
<b>CPR dcha. / NCA dcha.</b>	0,6582
<b>GFIpt izqda. / PUT izqda.</b>	0,7088
<b>GPR dcha. / GFS dcha.</b>	0,9414
<b>GTM dcha. (posterior)</b>	0,9584
<b>GPR dcha. / NCA izqda.</b>	0,9898

**Tabla 5.3.** Tabla con los  $p$ -valores tras el análisis. Se muestran los 5  $p$ -valores de menor valor obtenidos a partir del primer contraste (TC > TEA) sobre la variabilidad existente en la correlación parcial entre los dos grupos (TC y TEA) compuestos por todos los niños seleccionados para el estudio. Las regiones se muestran abreviadas como se expone en la pág. 1.25 apartado 4.4.

<b>ROIs (<i>Regions of interest</i>)</b>	<b>TEA &gt; TC</b>
	<b><math>p</math>-valor</b>
<b>AMG izqda. / TAL izqda.</b>	0,5474
<b>GFIpt izqda. / CIN izqda.</b>	0,5614
<b>COF izqda. / LFO izqda.</b>	0,8512
<b>GTM izqda. (anterior) / GTM dcha. (anterior)</b>	0,9760
<b>COF dcha. / GPO dcha.</b>	0,9910

**Tabla 5.4.** Tabla con los  $p$ -valores tras el análisis. Se muestran los 5  $p$ -valores de menor valor obtenidos a partir del segundo contraste (TEA > TC) sobre la variabilidad existente en la correlación parcial entre los dos grupos (TC y TEA) compuestos por todos los niños seleccionados para el estudio. Las regiones se muestran abreviadas como se expone en la pág. 1.25 apartado 4.4.

En ambos contrastes tampoco existe ningún par de regiones en el que se observe una variabilidad estadísticamente significativa entre la correlación parcial obtenida. Siendo en general  $p$ -valores de menor valor respecto a los obtenidos en la correlación total.

### 5.1.3.3. Correlación total (NYU)

En este apartado se exponen los resultados obtenidos en el segundo análisis estadístico realizado sobre los niños. En este caso, como ya se ha comentado, únicamente se han usado los sujetos aportados por el centro de NYU (Tablas 5.5 y 5.6).

ROIs ( <i>Regions of interest</i> )	TC > TEA
	<i>p</i> -valor
GTM izqda. (anterior) / LFO dcha. *	0,0080*
COF izqda. / GFS dcha. *	0,0144*
GTM dcha. (posterior) / GFS dcha.	0,0384
GTM izqda. (anterior) / GFS izqda.	0,0546
GTM dcha. (anterior) / GFS dcha.	0,0992
GTM izqda. (anterior) / GFS dcha.	0,1140
GTM izqda. (anterior) / NCA izqda.	0,1330
GCN izqda. (posterior) / GFipt dcha.	0,1333
COF izqda. / GTM dcha. (anterior)	0,1504
GTM izqda. (posterior) / GFS dcha.	0,1858

**Tabla 5.5.** Tabla con los *p*-valores tras el análisis. Se muestran los 10 *p*-valores de menor valor obtenidos a partir del primer contraste (TC > TEA) sobre la variabilidad existente en la correlación total entre los dos grupos (TC y TEA) compuestos por todos los niños del *NYU Langone Medical Center*. Las regiones se muestran abreviadas como se expone en la pág. 1.25 apartado 4.4.

ROIs ( <i>Regions of interest</i> )	TEA > TC
	<i>p</i> -valor
GTM dcha. (posterior) / CIN dcha.	0,8212
CIN dcha. / HIP dcha.	0,8502
CIN dcha. / HIP dcha.	0,9388
HIP dcha. / PUT izqda.	0,9402
GTM dcha. (posterior) / PUT izqda.	0,9508
CPR dcha. / PUT izqda.	0,9572
GCN izqda. (anterior) / GTM dcha. (posterior)	0,9656
GCN dcha. (anterior) / GTM dcha. (posterior)	0,9672
GTM izqda. (posterior) / CIN izqda.	0,9712
CIN izqda. / NCA izqda.	0,9762

**Tabla 5.6.** Tabla con los *p*-valores tras el análisis. Se muestran los 10 *p*-valores de menor valor obtenidos a partir del segundo contraste (TEA > TC) sobre la variabilidad existente en la correlación total entre los dos grupos (TC y TEA) compuestos por todos los niños del *NYU Langone Medical Center*. Las regiones se muestran abreviadas como se expone en la pág. 1.25 apartado 4.4.

En los resultados obtenidos únicamente con los niños provenientes del NYU si que existen dos pares de regiones con una significancia estadística para el primer contraste (\*). Por tanto, existe una hipoconectividad funcional de los niños con TEA respecto a los controles en los siguientes pares de ROIs anatómicas:

- La zona del giro temporal medio (parte anterior) perteneciente al hemisferio izquierdo y la parte derecha del lóbulo frontal.
- La zona del hemisferio izquierdo perteneciente al córtex orbitofrontal y el giro frontal superior derecho.

#### 5.1.3.4. Correlación parcial (NYU)

En cuanto a la correlación parcial se pueden ver los resultados en las Tablas 5.7 y 5.8.

ROIs ( <i>Regions of interest</i> )	TC > TEA
	<i>p</i> -valor
PUT izqda. / PUT izqda.	0,4878
GTM izqda. (posterior) / GTM izqda. (anterior)	0,7064
GCN izqda. (anterior) / GF1pt dcha.	0,8088
GPO dcha. / PUT izqda.	0,9497
GTM dcha. (posterior) / GFS dcha.	0,9826

**Tabla 5.7.** Tabla con los *p*-valores tras el análisis. Se muestran los 5 *p*-valores de menor valor obtenidos a partir del primer contraste (TC > TEA) sobre la variabilidad existente en la correlación parcial entre los dos grupos (TC y TEA) compuestos por todos los niños del NYU Langone Medical Center. Las regiones se muestran abreviadas como se expone en la pág. 1.25 apartado 4.4.

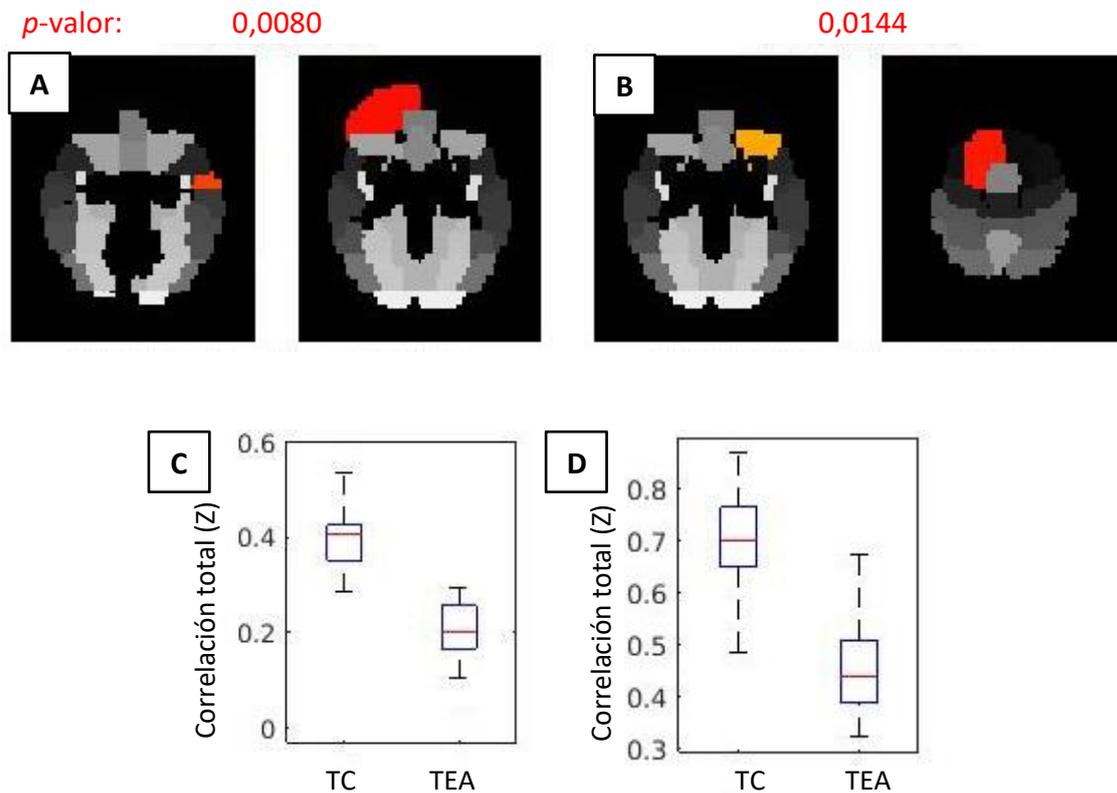
ROIs ( <i>Regions of interest</i> )	TEA > TC
	<i>p</i> -valor
GF1pt izqda. / CIN izqda.	0,8462
GF1pt dcha. / GFS izqda.	0,8734
CIN dcha. / HIP dcha.	0,9324
GTM izqda. (anterior) / GFM dcha.	0,9698
COF izqda. / GCN dcha. (anterior)	0,9832

**Tabla 5.8.** Tabla con los *p*-valores tras el análisis. Se muestran los 5 *p*-valores de menor valor obtenidos a partir del segundo contraste (TEA > TC) sobre la variabilidad existente en la correlación parcial entre los dos grupos (TC y TEA) compuestos por todos los niños del NYU Langone Medical Center. Las regiones se muestran abreviadas como se expone en la pág. 1.25 apartado 4.4.

Al igual que para todos los niños, en la correlación total no se ha obtenido ningún resultado significativo en ninguno de los dos contrastes. Los *p*-valores obtenidos tienen una relación con los obtenidos en la correlación total, siendo en general, mayores para el primer contraste que para el segundo, pero sin ninguna relevancia estadística.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos a partir de la herramienta *FSLNets* para los dos pares de regiones con relevancia estadística (Figura 5.5, A y B); en ellos se pueden observar de qué zonas exactas se trata.

Finalmente, se muestran los diagramas de caja (Figura 5.5, C y D) de las regiones con significancia estadística. En ellos se puede ver como las correlaciones obtenidas para los controles (TC) y para los niños con TEA en los dos pares de regiones son distintas.

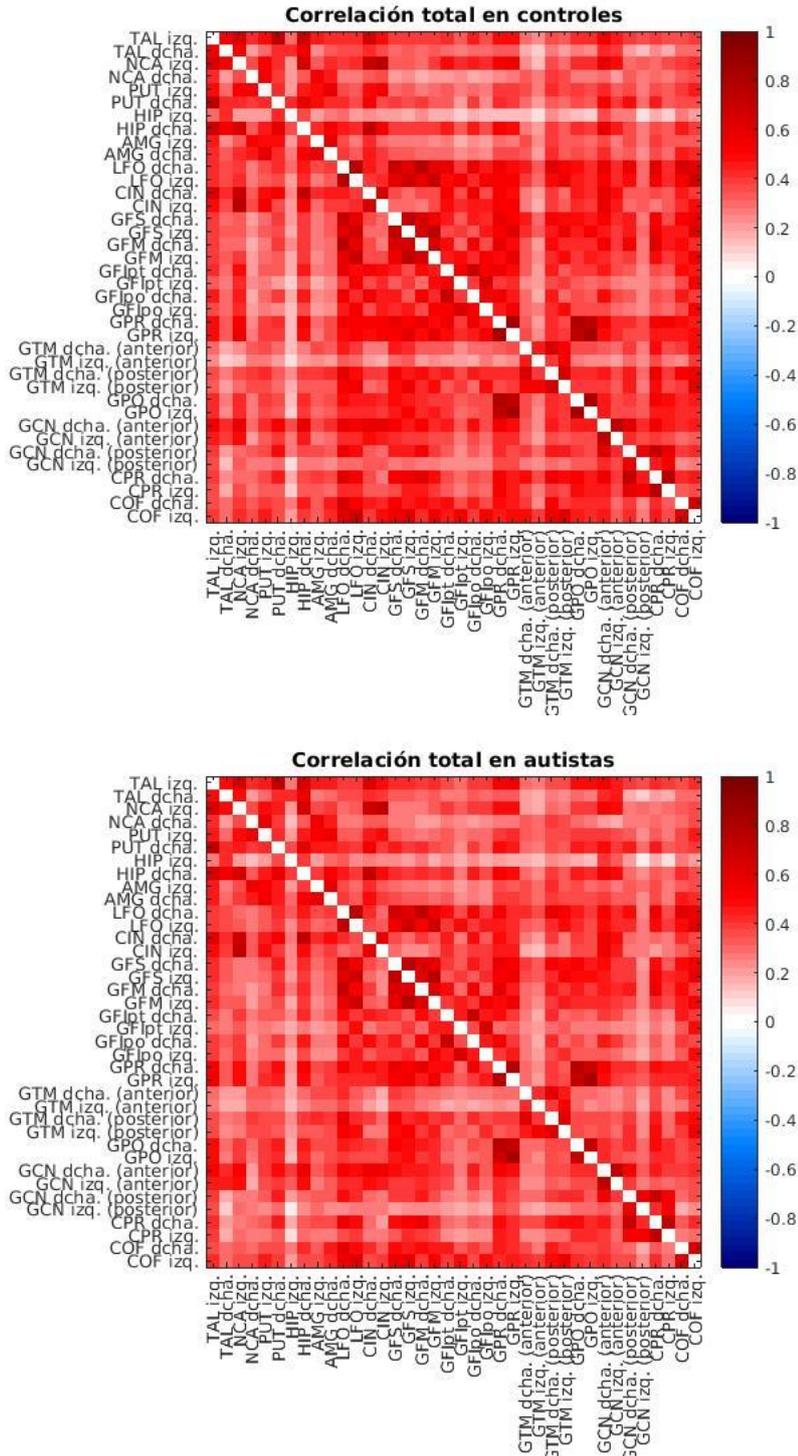


**Figura 5.5.** A: Con un  $p$ -valor de 0,0080 obtenido entre el par de regiones GTM izqda. (anterior) / LFO dcha. B:  $p$ -valor de 0,0144 obtenido para las regiones COF izqda. / GFS dcha. Resultados obtenidos en el primer contraste (TC > TEA). Siguen los diagramas de cajas y bigotes de las regiones anteriores obtenidas a partir de los resultados de correlación total obtenidos sobre los dos grupos, controles (TC) y autistas (TEA). C: GTM izqda. (anterior) / LFO dcha. D: COF izqda. / GFS dcha.

## 5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN ADOLESCENTES (12-18 AÑOS)

En este apartado se comentan los resultados obtenidos tras el análisis estadístico realizado sobre los adolescentes. En este caso al igual que en adultos únicamente se ha realizado un análisis estadístico sobre el total de los adolescentes escogidos para el estudio. Ya que, no había un centro del que se hubieran obtenido la mayoría de los sujetos. En primer lugar, se muestran las matrices medias de correlación total en controles y TEA (Figura 5.6).

### 5.2.1. Correlación total

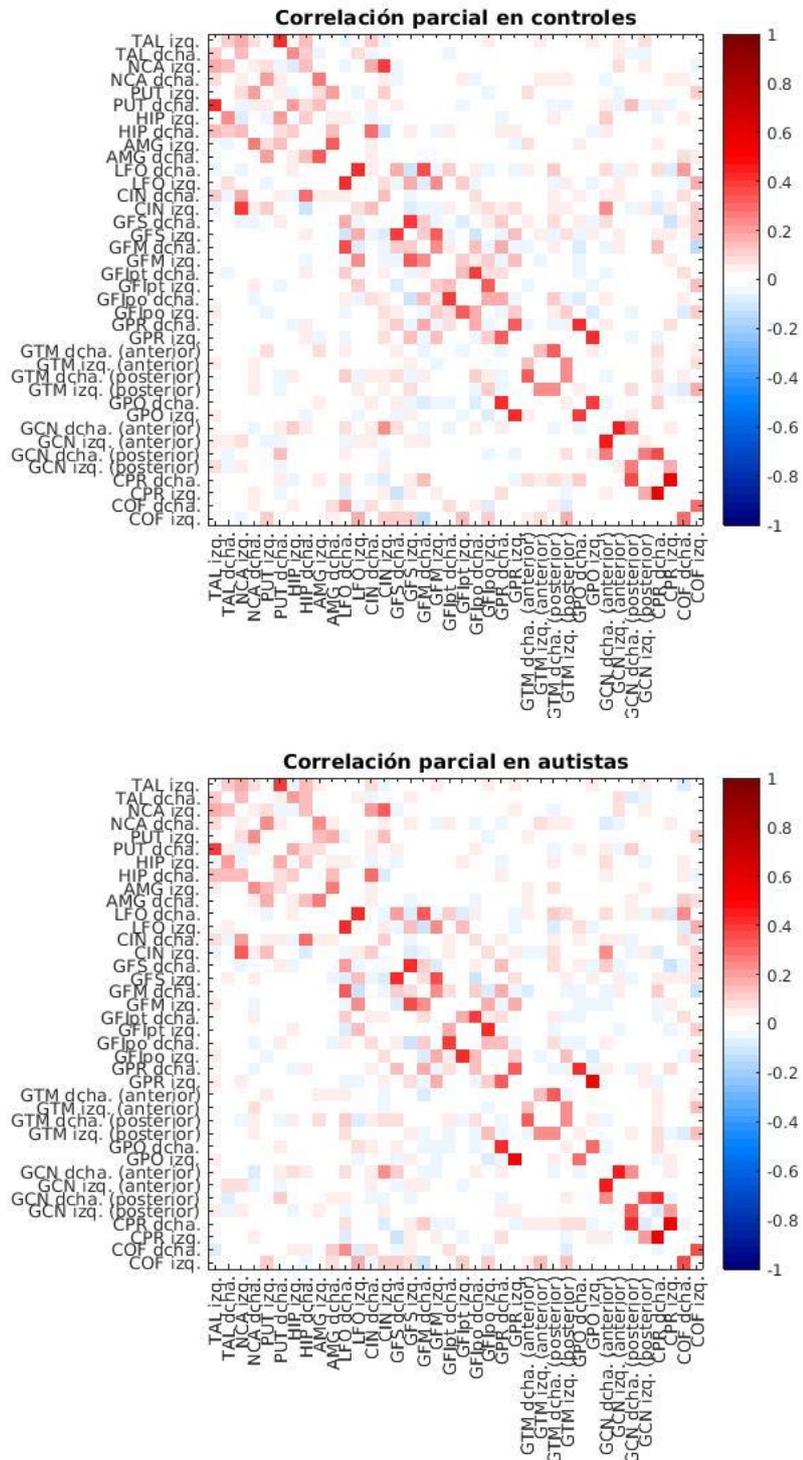


**Figura 5.6.** Matriz de correlación donde se puede ver la media de la correlación total obtenida para los adolescentes controles (arriba) y los adolescentes con TEA (abajo).

A rasgos generales se observa una correlación positiva en los dos grupos. A simple vista se puede observar como estas correlaciones positivas son un poco más intensas en las correlaciones obtenidas para los adolescentes con TEA que para los controles.

### 5.2.2. Correlación parcial

Por otro lado, las matrices de correlación parcial para ambos grupos se pueden ver en la Figura 5.7.



**Figura 5.7.** Matriz de correlación donde se puede ver la media de la correlación parcial obtenida para los adolescentes controles (arriba) y los adolescentes con TEA (abajo).

Se observan, en general, correlaciones parciales de baja intensidad, en muchos casos de 0. Por otro lado, se aprecia la existencia de correlaciones positivas y negativas semejantes en los dos grupos.

### 5.2.3. Análisis estadístico

Se muestran los  $p$ -valores obtenidos para los adolescentes usando en un caso los resultados de correlación total y por otro los de la correlación parcial. Se presentan dos tablas en cada caso, una para cada contraste analizado.

#### 5.2.3.1. Correlación total

Los  $p$ -valores obtenidos para la correlación total se muestran en las Tablas 5.9 y 5.10.

<b>ROIs (<i>Regions of interest</i>)</b>	<b>TC &gt; TEA</b>
	<b><math>p</math>-valor</b>
GPO izqda. / GPO dcha.*	0,0012*
CPR dcha. / GTM dcha. (anterior)*	0,0236*
CPR izqda. / GTM dcha. (anterior)	0,1055
GCN dcha. (posterior) / GTM dcha. (anterior)	0,3090
CPR dcha. / GTM dcha. (posterior)	0,3328
GTM izqda. (posterior) / GTM dcha. (anterior)	0,3752
CPR izqda. / GTM dcha. (posterior)	0,4282
GPR izqda. / GFIPt dcha.	0,4294
COF izqda. / GTM dcha. (posterior)	0,4390
GPO izqda. / GPR dcha.	0,4708

**Tabla 5.9.** Tabla con los  $p$ -valores tras el análisis. Se muestran los 10  $p$ -valores de menor valor obtenidos a partir del primer contraste (TC > TEA) sobre la variabilidad existente en la correlación total entre los dos grupos (TC y TEA) compuestos por los adolescentes seleccionados para el estudio. Las regiones se muestran abreviadas como se expone en la pág. 1.25 apartado 4.4.

<b>ROIs (<i>Regions of interest</i>)</b>	<b>TEA &gt; TC</b>
	<b><math>p</math>-valor</b>
GTM izqda. (anterior) / AMG dcha.	0,4654
GPO izqda. / TAL dcha.	0,6220
GCN izqda. (anterior) / NCA dcha.	0,6900
GTM izqda. (anterior) / NCA izqda.	0,7012
GPO dcha. / TAL dcha.	0,7628
GFIPt izqda. / NCA dcha.	0,8118
GPO izqda. / TAL izqda.	0,8146
GCN izqda. (anterior) / NCA izqda.	0,8266

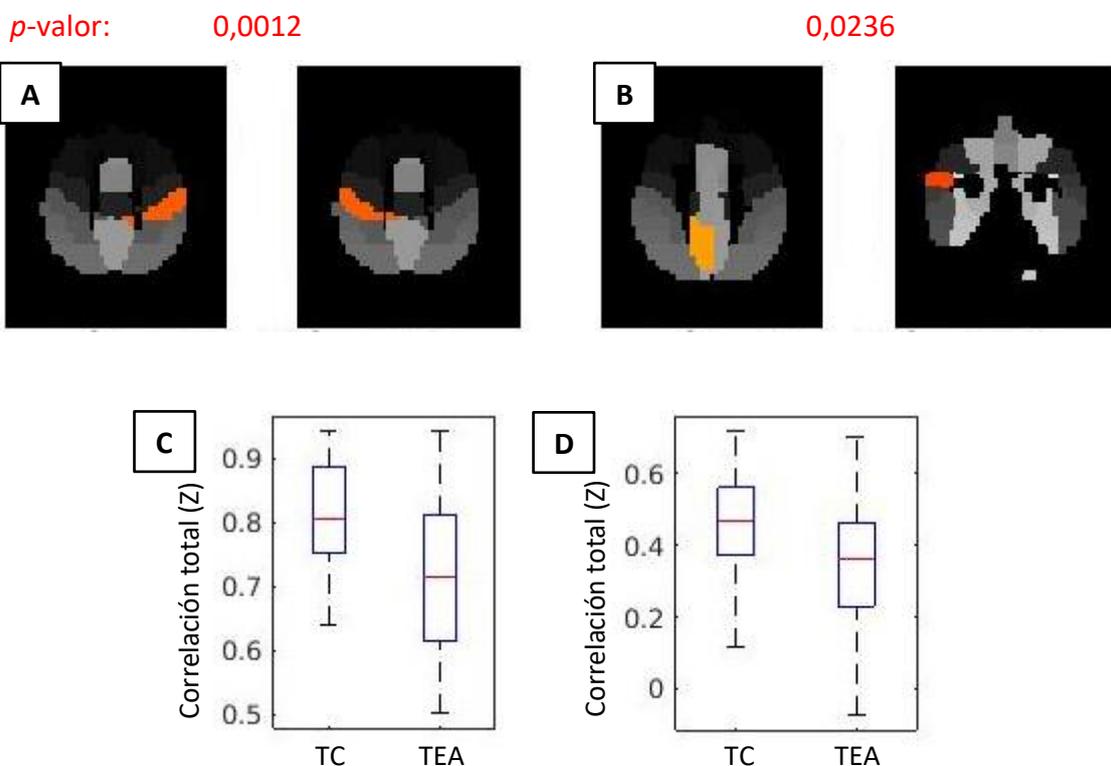
<b>GPR dcha. / TAL dcha.</b>	0,8494
<b>GFlpt dcha. / HIPP izqda.</b>	0,8524

**Tabla 5.10.** Tabla con los  $p$ -valores tras el análisis. Se muestran los 10  $p$ -valores de menor valor obtenidos a partir del segundo contraste (TEA > TC) sobre la variabilidad existente en la correlación total entre los dos grupos (TC y TEA) compuestos por los adolescentes seleccionados para el estudio. Las regiones se muestran abreviadas como se expone en la pág. 1.25 apartado 4.4.

En los resultados obtenidos tras el análisis estadístico se observan dos pares de regiones significativamente estadísticas (\*). Han obtenido un  $p$ -valor inferior a 0,025 en el primer contraste (TC > TEA), lo que muestra una hipoconectividad funcional entre las siguientes regiones cerebrales:

- La zona perteneciente al hemisferio izquierdo del giro postcentral y la perteneciente al hemisferio derecho.
- La zona perteneciente al hemisferio derecho del córtex precúneo y también la zona derecha del giro temporal medio (parte anterior).

A continuación, se muestran los resultados obtenidos mediante *FSLNets* en estas dos ROIs anatómicas representando su posición en el atlas Harvard Oxford (Figura 5.8, A y B). Finalmente, se muestran los diagramas de caja (Figura 5.8, A y B) de las regiones con significancia estadística. En ellos se puede ver como las correlaciones obtenidas para los controles (TC) y para los niños con TEA tienen una mediana diferente y los controles no tienen tanta variabilidad.



**Figura 5.8.** A: Con un  $p$ -valor de 0,0012 obtenido entre el par de regiones GPO izqda. / GPO dcha. B:  $p$ -valor de 0,0236 obtenido para las regiones CPR dcha. / GTM dcha. (anterior). Resultados obtenidos en el primer contraste (TC > TEA). Siguen los diagramas de cajas y bigotes de las regiones anteriores obtenidas a partir de los resultados de correlación total obtenidos sobre los

dos grupos, controles (TC) y autistas (TEA). C: GPO izqda. / GPO dcha. D: CPR dcha. / GTM dcha. (anterior).

### 5.2.3.2. Correlación parcial

Los resultados tras el análisis de la correlación parcial se pueden ver en las Tablas 5.11 y 5.12.

<b>ROIs (Regions of interest)</b>	<b>TC &gt; TEA</b>
	<b>p-valor</b>
<b>CPR dcha. / GCN izqda. (posterior)</b>	0,0586
<b>GPO izqda. / GPO dcha.</b>	0,4654
<b>GFIpt izqda. / GFM izqda.</b>	0,4992
<b>GTM izqda. (anterior) / GFIpo izqda.</b>	0,5390
<b>COF dcha. / GFS dcha.</b>	0,7926

**Tabla 5.11.** Tabla con los  $p$ -valores tras el análisis. Se muestran los 5  $p$ -valores de menor valor obtenidos a partir del primer contraste (TC > TEA) sobre la variabilidad existente en la correlación parcial entre los dos grupos (TC y TEA) compuestos por los adolescentes seleccionados para el estudio. Las regiones se muestran abreviadas como se expone en la pág. I.25 apartado 4.4.

<b>ROIs (Regions of interest)</b>	<b>TEA &gt; TC</b>
	<b>p-valor</b>
<b>GCN izqda. (anterior) / AMG izqda.</b>	0,2142
<b>GFIpt izqda. / GFS dcha.</b>	0,5804
<b>GPO izqda. / GPR izqda.</b>	0,6716
<b>GCN dcha. (posterior) / GPR izqda.</b>	0,9250
<b>GFIpt dcha. / HIP izqda.</b>	0,9428

**Tabla 5.12.** Tabla con los  $p$ -valores tras el análisis. Se muestran los 5  $p$ -valores de menor valor obtenidos a partir del segundo contraste (TEA > TC) sobre la variabilidad existente en la correlación parcial entre los dos grupos (TC y TEA) compuestos por los adolescentes seleccionados para el estudio. Las regiones se muestran abreviadas como se expone en la pág. I.25 apartado 4.4.

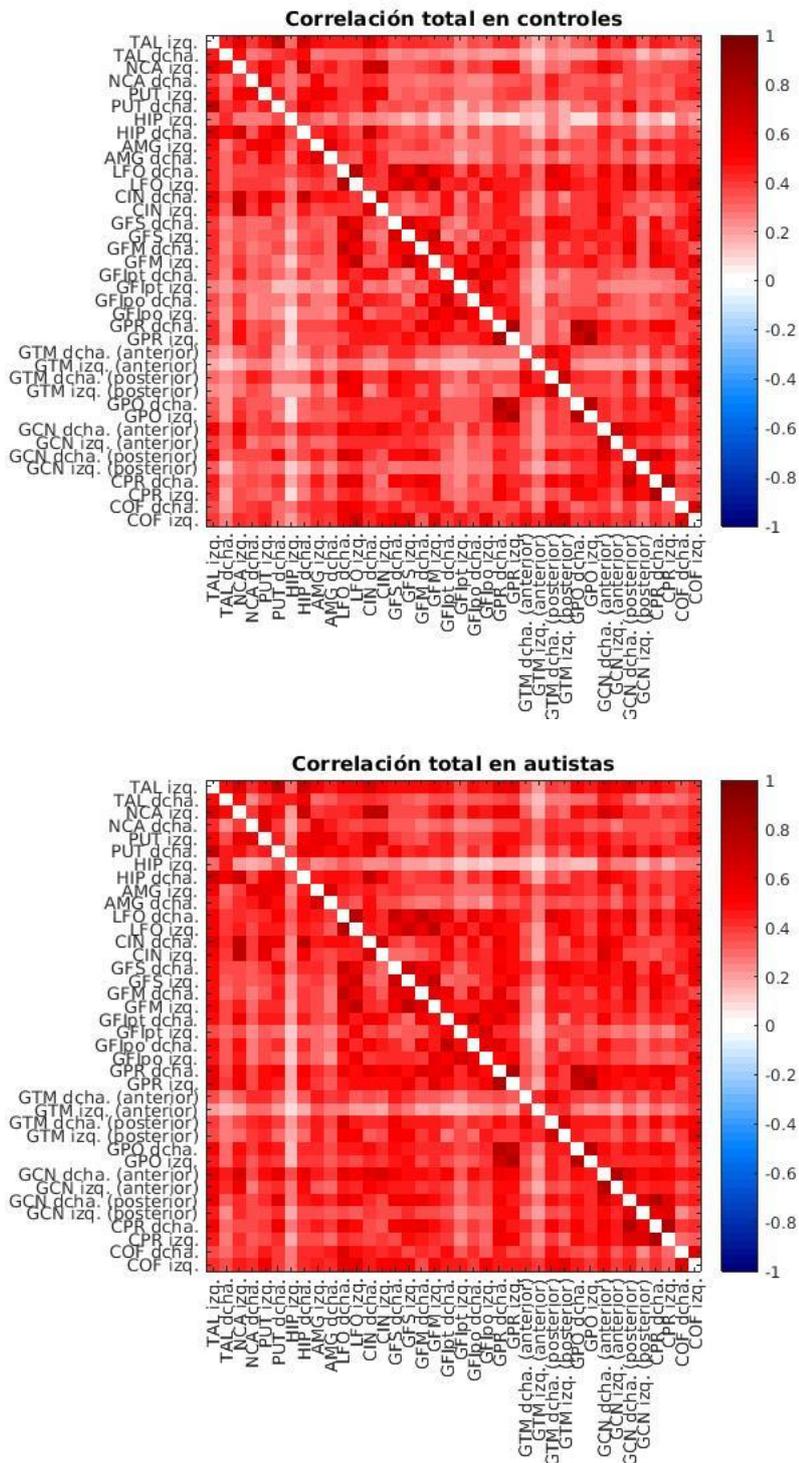
Tras la realización del análisis se puede ver que ningún resultado ha sido estadísticamente significativo. Además, los  $p$ -valores obtenidos en ambos contrastes son de una magnitud similar, sin ninguna diferencia muy abrupta.

### 5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN ADULTOS (> 18 AÑOS)

Finalmente se muestra el último análisis estadístico realizado sobre los adultos. Como se ha hecho anteriormente primero se muestran los resultados obtenidos en las correlaciones totales y parciales y finalmente los  $p$ -valores obtenidos tras el análisis estadístico.

### 5.3.1. Correlación total

Se puede ver en la Figura 5.9 las matrices de correlación obtenidas en el caso de los adultos.

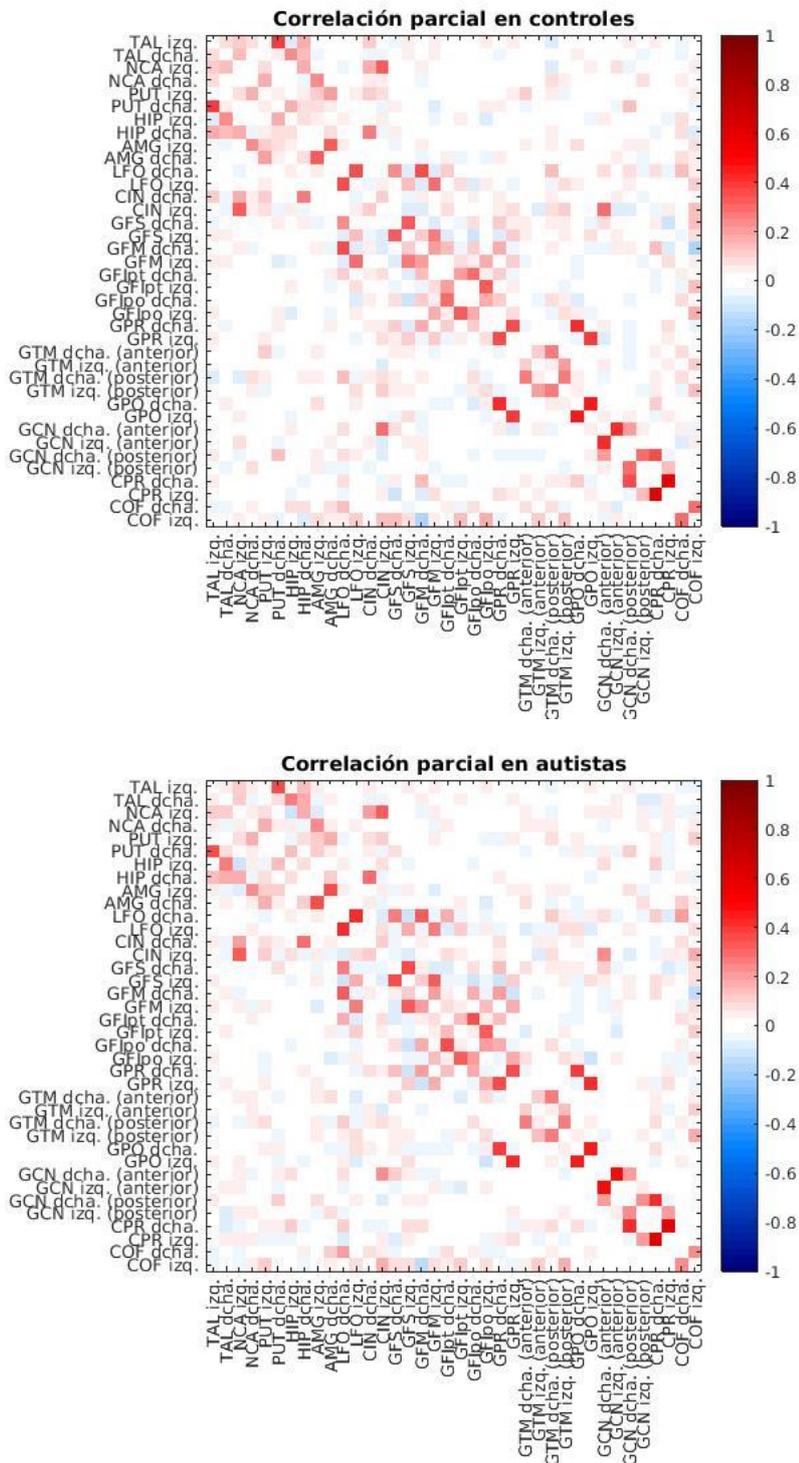


**Figura 5.9.** Matriz de correlación donde se puede ver la media de la correlación total obtenida para los adultos controles (arriba) y los adultos con TEA (abajo).

En la matriz de correlación se puede ver que las correlaciones totales obtenidas en la población adulta son positivas, pero de valores no muy elevados. En general, ambas matrices no reflejan muchas diferencias.

### 5.3.2. Correlación parcial

En el caso de la correlación parcial se obtuvieron las siguientes matrices (5.10).



**Figura 5.10.** Matriz de correlación donde se puede ver la media de la correlación parcial obtenida sobre los adultos controles y los adolescentes con TEA.

En general, las correlaciones parciales son en su mayoría cercanas a 0 y las demás correlaciones tienen valores de valores bajos, positivos y negativos. A simple vista, no se observan muchas diferencias.

### 5.3.3. Análisis estadístico

En este apartado se muestran los resultados obtenidos tras el análisis estadístico realizado sobre los adultos.

#### 5.3.3.1. Correlación total

Los *p*-valores obtenidos en el caso de la correlación total se pueden ver en las Tablas 5.13 y 5.14.

ROIs ( <i>Regions of interest</i> )	TC > TEA
	<i>p</i> -valor
GTM izqda. (anterior) / LFO izqda.	0,8464
CPR izqda. / LFO izqda.	0,8670
NCA dcha. / HIP izqda.	0,8804
GTM dcha. (anterior) / LFO izqda.	0,8826
CPR dcha. / LFO izqda.	0,8944
COF izqda. / GFM izqda.	0,8988
NCA dcha. / PUT izqda.	0,8999
COF izqda. / LFO izqda.	0,9000
NCA dcha. / AMG izqda.	0,9234
CPR izqda. / GFM izqda.	0,9258

**Tabla 5.13.** Tabla con los *p*-valores tras el análisis. Se muestran los 10 *p*-valores de menor valor obtenidos a partir del primer contraste (TC > TEA) sobre la variabilidad existente en la correlación total entre los dos grupos (TC y TEA) compuestos por los adultos seleccionados para el estudio. Las regiones se muestran abreviadas como se expone en la pág. 1.25 apartado 4.4.

ROIs ( <i>Regions of interest</i> )	TEA > TC
	<i>p</i> -valor
GPR izqda. / NCA izqda.	0,2969
GPR dcha. / NCA izqda.	0,4158
GCN dcha. (anterior) / NCA izqda.	0,4514
GCN izqda. (anterior) / NCA izqda.	0,5093
CPR izqda. / GCN izqda. (posterior)	0,5176
GCN dcha. (anterior) / PUT dcha.	0,5140
GPR dcha. / GFipo dcha.	0,5260
GFM izqda. / TAL dcha.	0,5288
GPR dcha. / PUT dcha.	0,5316
GFM izqda. / TAL izqda.	0,5516

**Tabla 5.14.** Tabla con los *p*-valores tras el análisis. Se muestran los 10 *p*-valores de menor valor obtenidos a partir del segundo contraste (TEA > TC) sobre la variabilidad existente en la

correlación total entre los dos grupos (TC y TEA) compuestos por los adultos seleccionados para el estudio. Las regiones se muestran abreviadas como se expone en la pág. 1.25 apartado 4.4.

El análisis estadístico realizado sobre el grupo de adultos no muestra significancia estadística en ninguno de los dos contrastes. Se puede apreciar una diferencia en la magnitud de los  $p$ -valores que apunta a un valor más elevado del segundo contraste, pero sin relevancia estadística.

### 5.3.3.2. Correlación parcial

En el caso de la correlación parcial los  $p$ -valores obtenidos son los siguientes (Tablas 5.15 y 5.16).

<b>ROIs (<i>Regions of interest</i>)</b>	<b>TC &gt; TEA</b>
	<b><math>p</math>-valor</b>
<b>GTM dcha. (anterior) / AMG izqda.</b>	0,6914
<b>GFM dcha. / PUT izqda.</b>	0,8564
<b>GCN izqda. (posterior) / HIP dcha.</b>	0,9116
<b>NCA dcha. / PUT izqda.</b>	0,9336
<b>GPR izqda. / GFM dcha.</b>	0,9764

**Tabla 5.15.** Tabla con los  $p$ -valores tras el análisis. Se muestran los 5  $p$ -valores de menor valor obtenidos a partir del primer contraste (TC > TEA) sobre la variabilidad existente en la correlación parcial entre los dos grupos (TC y TEA) compuestos por los adultos seleccionados para el estudio. Las regiones se muestran abreviadas como se expone en la pág. 1.25 apartado 4.4.

<b>ROIs (<i>Regions of interest</i>)</b>	<b>TEA &gt; TC</b>
	<b><math>p</math>-valor</b>
<b>GCN izqda. (posterior) / AMG dcha.</b>	0,1920
<b>GCN izqda. (posterior) / GTM izqda. (posterior)</b>	0,5538
<b>GTM izqda. (posterior) / GPR dcha.</b>	0,8162
<b>GPO dcha. / AMG izqda.</b>	0,8664
<b>GFIpt izqda. / AMG dcha.</b>	0,9354

**Tabla 5.16.** Tabla con los  $p$ -valores tras el análisis. Se muestran los 5  $p$ -valores de menor valor obtenidos a partir del segundo contraste (TEA > TC) sobre la variabilidad existente en la correlación parcial entre los dos grupos (TC y TEA) compuestos por los adultos seleccionados para el estudio. Las regiones se muestran abreviadas como se expone en la pág. 1.25 apartado 4.4.

Al igual que el análisis realizado sobre las correlaciones totales, este análisis no muestra significancia estadística en ninguno de los resultados. No ha sido posible alcanzar resultados aceptables. Esto puede ser debido a los pocos sujetos que había para este rango de edad.



## CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN

En el artículo de Lucina y colaboradores (Uddin et al., 2013) hablan de la controversia existente en los resultados obtenidos en el estudio de la conectividad funcional en autismo a partir de imágenes de rs-fMRI, porque a los estudios les faltaba un enfoque que tuviera en cuenta el punto de vista del desarrollo, es decir, no agrupaban a los sujetos en rangos de edad. Algunos de los estudios hallaron una hipoconectividad funcional cerebral en regiones cerebrales, en cambio, otros artículos hablaban de una hiperconectividad funcional hallada en las mismas regiones. Regiones pertenecientes en su mayoría a la “default mode network”, DMN.

Debido a ello, en el presente Trabajo Fin de Grado se recopilaron datos de rs-fMRI de diferentes sujetos proporcionados por la iniciativa ABIDE y se agruparon en los tres rangos de edad (niños, adolescentes, adultos) propuestos por Lucina y colaboradores, para ver si los resultados se correspondían con la observación de Lucina. (Uddin et al., 2013). A diferencia del presente estudio, el de Lucina utilizaba mujeres y los sujetos, únicamente niños, se habían obtenido de un único centro, el *Stanford University*. Por otro lado, realizaron un análisis de componentes independientes y no un análisis de ROIs anatómicas como en nuestro caso.

El estudio pretendía encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,025$ ) en la correlación (total y parcial), entre dos ROIs anatómicas, a partir de dos grupos de sujetos, controles y sujetos con TEA. Para ello se realizaron dos contrastes, uno para encontrar diferencias significativas de hiperconectividad funcional cerebral y otro para la hipoconectividad de los sujetos con TEA respecto a los controles. Por tanto, se compararon las correlaciones de ambos grupos para buscar diferencias significativas para dos ROIs anatómicas dadas.

La elección del número de centros de los que se obtienen los datos para realizar un análisis es un tema polémico y tratado por varios autores. Hay quienes defienden la postura de que el uso de distintos centros genera ruido en el estudio, siendo mejor realizar estudios de forma individual en cada sitio. No obstante, hay otros autores que defienden la postura del uso de diversos centros para conseguir cuantos más datos mejor, con esta idea surgió la base de datos ABIDE (Castellanos, Alaerts, Di Martino, Anderson, & Chao-Gan, 2014).

Al respecto, en este estudio se han podido realizar dos observaciones. En primer lugar, comentar que los resultados estadísticamente significativos han sido observados en dos de los tres rangos de edad que se han estudiado: en los niños y en los adolescentes. Además, en el caso de los niños, se han obtenido tras el análisis realizado únicamente sobre la población del *NYU Langone Medical Center*. Por ello, es posible que la presencia de resultados más significativos que los obtenidos sobre todos los niños sea debido a la presencia únicamente de un centro sin ser, por tanto, un análisis multicentro.

En cambio, la situación en los adolescentes es contraria, ya que se han conseguido obtener resultados significativos tratándose de un análisis multicentro, pero cabe apuntar que el número

de sujetos es superior que en el caso de los niños, casi el doble. Por otro lado, para el grupo de los adultos, no se ha obtenido ningún resultado estadísticamente significativo. En este análisis había menos sujetos que en los otros dos análisis y los datos se habían obtenido de más de un centro.

Por tanto, se puede decir que es muy importante para la obtención de unos mejores resultados el aumento de la población sobre la que se realiza el análisis y una homogeneidad de los datos. Por otro lado, el hecho de que en un grupo no muy grande, de un único centro, se haya conseguido mostrar resultados estadísticamente significativos, confirman la importancia de que los datos sean adquiridos de una forma similar. Es decir, intentar reducir al máximo la variabilidad existente debido a las diferencias en la adquisición de las imágenes de rs-fMRI como el equipo de RM empleado.

Los modelos utilizados para llevar a cabo el estudio también es un tema polémico y que no está del todo claro cuál es mejor. Por un lado, tenemos el análisis basado en componentes independientes (ICA), por otro, el análisis basado en semillas (SBCA) y finalmente el análisis basado en ROIs anatómicas. En nuestro caso se eligió el análisis basado en ROIs anatómicas por la sencillez de interpretación biológica. Otros estudios utilizaron ICA Y SBCA (Von dem Hagen et al. (2013) y Washington et al. (2013)) y obtuvieron más resultados significativos en regiones pertenecientes a la DMN. Por tanto, como afirmaban (Kana et al., 2014) los factores metodológicos podrían producir diferencias en los resultados obtenidos por diferentes estudios.

En nuestro caso se han obtenido resultados significativos en niños entre los siguientes pares de regiones: la zona del giro temporal medio (parte anterior) perteneciente al hemisferio izquierdo y la parte derecha del lóbulo frontal. La zona del hemisferio izquierdo perteneciente al córtex orbitofrontal y el giro frontal superior derecho, resultando una hipoconectividad funcional entre estas regiones cerebrales.

En el caso de los adolescentes se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la zona perteneciente al hemisferio izquierdo del giro postcentral y la perteneciente al hemisferio derecho. También, en la zona perteneciente al hemisferio derecho del córtex precúneo y también la zona derecha del giro temporal medio (parte anterior). Al igual que en los niños se halló una hipoconectividad cerebral entre estas regiones de los pacientes con TEA sobre los controles. En concordancia con lo que se obtuvo en el estudio de Weng y sus colegas los cuales también obtuvieron una hipoconectividad funcional cerebral entre el precúneo y el del giro temporal medio utilizando únicamente sujetos adolescentes.

Estas 8 regiones mencionadas, pertenecientes a la *default mode network* (DMN), muestran los resultados obtenidos en este estudio, una hipoconectividad funcional cerebral en sujetos niños y adolescentes. Estos resultados van en la línea de los resultados obtenidos por estudios como los de Assaf et al. (2010), Weng et al. (2010), Rudie et al. (2012), Mueller et al. (2013). El rango de edad, de los sujetos utilizados por estos estudios son respectivamente de 10-23, 13-18, 9-15, 19-36 años. Por tanto, menos en el estudio de Muller que tiene un abanico de edad más grande, los resultados concuerdan con los obtenidos por Assaf, Weng, Rudie y sus colegas, los cuales afirman la existencia de una hipoconectividad funcional cerebral, dentro de la DMN, de los sujetos con TEA respecto a los controles, obtenida a partir de las imágenes de rs-fMRI.

Por otro lado, otros estudios alegan hiperconectividad funcional en la DMN. Son los artículos Lynch et. al. (2013), Uddin et al. (2013), Washington et. al. (2013) los que han obtenido estos resultados. Ellos han utilizado un rango de edades comprendidas entre 7-12, 7-12, 6-17 años respectivamente. Se puede observar que estos 3 estudios han tratado niños y una parte de los adolescentes, sobre todo en el último estudio. Por tanto, puede ser posible que se deba afinar más en la elección de los rangos de edad para poder conocer mejor la neurobiología de este trastorno.



## CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES

En el presente Trabajo Fin de Grado se han analizado las diferencias en conectividad funcional en autismo, mediante la estimación de la correlación total/parcial regularizada L2 entre un grupo de control y un grupo formado por sujetos con TEA. Este análisis se ha centrado en tres rangos de edad: niños, adolescentes y adultos, dada la importancia de estudiar el autismo desde el punto de vista del desarrollo.

- Se han obtenido los tres grupos, uno para cada rango de edad. Los sujetos pertenecientes a cada grupo se han emparejado por edad y coeficiente intelectual (FIQ), siendo todos ellos hombres diestros (porque el 75% de los sujetos proporcionados por ABIDE son hombres diestros). Además, todos ellos eran autistas del mismo subtipo (autismo), ya que esta iniciativa tiene distintos subtipos de autismo. Con estos criterios de inclusión no ha sido posible que todos los grupos fuesen iguales. Tras la eliminación de los outliers, el grupo más grande era el de adolescentes (100) seguido por el de niños (52) y finalmente el grupo de adultos (34) era el más pequeño.
- Se han seleccionado un total de 38 regiones anatómicas basadas en el atlas de Harvard-Oxford (19 en cada hemisferio cerebral). La mayoría de las regiones pertenecen a la *default mode network* (DMN), ya que en la bibliografía científica se vio que ésta era una de las zonas más afectadas en los sujetos con TEA.
- Se ha analizado la variabilidad entre estas regiones a partir de la correlación total y parcial regularizada L2 de los sujetos con TEA y los controles entre cada par de ROIs. Únicamente se han obtenido resultados estadísticamente significativos entre dos pares de regiones en niños y dos pares de regiones en adolescentes. En estos resultados se ha observado una hipoconectividad funcional cerebral, entre los cuatro pares de regiones, de los sujetos con TEA sobre los controles.
- Los resultados obtenidos en este estudio se corresponden con los resultados que se obtuvieron en los estudios de Assaf, Weng, Rudie y Mueller. Estos resultados reflejan una hipoconectividad funcional cerebral de los sujetos con TEA respecto a los sujetos controles dentro de la *default mode network*, DMN.



## **CAPÍTULO 8. LÍNEAS FUTURAS**

La principal línea futura sería conseguir una población más grande de sujetos y más homogénea, aunque el TEA limita este último punto por la heterogeneidad propia del trastorno. ABIDE ha demostrado la utilidad de unir los datos de RM de diferentes centros de referencia para avanzar en el estudio del TEA, ya que, la complejidad y heterogeneidad del TEA pone de manifiesto la necesidad de muestras aún más grandes y mejor caracterizadas. Por lo que esta iniciativa, ha comenzado a trabajar en ABIDE II.

ABIDE II se ha establecido para promover aún más la investigación en esta patología. Hasta la fecha, han agregado más de 1000 conjuntos de datos adicionales con mayor caracterización fenotípica, particularmente en lo que respecta a las medidas del TEA y los síntomas asociados. Además, dos colecciones que incluyen muestras longitudinales de datos recogidos sobre 38 individuos en dos puntos de tiempo (intervalo de 1-4 años). ABIDE II aún no ha proporcionado los datos preprocesados, pero en el momento en el que estén disponibles sería muy beneficioso realizar la metodología expuesta en este Trabajo Fin de Grado en esos datos.



## CAPÍTULO 9. BIBLIOGRAFÍA

- Alfonso, L., Lobbrecht, A., & Price, R. (2010). Optimization of water level monitoring network in polder systems using information theory. *Water Resources Research*, 46(1), 1–13. <https://doi.org/10.1029/2009WR008953>
- Anderson, J. S., Druzgal, T. J., Froehlich, A., Dubray, M. B., Lange, N., Alexander, A. L., ... Lainhart, J. E. (2011). Decreased interhemispheric functional connectivity in autism. *Cerebral Cortex*, 21(5), 1134–1146. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq190>
- Andersson, J. L. R., Jenkinson, M., & Smith, S. (2007). Non-linear registration, aka spatial normalisation. FMRIB. *Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain, Department of Clinical Neurology, Oxford University, Oxford, UK*, (June), 22.
- Assaf, M., Jagannathan, K., Calhoun, V. D., Miller, L., Stevens, M. C., Sahl, R., ... Pearlson, G. D. (2010). NeuroImage Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *NeuroImage*, 53(1), 247–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.067>
- Belmonte, M. K. (2004). Autism and Abnormal Development of Brain Connectivity. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(42), 9228–9231. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3340-04.2004>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Castellanos, F. X., Alaerts, K., Di Martino, A., Anderson, J. S., & Chao-Gan, Y. (2014). The Autism Brain Imaging Data Exchange: Towards Large-Scale Evaluation of the Intrinsic Brain Architecture in Autism. *Mol Psychiatry*, 19(6), 2–4. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.78.The>
- Cheng, W., Rolls, E. T., Gu, H., Zhang, J., & Feng, J. (2015). Autism: Reduced connectivity between cortical areas involved in face expression, theory of mind, and the sense of self. *Brain*, 138(5), 1382–1393. <https://doi.org/10.1093/brain/awv051>
- Cole. (2010). Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Frontiers in Systems Neuroscience*, (January). <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00008>
- Del, T. A., & Kanner, L. (1943). Contacto Afectivo. *Revista Española de Discapacidad Intelectual Siglo Cero.*, 1–36.
- Diagn, C. (2014). *Guía de consulta DSM-5™*. (A. P. Publishing, Ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425657>
- Flemming, J. (2011). Generalized Tikhonov regularization Basic theory and comprehensive results on convergence rates, 1–193.
- Disease Control, C., & Prevention. (2012). Prevalence of autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries (Washington, D.C. : 2002)*, 61(3), 1–

19. <https://doi.org/ss6103a1> [pii]
- FSL. (2014). Brain Extraction, Registration & EPI Distortion Correction. *FSL Tutorial*, 125.
- Hyvarinen, A. (2012). Independent component analysis: recent advances. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 371(1984), 20110534–20110534. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0534>
- Jenkinson, M., & Smith, S. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, 5(2), 143–156. [https://doi.org/10.1016/S1361-8415\(01\)00036-6](https://doi.org/10.1016/S1361-8415(01)00036-6)
- Kana, R. K., Uddin, L. Q., Kenet, T., Chugani, D., & Müller, R.-A. (2014). Brain connectivity in autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(June), 349. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00349>
- Kennedy, D. P., & Courchesne, E. (2008). The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. *NeuroImage*, 39(4), 1877–1885. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.052>
- Kutner, M. H. (2005). *Applied Linear Statistical Models*. (5<sup>a</sup> Edition, Ed.). Retrieved from [http://books.google.fr/books?id=0xqCAAAACAAJ&dq=intitle:Applied+linear+statistic+al+models+djvu&hl=&cd=1&source=gbs\\_api](http://books.google.fr/books?id=0xqCAAAACAAJ&dq=intitle:Applied+linear+statistic+al+models+djvu&hl=&cd=1&source=gbs_api)
- Liu, T. T., Nalci, A., & Falahpour, M. (2017). The global signal in fMRI: Nuisance or Information? *NeuroImage*, 150, 213–229. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.036>
- Lynch, C., Uddin, L., Supekar, K., Khouzam, A., & Phillips, J. (2013). Default Mode Network in Childhood Autism : Relationship with Social Deficits. *Biological Psychiatry*, 74(3), 212–219. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.12.013>
- Marrelec, G., Krainik, A., Duffau, H., P?grini-Issac, M., Leh?ricy, S., Doyon, J., & Benali, H. (2006). Partial correlation for functional brain interactivity investigation in functional MRI. *NeuroImage*, 32(1), 228–237. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.057>
- Martino, A. Di, Kelly, C., Grzadzinski, R., Zuo, X., Mennes, M., Mairena, M. A., ... Xavier, F. (2011). Aberrant Striatal Functional Connectivity in Children with Autism. *Biol Psychiatry*, 69(9), 1–22. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.029>. Aberrant
- Mueller, S., Keeser, D., Samson, A. C., Kirsch, V., Blautzik, J., Grothe, M., ... Meindl, T. (2013). Convergent Findings of Altered Functional and Structural Brain Connectivity in Individuals with High Functioning Autism: A Multimodal MRI Study. *PLoS ONE*, 8(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067329>
- Phillips, J., Feinstein, C., Ryali, S., & Menon, V. (2014). Salience Network–Based Classification and Prediction of Symptom Severity in Children With Autism. *JAMA Psychiatry*, 70(8), 869–879. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.104>. Salience
- Rane, P., Cochran, D., Hodge, S. M., Haselgrove, C., Kennedy, D. N., & Frazier, J. A. (2015). Connectivity in Autism: A Review of MRI Connectivity Studies. *Harvard Review of Psychiatry*, 23(4), 223–244. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000072>
- Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, A. W. M. M. (2015). *Anatomía Gray* (3.<sup>a</sup> edición).
- Rudie, J., Hernandez, L., & Brown, J. (2012). Autism-Associated Promoter Variant in MET Impacts Functional and Structural Brain Networks. *Neuron*, 75(5), 904–915. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.07.010>. Autism-Associated
- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3), 143–155. <https://doi.org/10.1002/hbm.10062>

- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., ... Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23(SUPPL. 1), 208–219. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>
- Uddin, L. Q., Supekar, K., & Menon, V. (2013). Reconceptualizing functional brain connectivity in autism from a developmental perspective. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(August), 458. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00458>
- Vissers, M. E., X Cohen, M., & Geurts, H. M. (2012). Brain connectivity and high functioning autism: A promising path of research that needs refined models, methodological convergence, and stronger behavioral links. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(1), 604–625. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.09.003>
- Von dem Hagen, E. A. H., Stoyanova, R. S., Baron-Cohen, S., & Calder, A. J. (2013). Reduced functional connectivity within and between “social” resting state networks in autism spectrum conditions. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8(6), 694–701. <https://doi.org/10.1093/scan/nss053>
- Washington, S. D., Gordon, E. M., Brar, J., Warburton, S., Sawyer, A. T., Wolfe, A., ... Vanmeter, J. W. (2014). Dysmaturation of the default mode network in autism. *Human Brain Mapping*, 35(4), 1284–1296. <https://doi.org/10.1002/hbm.22252>
- Weng, S., Wiggins, J. L., Peltier, S. J., Carrasco, M., Risi, S., Lord, C., & Monk, C. S. (2010). Alterations of resting state functional connectivity in the default network in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain Research*, 1313(May 2009), 202–214. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.11.057>
- Winkler, A. M., Ridgway, G. R., Webster, M. A., Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2014). Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage*, 92, 381–397. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.060>
- Xu, T., Yang, Z., Jiang, L., Xing, X. X., & Zuo, X. N. (2015). A Connectome Computation System for discovery science of brain. *Science Bulletin*, 60(1), 86–95. <https://doi.org/10.1007/s11434-014-0698-3>



# **DOCUMENTO II: PRESUPUESTO**



**ÍNDICE DOCUMENTO II. PRESUPUESTO**

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN .....	1
CAPÍTULO 2. PRESUPUESTOS PARCIALES (CUADROS DE PRECIOS) .....	3
CAPÍTULO 3. PRESUPUESTO TOTAL.....	5



# **CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN**

En el documento presupuesto se adjunta el cálculo del coste del presente Trabajo Fin de Grado. La mano de obra necesaria para llevar a cabo el estudio ha sido de un estudiante y de dos ingenieros superiores encargados de la dirección del proyecto.

Para el cálculo del salario por hora se ha partido de un salario base de 900 €/mes para el estudiante y 2.500 €/mes para los ingenieros superiores y dos pagas extra, lo que supone un salario anual de 12.600€ y 35.000€ respectivamente. Considerando que la jornada anual del 2017 según el BOE es de 1787 horas/año y que las cotizaciones a la Seguridad Social son: fondo de garantía salarial (0,2 %), formación profesional (0,6%), cobertura por desempleo (5,5 %) y contingencias comunes (23,7 %), el coste por hora sería de 9,30 € y 25,76 €.

Los materiales utilizados son un ordenador portátil y una serie de programas. El software utilizado es gratuito excepto dos programas que se han podido adquirir mediante la licencia de estudiante en la UPV.



## CAPÍTULO 2. PRESUPUESTOS PARCIALES (CUADROS DE PRECIOS)

**Cuadro 1. MANO DE OBRA**

Unidad	Descripción	Cantidad	Precio unitario (€)	Total (€)
h	Estudiante del grado en Ingeniería Biomédica	300	9,30	2790
h	Dirección del TFG	40	25,76	1030.40
<b>Total mano de obra:</b>				<b>3820.40€</b>

**Cuadro 2. MATERIALES**

Unidad	Descripción	Cantidad	Precio unitario (€)	Total (€)
u	Matlab (licencia alumno UPV)	1	0	0
u	Microsoft Office 2016 (licencia alumno UPV)	1	0	0
u	VirtualBox	1	0	0
u	SO Linux, Ubuntu 14.04 Trusty	1	0	0
u	FSLNets (FSL)	1	0	0
u	Cyberduck	1	0	0
h	Ordenador portátil (Acer Aspire V5)	1	514,99	514,99
<b>Total materiales:</b>				<b>514,99€</b>



## CAPÍTULO 3. PRESUPUESTO TOTAL

Cuadro de precios	Descripción	Total (€)
1	Mano de obra	3820,40
2	Materiales	514,99
<b>Suma de los presupuestos parciales:</b>		<b>4.335,39 €</b>

La suma de los presupuestos parciales (IVA incluido) dan como resultado un presupuesto total de: CUATRO MIL TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO EUROS CON TREINTA Y NUEVE CÉNTIMOS (4.335,39 €).