



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA

**TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA**

**ANÁLISIS DE VOLUMETRÍA Y ESPESOR  
CORTICAL EN IMÁGENES DE RESONANCIA  
MAGNÉTICA ESTRUCTURAL PARA  
CUANTIFICAR ALTERACIONES CEREBRALES  
CAUSADAS POR EL TRASTORNO DEL  
ESPECTRO AUTISTA**

AUTOR: LAURA FERRERO MONTES

TUTOR: DAVID MORATAL PÉREZ

COTUTORA: ÚRSULA PÉREZ RAMÍREZ

**Curso Académico: 2016-17**



## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero aprovechar la ocasión para agradecer el apoyo de los directores de este Trabajo de Fin de Grado. En primer lugar quiero dar las gracias a mi cotutora Úrsula Pérez quien me planteó la idea inicial y quien me ha estado ayudando a llevarla a cabo desde entonces. Gracias por tus ideas, consejos y sobre todo por tu apoyo incluso cuando no estábamos obteniendo los resultados esperados.

En segundo lugar me gustaría agradecer el apoyo de mi tutor David Moratal por mostrarme el campo de la imagen médica como profesor de la asignatura de Técnicas de imágenes biomédicas de la carrera y por ofrecerme la oportunidad de trabajar en neuroimagen, además de aconsejarme frente a las dudas que se me han ido presentando a lo largo del estudio.

También quiero dar las gracias a todos los profesores de la carrera cuyos conocimientos impartidos me han facilitado la realización de este trabajo.

Y por último, a mi familia y amigos, quienes me han estado apoyando todo este tiempo.



## RESUMEN

El trastorno del espectro autista (TEA) es un conjunto de desórdenes en el desarrollo neurológico caracterizados por anomalías en la cognición social, déficits en la comunicación y patrones de comportamiento repetitivos. Diversos estudios han investigado las anomalías estructurales asociadas a este trastorno mediante técnicas de neuroimagen, con el fin de obtener un diagnóstico cuantitativo y poder desarrollar tratamientos. Sin embargo, los resultados obtenidos han sido muy variados.

Debido a la complejidad y heterogeneidad del TEA, se necesita una amplia muestra para revelar sus mecanismos neurales. La base de datos ABIDE (*Autism Brain Imaging Data Exchange*) surgió con el objetivo de juntar las bases de datos de distintos centros de investigación y posibilitar su acceso a la comunidad científica. Esta base de datos contiene imágenes de resonancia magnética estructural y funcional de 1112 sujetos (personas con TEA y controles sanos).

El objetivo de este Trabajo Fin de Grado es el análisis de las diferencias en volumen cerebral total, volumen de materias y en volumen, área y espesor de las regiones corticales y subcorticales, entre personas autistas y controles. Se han analizado sujetos controles y autistas de ABIDE, emparejados por diversas variables demográficas. Se han dividido los sujetos en cuatro rangos de edad para analizar cómo varían estas diferencias con los años.

Los resultados obtenidos en los cuatro rangos de edad han sido distintos. Se han obtenido una serie de regiones corticales y subcorticales con diferencias en volumen y espesor ( $p < 0,05$ ), aunque no se ha observado ninguna diferencia en área. Respecto al volumen de materias, sólo se han obtenido diferencias significativas en el grupo de adultos ( $\geq 23$  años) donde el grupo de controles ha presentado un mayor volumen de sustancia blanca. Estos resultados confirman el conocimiento obtenido por otros autores en estudios previos.

**Palabras clave:** Trastorno del espectro autista, Imágenes de resonancia magnética, Volumetría por materias, Volumetría por regiones, Espesor cortical, FreeSurfer.



## RESUM

El trastorn de l'espectre autista (TEA) és un conjunt de desordres en el desenvolupament neurològic caracteritzats per anomalies en la cognició social, dèficits en la comunicació i patrons de comportament repetitius. Són diversos els estudis que han buscat anomalies estructurals associades a aquest trastorn mitjançant tècniques de neuroimatge, amb la finalitat d'obtenir un diagnòstic objectiu i poder desenvolupar tractaments per al TEA, però els resultats obtinguts per diversos autors han sigut molt variats.

Degut a la complexitat i heterogeneïtat del TEA, es necessita una àmplia mostra per a revelar els seus mecanismes neurals. La base de dades ABIDE (*Autism Brain Imaging Data Exchange*) va sorgir amb l'objectiu d'unir bases de dades de distints centres d'investigació i possibilitar el seu accés a la comunitat científica. Esta base de dades conté imatges de ressonància magnètica estructural i funcional de 1112 subjectes (persones amb TEA i controls sans).

L'objectiu d'aquest Treball de Fi de Grau es l'anàlisi de les diferències en volum cerebral total, volum de matèries i en volum, àrea i espessor de les regions corticals i subcorticals, entre persones autistes i controls. S'han analitzat subjectes controls i autistes d'ABIDE, emparellats per diverses variables demogràfiques. S'han dividit els subjectes en quatre rangs d'edat per analitzar com varien aquestes diferències amb els anys.

Els resultats obtinguts en els quatre rangs d'edat han sigut distints. S'han obtingut una sèrie de regions corticals i subcorticals amb diferències en volum i espessor ( $p < 0,05$ ) però no s'ha observat ninguna diferència en àrea. Respecte a les diferències en volum de matèries, sols s'han obtingut diferències significatives en el grup d'adults ( $\geq 23$  anys) on el grup de controls ha presentat un major volum de substància blanca. Alguns dels descobriments realitzats repliquen els resultats obtinguts per altres autors en estudis previs.

**Paraules clau:** Trastorn de l'espectre autista, Imatge de ressonància magnètica, Volumetria per matèries, Volumetria per regions, Espessor cortical, FreeSurfer.



## ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is a group of developmental neurologic disorders characterized by anomalies in social cognition, communication deficits and repetitive behavior patterns. Many studies have looked for structural anomalies associated with this disorder with the aim of providing a quantitative diagnosis and developing some treatments. However, there are discrepancies in the obtained results.

Due to the complexity and heterogeneity of ASD, a large sample is needed to reveal ASD's neural mechanisms. ABIDE database (*Autism Brain Imaging Data Exchange*) emerged with the aim of joining different investigation center databases and enabling its access to the scientific community. This database contains structural and functional magnetic resonance images of 1112 subjects (patients with ASD and healthy controls).

The objective of this final degree project is to analyze differences in total cerebral volume, tissue volume and volume, area and thickness of the cortical and subcortical cerebral regions between patients with autism and controls. It has been checked that the sets of subjects used in the study were homogeneous. Individuals have been matched using a series of demographical variables. Subjects are divided in four age ranges to analyze how these differences vary with the years.

Results obtained in the four age ranges have been different. Some cortical and subcortical regions have thickness and volume differences ( $p < 0,05$ ). However, no differences in area have been obtained. Regarding tissue volume differences, significant differences have only been obtained in the adults group ( $\geq 23$  years old) where control group has an increased white matter volume. These findings replicate results obtained by other authors in previous studies.

**Key words:** Autism spectrum disorder, Magnetic Resonance, Tissues volumetry, Regions volumetry, Area and thickness differences, FreeSurfer.



# **ÍNDICE GENERAL**

Documento I: Memoria

Documento II: Presupuesto





UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA

# MEMORIA

**Análisis de volumetría y espesor cortical en imágenes de resonancia magnética estructural para cuantificar alteraciones cerebrales causadas por el trastorno del espectro autista**

AUTOR: Laura Ferrero Montes  
TUTOR: David Moratal Pérez  
COTUTORA: Úrsula Pérez Ramírez



# ÍNDICE MEMORIA

|  |     |
|--|-----|
| ÍNDICE FIGURAS .....   | i   |
| ÍNDICE TABLAS .....  | iii |
| <b>1. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS</b> .....   | 1   |
| <b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....   | 3   |
| <b>2.1 Sistema nervioso</b> .....  | 3   |
| 2.1.1 Sistema nervioso periférico .....  | 3   |
| 2.1.2 Sistema nervioso central .....   | 3   |
| <b>2.2 Trastorno del espectro autista</b> .....  | 6   |
| 2.2.1 Bases biológicas .....   | 7   |
| 2.2.2 Diagnóstico .....  | 7   |
| 2.2.3 Tratamiento .....  | 7   |
| <b>2.3 Estado del arte</b> .....   | 8   |
| <b>3. MATERIALES</b> .....   | 15  |
| <b>4. MÉTODOS</b> .....  | 19  |
| <b>4.1 Procesado</b> .....   | 19  |
| 4.1.1 Reconstrucción superficial cortical .....  | 19  |
| 4.1.2 Segmentación volumétrica de estructuras subcorticales .....                      | 21  |
| 4.1.3 Análisis basado en la superficie .....   | 22  |
| 4.1.4 Parcelación del córtex cerebral en unidades (estructura de giros y surcos) ..... | 23  |
| 1.1.1 Cálculo de métricas .....  | 25  |
| 1.1.2 Ficheros de estadística .....  | 25  |
| <b>1.2 Análisis estadístico</b> .....  | 25  |
| 1.2.1 Modelo lineal general .....  | 26  |
| 1.2.2 Contraste .....  | 28  |
| 1.2.3 Corrección por comparaciones múltiples .....                                     | 29  |
| <b>5. RESULTADOS</b> .....   | 33  |
| <b>5.1 Estudio realizado en niños (<math>\leq 12</math> años)</b> .....                | 33  |
| 5.1.1 Volumetría por materias .....  | 33  |
| 5.1.2 Volumetría por regiones .....  | 34  |
| 5.1.3 Área de las distintas regiones .....   | 38  |
| 5.1.4 Espesor de las distintas regiones .....  | 40  |

|            |   |    |
|------------|---|----|
| <b>5.2</b> | <b>Estudio realizado en adolescentes tempranos (13 a 16 años)</b> ..... | 41 |
| 5.2.1      | Volumetría por materias .....   | 41 |
| 5.2.2      | Volumetría por regiones .....   | 43 |
| 5.2.3      | Área de las distintas regiones .....                                    | 45 |
| 5.2.4      | Espesor de las distintas regiones .....                                 | 47 |
| <b>5.3</b> | <b>Estudio realizado en adolescentes tardíos (17 a 22 años)</b> .....   | 49 |
| 5.3.1      | Volumetría por materias .....   | 49 |
| 5.3.2      | Volumetría por regiones .....   | 50 |
| 5.3.3      | Área de las distintas regiones .....                                    | 54 |
| 5.3.4      | Espesor de las distintas regiones .....                                 | 56 |
| <b>5.4</b> | <b>Estudio realizado en adultos (<math>\geq</math> 23 años)</b> .....   | 58 |
| 5.4.1      | Volumetría por materias .....   | 58 |
| 5.4.2      | Volumetría por regiones .....   | 59 |
| 5.4.3      | Área de las distintas regiones .....                                    | 63 |
| 5.4.4      | Espesor de las distintas regiones .....                                 | 64 |
| <b>6.</b>  | <b>DISCUSIÓN</b> .....  | 65 |
| <b>7.</b>  | <b>CONCLUSIONES</b> .....   | 71 |
| <b>8.</b>  | <b>LÍNEAS FUTURAS</b> .....   | 73 |
| <b>9.</b>  | <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....   | 75 |

## ÍNDICE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 2.1. Esquema del sistema nervioso central humano .....  | 4  |
| Figura 2.2. Estructuras que protegen el SNC (Universidad Nacional de Córdoba, n.d.) .....  | 4  |
| Figura 2.3. Corte longitudinal del cerebro (Marroquin, 2013).....  | 6  |
| Figura 3.1. Diagrama de caja y bigotes de la edad del grupo de TEA (sólo considerando el subtipo autista) y control para cada rango de edad .....  | 16 |
| Figura 3.2. Diagrama de caja y bigotes del coeficiente intelectual del grupo de TEA (sólo considerando el subtipo autista) y control para cada rango de edad.....  | 17 |
| Figura 4.1. Reconstrucciones de superficies cerebrales (Dale <i>et al.</i> , 1999).....  | 20 |
| Figura 4.2. Transformación de la superficie circunvolucionada a una superficie esférica (Fischl, Liu, & Dale, 2001).....   | 21 |
| Figura 4.3. Superficie cortical inflada (Fischl, Sereno, & Dale, 1999).....  | 22 |
| Figura 4.4. Hemisferio izquierdo aplanado (Fischl <i>et al.</i> , 1999).....   | 23 |
| Figura 4.5. Regiones en las que se divide el atlas cortical .....  | 24 |
| Figura 4.6. Ejemplo de la estructura del formato FSGD (Burock, n.d.).....  | 27 |
| Figura 5.1. Representación gráfica en mililitros de la media del volumen cerebral total, de sustancia gris y blanca del grupo de autismo y del de controles en niños ( $\leq 12$ años) .....               | 33 |
| Figura 5.2. Reconstrucción de la superficie pial del hemisferio izquierdo en la que se ha superpuesto la división medial del córtex orbitofrontal .....  | 38 |
| Figura 5.3. Reconstrucción de la superficie pial del hemisferio izquierdo en la que se ha superpuesto el córtex occipital lateral .....  | 41 |
| Figura 5.4. Representación gráfica en mililitros de la media del volumen cerebral total, de sustancia gris y blanca del grupo de autismo y del de controles en adolescentes tempranos (13 – 16 años) ..... | 42 |
| Figura 5.5. Segmentación del cerebro utilizando el atlas <i>aseg</i> identificando el tercer ventrículo .....  | 45 |
| Figura 5.6. Reconstrucción de la superficie pial del hemisferio izquierdo con la etiqueta de la división posterior de la corteza cingulada .....   | 47 |
| Figura 5.7. Representación gráfica en mililitros de la media del volumen cerebral total, de sustancia gris y blanca del grupo de autismo y del de controles en adolescentes tardíos (17 – 22 años).....    | 49 |
| Figura 5.8. Segmentación de las distintas estructuras cerebrales mediante el atlas <i>aseg</i> identificando la amígdala izquierda .....   | 53 |
| Figura 5.9. Reconstrucción de la superficie pial del hemisferio izquierdo con la etiqueta de la división posterior de la corteza entorrinal .....  | 53 |
| Figura 5.10. Reconstrucción de la superficie pial del hemisferio izquierdo con la etiqueta del giro temporal inferior .....  | 56 |
| Figura 5.11. Representación gráfica en mililitros de la media del volumen cerebral total, de sustancia gris y blanca del grupo de autismo y del de controles en adultos ( $\geq 23$ años) .....            | 58 |

Figura 5.12. Reconstrucciones de la superficie pial del hemisferio derecho resaltando las regiones que presentan diferencias en volumen entre el grupo de controles y autistas en adultos ..... 61

Figura 5.13. Reconstrucciones de la superficie pial del hemisferio izquierdo resaltando las regiones que presentan diferencias en volumen entre el grupo de controles y autistas en adultos ..... 61

Figura 6.1. Conjunto de los gráficos que representan las medias y errores estándar de la media del volumen total, de sustancia gris y de sustancia blanca de cada rango de edad ..... 67

Figura 6.2. Representación en cada rango de edad de las medias y errores estándar de la media del volumen total, de sustancia gris y de sustancia blanca ..... 68

## ÍNDICE TABLAS

|  |    |
|--|----|
| Tabla 2.1. Análisis estadísticos realizados utilizando sujetos de la base de datos ABIDE .....   | 10 |
| Tabla 2.2. Regiones y materias en las que se han hallado diferencias .....   | 11 |
| Tabla 2.3. Características de los estudios de las diferencias anatómicas entre pacientes con autismo y controles realizados por distintos autores .....  | 12 |
| Tabla 2.4. Resultados obtenidos en dos estudios de las regiones cuyas medidas explican mejor los datos utilizados .....  | 13 |
| Tabla 3.1. Descripción de los sujetos utilizados en cada rango de edad .....   | 16 |
| Tabla 5.1. Resultados obtenidos en la volumetría por materias en niños ( $\leq 12$ años) utilizando medidas de volumen relativas al volumen total intracraneal y absolutas .....                         | 34 |
| Tabla 5.2. Resultados obtenidos al testear las diferencias en volumen de las distintas estructuras subcorticales utilizando medidas relativas y absolutas en niños ( $\leq 12$ años) .....               | 36 |
| Tabla 5.3. Resultados obtenidos en la volumetría por regiones de la corteza cerebral utilizando medidas relativas y absolutas en niños ( $\leq 12$ años) .....   | 37 |
| Tabla 5.4. Resultados obtenidos en las diferencias en área de las regiones de la corteza cerebral en niños ( $\leq 12$ años) .....   | 39 |
| Tabla 5.5. Resultados obtenidos en las diferencias en espesor de las regiones de la corteza cerebral en niños ( $\leq 12$ años) .....  | 40 |
| Tabla 5.6. Resultados obtenidos en la volumetría por materias en el grupo de adolescentes tempranos (13 - 16 años) utilizando medidas absolutas y relativas al volumen total intracraneal .....          | 42 |
| Tabla 5.7. Resultados obtenidos al testear las diferencias en volumen de las distintas estructuras subcorticales utilizando medidas relativas y absolutas en adolescentes tempranos (13 - 16 años) ..... | 43 |
| Tabla 5.8. Resultados obtenidos en la volumetría por regiones de la corteza cerebral utilizando medidas relativas y absolutas en adolescentes tempranos (13 - 16 años) .....                             | 44 |
| Tabla 5.9. Resultados obtenidos en las diferencias en área de las regiones de la corteza cerebral en adolescentes tempranos (13 - 16 años) .....   | 46 |
| Tabla 5.10. Resultados obtenidos en las diferencias en espesor de las regiones de la corteza cerebral en adolescentes tempranos (13 - 16 años) .....   | 48 |
| Tabla 5.11. Resultados obtenidos en la volumetría por materias en el grupo de adolescentes tardíos (17 - 22 años) utilizando medidas absolutas y relativas al volumen total intracraneal .....           | 50 |
| Tabla 5.12. Resultados obtenidos al testear las diferencias en volumen de las distintas estructuras subcorticales utilizando medidas relativas y absolutas en adolescentes tardíos (17 - 22 años) .....  | 51 |
| Tabla 5.13. Resultados obtenidos en la volumetría por regiones de la corteza cerebral utilizando medidas relativas y absolutas en adolescentes tardíos (17 - 22 años) .....                              | 52 |
| Tabla 5.14. Resultados obtenidos en las diferencias en área de las regiones de la corteza cerebral en adolescentes tardíos (17 - 22 años) .....  | 55 |

Tabla 5.15. Resultados obtenidos en las diferencias en espesor de las regiones de la corteza cerebral en adolescentes tardíos (17 - 22 años).....57

Tabla 5.16. Resultados obtenidos en la volumetría por materias en el grupo de adultos ( $\geq 23$  años) utilizando medidas absolutas y relativas al volumen total intracraneal .....59

Tabla 5.17. Resultados obtenidos al testear las diferencias en volumen de las distintas estructuras subcorticales utilizando medidas relativas y absolutas en adultos ( $\geq 23$  años) .....60

Tabla 5.18. Resultados obtenidos en la volumetría por regiones de la corteza cerebral utilizando medidas relativas y absolutas en adultos ( $\geq 23$  años) .....62

Tabla 5.19. Resultados obtenidos en las diferencias en área de las regiones de la corteza cerebral en adultos ( $\geq 23$  años) .....63

Tabla 5.20. Resultados obtenidos en las diferencias en espesor de las regiones de la corteza cerebral en adultos ( $\geq 23$  años) .....64

## 1. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS

La resonancia magnética (RM) es una técnica de imagen que permite la visualización de la anatomía y el funcionamiento de los órganos y tejidos de forma inocua y no invasiva. Gracias a su capacidad para resaltar tejidos blandos, es de gran utilidad para el estudio de alteraciones estructurales en el cerebro que permiten conocer la etiología de un trastorno.

Para hallar las variaciones funcionales y anatómicas asociadas al trastorno del espectro autista (TEA) se han utilizado ampliamente imágenes de RM. Su diagnóstico actual se basa en la observación de una determinada sintomatología, como el manifiesto de determinados patrones de comportamiento. Sin embargo, este enfoque es subjetivo, no permite el diagnóstico hasta que los síntomas se manifiestan y no proporciona información aplicable al desarrollo de nuevos tratamientos. La motivación de este Trabajo de Fin de Grado reside en que un diagnóstico objetivo podría mejorar la calidad de vida de personas con TEA y se podrían desarrollar tratamientos enfocados a las regiones o estructuras cerebrales en las que se identificasen los cambios.

Son diversos los estudios que han explorado las variaciones cerebrales de los pacientes con autismo en comparación con los sujetos sanos. Desafortunadamente los resultados obtenidos han sido muy variados. Algunos autores proponen una serie de causas de esta variabilidad, como la propia heterogeneidad del TEA o las diferencias demográficas de los sujetos estudiados. Por esta razón, el estudio llevado a cabo para la detección de anomalías estructurales de pacientes con TEA se ha realizado sobre subgrupos homogéneos de pacientes.

Considerando todo lo mencionado en los párrafos anteriores, el principal objetivo de este Trabajo Fin de Grado se centra en el análisis cuantitativo de anomalías estructurales asociadas al TEA mediante análisis de imágenes de RM estructural: volumen por materias cerebrales, volumen por regiones cerebrales y cálculo del espesor y área cortical.

Los objetivos específicos de este trabajo son:

- Generar grupos homogéneos de pacientes: emparejar a los sujetos por edad, coeficiente intelectual, género y preferencia manual (un sujeto del grupo de autismo y uno del de controles). De esta forma se pretende reducir las diferencias cerebrales causadas por factores externos para identificar las que se producen por una patología.
- Seleccionar, en base a estudios previos, las regiones cerebrales claves en el autismo, y encontrar discrepancias de resultados.
- Para cada rango de edad, realizar un análisis estadístico para detectar las diferencias en área/volumen/espesor de cada región cerebral entre el grupo de controles y el de autismo.
- Comparar los resultados obtenidos con resultados de otros autores y analizar la posible implicación de las regiones detectadas en el autismo.



## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 Sistema nervioso

El sistema nervioso es una red compleja de nervios y células que permite la comunicación del encéfalo y la médula espinal con el resto de partes del cuerpo. Su unidad básica son las neuronas, que son células que coordinan las acciones mediante señales eléctricas y químicas. Está compuesto por dos sistemas: sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP).

Es el sistema más importante del cuerpo, ya que controla y coordina el resto de órganos junto con el sistema endocrino. Ninguno de los otros sistemas del cuerpo podría funcionar de forma eficiente sin éste. Asimismo, es el responsable de las funciones nerviosas superiores que incluyen la conciencia, el aprendizaje, la memoria, el pensamiento, la motivación, las emociones o el lenguaje (Borge, 2011). Se trata del sistema más complejo, siendo un amplio ámbito aquel que queda por investigar y conocer. Este ámbito engloba el desconocimiento de muchos aspectos de las enfermedades que afectan a su desarrollo o que causan su degradación.

#### 2.1.1 Sistema nervioso periférico

El SNP está constituido por nervios y ganglios nerviosos, que son respectivamente haces de fibras nerviosas y agrupaciones de células nerviosas que se encuentran fuera del SNC. Comunica el SNC con los distintos órganos y tejidos del cuerpo y transmitir información, por lo que permite que podamos reaccionar a estímulos del medio que nos rodea.

#### 2.1.2 Sistema nervioso central

El presente trabajo se centrará en el sistema nervioso central (SNC). Está formado por dos estructuras: el encéfalo y la médula espinal (Figura 2.1). Estas dos estructuras se encuentran protegidas por membranas llamadas meninges y entre ellas se encuentra el líquido cefalorraquídeo como se puede ver en la Figura 2.2. Además de las meninges, ambas estructuras están protegidas por tejido óseo: el encéfalo se encuentra protegido por el cráneo y la médula espinal por la columna vertebral.

Las meninges son tejidos altamente vascularizados cuya función es la protección física de las estructuras del SNC. Estos tejidos se componen de duramadre en la parte más externa, aracnoides y en la capa intermedia, piamadre en contacto con el parénquima del SNC. Recientemente se han establecido hipótesis sobre el posible papel de las meninges como sitios de inmunidad activa, lo que las relacionaría con enfermedades neurodegenerativas (Russi & Brown, 2016).

El líquido cefalorraquídeo se encuentra en los espacios subaracnoideos del encéfalo y la médula y en los ventrículos del cerebro. Este líquido funciona como protección hidromecánica del SNC además de participar en el desarrollo y regulación del fluido intersticial que influye en el funcionamiento de las neuronas. Por ello, cambios en la hidrodinámica y composición del líquido cefalorraquídeo producen alteraciones en la fisiología cerebral (Sakka *et al.*, 2011).

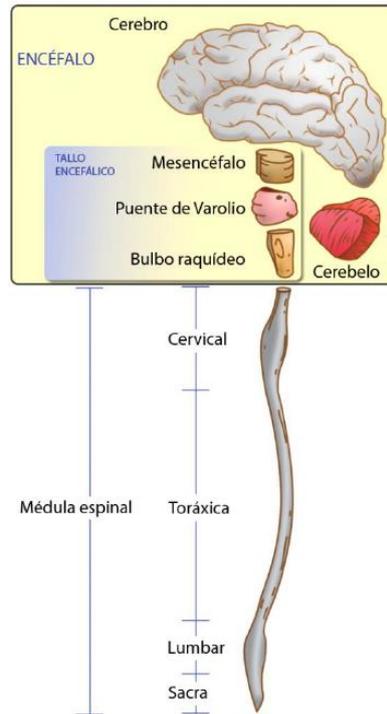


Figura 2.1. Esquema del sistema nervioso central humano. Se compone de dos partes: encéfalo (cerebro, cerebelo y tallo encefálico) y médula espinal (Snell, 2007).

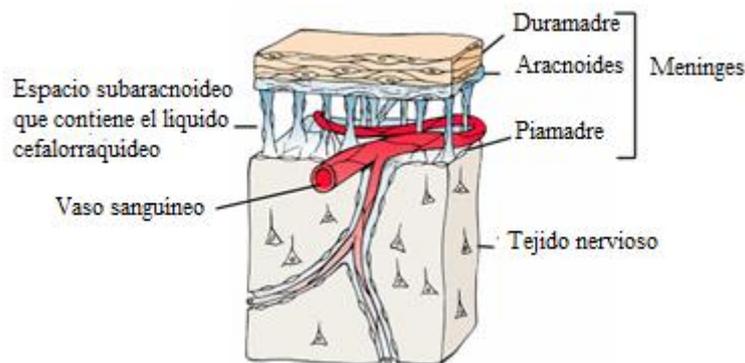


Figura 2.2. Estructuras que protegen el SNC (Universidad Nacional de Córdoba, n.d.).

### 2.1.2.1 Encéfalo

El encéfalo es la parte central del sistema nervioso de los vertebrados y, como puede observarse en la Figura 2.1, está formado por el cerebro, el cerebelo y el tronco encefálico.

- **Cerebro:** Se trata de la parte con mayor volumen del encéfalo y está dividido en dos hemisferios simétricos que intervienen en procesos distintos. Uniendo estos dos hemisferios se encuentra una agrupación de fibras denominada cuerpo calloso. El cerebro está formado por el telencéfalo y el diencefalo (Figura 2.1).

El telencéfalo está formado por la corteza cerebral, los ganglios basales, el hipocampo y la amígdala. La corteza cerebral se corresponde con la superficie del cerebro y es una capa delgada de materia gris circunvolucionada que está constituida por diversos tipos de neuronas. La corteza cerebral que cubre cada hemisferio se divide en cuatro lóbulos: occipital, temporal, frontal y parietal. Los lóbulos son regiones especializadas en determinadas funciones ( Kibiuk, 2017; Shipp, 2007).

- *Lóbulo occipital*: permite el procesamiento de la información visual.
- *Lóbulo temporal*: permite procesar información auditiva e integrar información de otros sentidos. Participa en funciones tales como el lenguaje.
- *Lóbulo frontal*: es el responsable de la realización de los movimientos motores; habilidades cognitivas de alto nivel tales como resolver problemas, pensar, planear y organizar; y está relacionado con muchos aspectos emocionales y de la personalidad.
- *Lóbulo parietal*: integra la información sensorial que se percibe de los distintos sentidos. Además de información del entorno, también se integra información acerca de cómo nos relacionamos con éste en tiempo real.

Los **ganglios basales** son un conjunto de núcleos subcorticales situados a ambos lados del tálamo, localizados de forma idónea para interactuar con la corteza cerebral. Contribuyen en una gran variedad de funciones de comportamiento incluyendo procesos musculo-esqueléticos, óculo motores, cognitivos y límbicos (Alexander *et al.*, 1991).

El hipocampo presenta relación con la corteza cerebral y se ubica dentro del lóbulo temporal. Esta estructura está asociada con la memoria espacial, siendo necesaria para la navegación espacial y la representación de las relaciones espaciales (Astur *et al.*, 2006).

La **amígdala** es una estructura subcortical que se encuentra en la parte interna del lóbulo temporal medial (Figura 2.3). Está asociada con la respuesta emocional, se encarga de modular el comportamiento del organismo en función del contexto social. Se ha demostrado que la amígdala recibe estímulos visuales procesados y contiene neuronas que responden selectivamente a las expresiones faciales, pudiendo reconocer emociones en dichas expresiones (Adolphs *et al.*, 1994; Amaral *et al.*, 2003; Everitt *et al.*, 2009).

El **diencéfalo** está constituido por el tálamo, el hipotálamo como se puede observar en la Figura 2.3 y dos estructuras más pequeñas: subtálamo y epitálamo. El tálamo es una estructura con conexiones a regiones corticales. Desempeña un papel de transmisión de señales sensoriales, recibe las señales sensoriales de los distintos sentidos excepto del olfato, procesa esta información y la envía a la corteza cerebral. Un papel más amplio del tálamo en la cognición no está claro, en el estudio de Nakajima y Halassa (2017) se defiende la función del tálamo como controlador de la conectividad funcional de las distintas áreas corticales.

El **hipotálamo** es un área del cerebro situada en la parte inferior del tálamo, tiene un papel importante controlando el sistema endocrino y el sistema nervioso, estimulando diversos procesos del cuerpo. Desempeña un papel central en la regulación de la ingesta energética y el comportamiento alimenticio, en la regulación de la temperatura corporal, los ciclos de sueño o presión arterial (Jonson, 2016; Matsuda *et al.*, 1999).

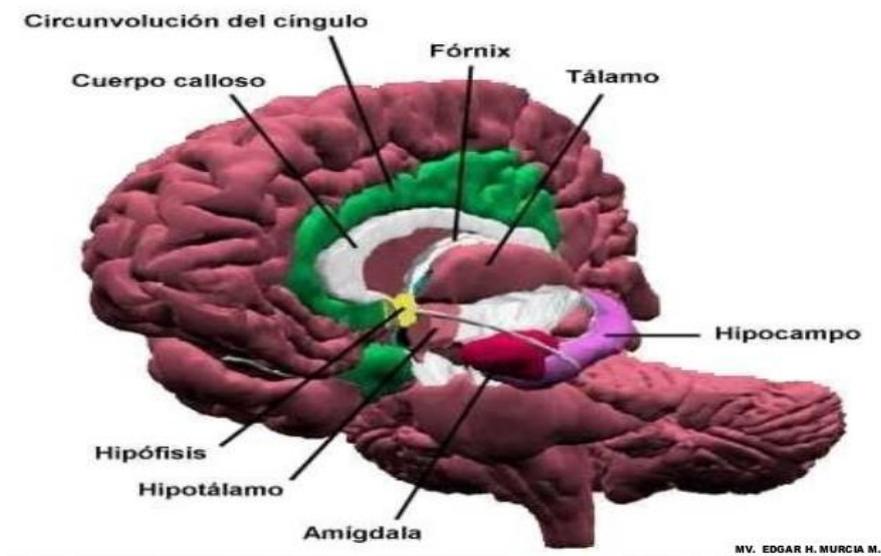


Figura 2.3. Corte longitudinal del cerebro (Marroquin, 2013).

- **Cerebelo:** El cerebelo es un sistema de coordinación neuronal, muscular y de otros movimientos no voluntarios. (Wolpert *et al.*, 1998). Por otro lado, distintas líneas de investigación sugieren su papel en la regulación de las emociones y el estado de ánimo (Schutter & Van Honk, 2009). También existe la hipótesis de que participe en procesos cognitivos complejos como el aprendizaje motor o la memoria.
- **Tronco encefálico:** Parte del encéfalo situada entre el resto del encéfalo y la médula espinal, posibilitando la comunicación entre ambos. Entre sus funciones está el mantenimiento de las constantes vitales tales como el control de la actividad respiratoria y cardíaca.

### 2.1.2.2 Médula espinal

La médula espinal es un conducto que constituye la continuación del encéfalo. Transmite mensajes entre las distintas partes del cuerpo y el encéfalo. Por un lado, llegan las sensaciones del tronco, cuello y las extremidades y son transmitidas al cerebro (función aferente) y por otro lado, se envía la respuesta del cerebro a los órganos que deben desarrollar una determinada acción (función eferente). Controla también los movimientos inmediatos.

## 2.2 Trastorno del espectro autista

El trastorno del espectro autista (TEA) es un conjunto de desórdenes en el desarrollo neurológico caracterizados por anomalías en la cognición social (Valk *et al.*, 2015). Esta definición abarca el autismo, el síndrome de Asperger, el síndrome de Rett, el trastorno desintegrativo infantil y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado. Comienza en la niñez y dura toda la vida afectando en mayor porcentaje al género masculino (Geier *et al.*, 2010). Los factores que caracterizan el trastorno son

un déficit en la interacción social y comunicación y la presencia de intereses restringidos y determinados patrones repetitivos de comportamiento (Stergiakouli *et al.*, 2017). Un 1% de los niños son diagnosticados con autismo (Valk *et al.*, 2015) y los síntomas asociados al trastorno se suelen identificar a la edad de 2 años.

### 2.2.1 Bases biológicas

El trastorno del espectro autista es resultado de interacciones genético-ambientales con influencias genéticas. Encontrar aquellos genes asociados con el TEA posibilitaría su utilización como biomarcadores para el diagnóstico y como dianas para fármacos. Desafortunadamente, debido a la heterogeneidad fenotípica y la etiología multigénica de estos desórdenes no se conocen las causas genéticas del TEA (Yoo, 2015). La teoría principal se centra en defectos en la sinapsis neuronal, siendo los genes relacionados con la fisiología de la serotonina los de mayor reproducibilidad en los estudios bioquímicos (Hadley, 2016). Aparte de las causas genéticas, se han estudiado posibles factores ambientales que estén relacionados con el TEA. Los daños neurológicos producidos por el mercurio son consistentes con las anomalías cerebrales observadas en los niños con TEA (Geier *et al.*, 2010).

### 2.2.2 Diagnóstico

El trastorno del espectro autista se clasifica a partir del *Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría*, versión DSM-5 de 2013. Este manual proporciona una serie de criterios para el diagnóstico del TEA: déficit en comunicación e interacción social en diferentes contextos, mostrar patrones repetidos de conductas, actividades e intereses, presencia de estos síntomas en el periodo de desarrollo temprano y alteraciones clínicas significativas a nivel social, ocupacional u otras áreas del funcionamiento actual (Instituto Europeo de Trastornos del Desarrollo, n.d.).

Además de esta sintomatología, el TEA suele ir acompañado de comorbilidades psiquiátricas con discapacidad intelectual, ADHD, epilepsia, anomalías en el aprendizaje, atención y procesamiento sensorial, comportamientos agresivos y autoperjudiciales y baja adaptación en múltiples áreas de desarrollo como por ejemplo cuando juegan. De hecho, muchos casos de TEA se diagnostican tras observar el juego creativo de los niños.

La ausencia de habilidades ToM (*Theory of Mind*) afecta el desarrollo del comportamiento social en niños con autismo (Mazza *et al.*, 2017). ToM hace referencia a habilidades cognitivas y afectivas: el componente cognitivo engloba la habilidad de entender lo que piensan los demás (Kai *et al.*, 2017), mientras que el componente afectivo es la habilidad de predecir las emociones (Berggren *et al.*, 2017).

### 2.2.3 Tratamiento

Los fármacos ampliamente utilizados para mitigar los síntomas del autismo son psicotrópicos, incluyendo estimulantes, antidepresivos, agonistas adrenérgicos, antipsicóticos, antiepilépticos e inhibidores de la acetilcolinesterasa. Otras estrategias terapéuticas se centran en inhibidores de la captación de serotonina, pero los resultados no son siempre favorables (Hadley, 2016). Por otro lado, algunas estrategias intervencionistas están enfocadas a entrenar el reconocimiento emocional y la interacción social utilizando ordenadores (Berggren *et al.*, 2017).

### 2.3 Estado del arte

La RM ha sido ampliamente utilizada para encontrar asociaciones entre la morfometría del cerebro y el trastorno del espectro autista (Katuwal, *et al.*, 2016; Riddle *et al.*, 2016; Valk *et al.*, 2015).

Las diferencias anatómicas significativas entre pacientes con TEA y controles obtenidas por distintos autores presentan cierta controversia. Se han realizado estudios en los que se observan variaciones de volumen en estructuras subcorticales, materias y/o los cambios de espesor, área y volumen de las distintas zonas de la superficie cortical.

Existen diversas hipótesis sobre la variabilidad de los resultados obtenidos por los diversos autores. Un estudio sugiere que las diferencias anatómicas halladas entre el grupo de control y de TEA son muy pequeñas en comparación a la variabilidad dentro de cada grupo y propone la búsqueda de grupos de pacientes de autismo con etiologías más homogéneas (Haar, Berman, Behrmann, & Dinstein, 2016). Por otro lado, Moradi *et al.* (2017) defienden que la heterogeneidad de los patrones de comportamiento en el autismo está acompañada por un amplio rango de anomalías neuroanatómicas. También puede influir el número de sujetos utilizados en el análisis. Riddle *et al.*, (2016) plantean que el uso de pocos sujetos dificulta la réplica de los resultados debido al sesgo y a los errores de tipo I.

Varios autores han encontrado un mayor volumen cerebral (Riddle *et al.*, 2016) o intracraneal (Katuwal *et al.*, 2016). Ambas medidas están relacionadas. Estudios previos sugieren una trayectoria de neurodesarrollo en pacientes con TEA compleja y caracterizada por un sobre-crecimiento temprano, seguido por un crecimiento detenido en la infancia y adolescencia temprana y una atrofia neural en la edad adulta (Eilam-Stock *et al.*, 2016).

En los análisis volumétricos las diferencias en las estructuras cerebrales pueden atribuirse erróneamente a una determinada patología o error morfométrico cuando en realidad se deben a las diferencias en el tamaño de la cabeza entre los sujetos. Es por ello que en algunos estudios de neuroimagen se ha optado por normalizar los volúmenes cerebrales regionales por el volumen total intracraneal o volumen cerebral total para estimar mejor las anomalías cerebrales causadas por la patología (Haar *et al.*, 2016; Katuwal *et al.*, 2016; O'Brien *et al.*, 2006; Turner *et al.*, 2016; Voevodskaya, 2014).

Por otro lado, partiendo de la hipótesis de que los cambios cerebrales producidos en el autismo varían en función de la edad, son diversos los estudios que han optado por dividir a los sujetos en distintos rangos de edad y analizar su anatomía cerebral por separado (Katuwal *et al.*, 2016; Riddle *et al.*, 2016; Turner *et al.*, 2016).

Existe una base de datos llamada ABIDE (Autism Brain Imaging Data Exchange) donde se han almacenado imágenes de RM de 1112 sujetos, incluyendo pacientes con autismo y controles. Previamente a la creación de esta base de datos se realizaron estudios con muestras de tamaño reducido, lo que dificultaba en gran medida la replicación de resultados por diversos autores.

El preprocesado y metodología de análisis sobre los datos de ABIDE han sido distintos en varios estudios. Entre los programas utilizados por los distintos estudios se encuentran: FreeSurfer (*Laboratory for Computational Neuroimaging, Massachusetts, United States*), el cual utilizaron en los estudios de Dougherty *et al.* (2016), Haar *et al.* (2016), Katuwal *et al.* (2016), Turner *et al.* (2016) y Valk *et al.* (2015); CIVET (*The McConnell Brain Imaging Centre, Montreal, Canada*), utilizado en el estudio de Moradi *et al.* (2017); SPM (*Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, United Kingdom*) y FSL (*Oxford Centre for Functional MRI of the Brain, Oxford, United Kingdom*), utilizados por Katuwal *et al.* (2016).

Se han utilizado dos técnicas para analizar las estructuras cerebrales de imágenes de RM:

- **Análisis de regiones de interés (ROI, *region of interest*):** Se delimitan las regiones de interés definidas de forma anatómica y se realizan mediciones en éstas. La segmentación puede hacerse de forma manual o se pueden utilizar atlas.
- **Morfometría basada en vóxel (VBM, *voxel-based morphometry*):** Se realiza una medición de todo del cerebro de forma automática. Los pasos que se siguen en este método son: normalización de todas las imágenes al mismo espacio estereotáctico, extracción del tejido de interés y suavizado mediante un *kernel* Gaussiano para compensar los cambios producidos por la normalización. De esta forma, cada vóxel contiene el volumen medio parcial del vecindario que le rodea y de él mismo. Mediante esta técnica se pueden detectar pequeñas diferencias de volumen que en el análisis de regiones podrían pasar desapercibidas (Giuliani *et al.*, 2005).

Una vez obtenidas las métricas cerebrales, se han utilizado diversos métodos para realizar las comparaciones entre los dos grupos. Primero se generan modelos que expliquen las medidas en ambos grupos en función de una serie de variables demográficas como la edad, siendo las variables utilizadas por cada estudio distintas. En algunos casos se ha utilizado un modelo para cada grupo y en otros un mismo modelo para los dos grupos, introduciendo el grupo como otra variable. Algunos de los distintos métodos utilizados por otros análisis se pueden observar en la Tabla 2.1.

- **Modelo lineal general:** Se genera una ecuación para describir la relación entre la variable respuesta y otras variables que actúan como predictores (efectos fijos) y un término aleatorio que engloba los factores de la realidad que no se pueden controlar (error). Los supuestos básicos de este modelo son la linealidad, homocedasticidad, distribución normal e independencia de los errores. Generalmente la media de cada grupo se utiliza como predictor. Este tipo de modelo engloba:
    - **Modelo de regresión lineal:** Cuando los predictores son variables continuas. Variantes:
      - **Simple o múltiple:** Simple cuando se estima la relación entre la variable respuesta y un predictor y múltiple cuando se utilizan dos o más predictores.
      - **Univariado o multivariado:** Univariado cuando sólo hay una variable respuesta y multivariado cuando hay más.
    - **Modelo ANOVA (análisis de la varianza):** Cuando las variables explicativas son categóricas, utilizando variables *dummy* para representar que los datos pertenecen a determinados grupos. Variantes:
      - **Unifactorial o multifactorial:** En función del número de predictores.
      - **Univariado o multivariado (MANOVA):** En función del número de variables respuesta.
- (Cayuela, 2009)
- **Modelo lineal mixto:** Es una extensión del modelo lineal general, en el que además de incluir efectos fijos, también se pueden añadir efectos aleatorios. Un efecto es fijo cuando los niveles de éste observados en el estudio representan todos los niveles que son de interés y un efecto es aleatorio cuando los niveles presentes en el experimento sólo representan un subconjunto aleatorio de todos los niveles que son de interés (NCSS, n.d.).

Por último, una vez se han obtenido los modelos, se realiza el test estadístico que consiste en establecer una hipótesis y decidir si se acepta o se rechaza. Esta hipótesis permite comparar variables entre distintos grupos de muestras. Los distintos análisis estadísticos que se han utilizado son:

- **Prueba t de Student (t-test):** Evalúa si las medias de dos grupos son significativamente diferentes la una de la otra. También permite comparar otras covariables, para ver si el efecto en cada grupo es distinto.
- **F-test:** Es el test estadístico utilizado en ANOVA. También evalúa si las medias de dos grupos difieren. Es necesario un análisis post-hoc para conocer la dirección del efecto, es decir qué grupo presenta una media mayor.

| Estudio                         | Modelo                                       | Variables  | Aplicación del modelo  |
|---------------------------------|--|--|--|
| <b>Haar et al., 2016</b>        | Regresión múltiple                           | Sitio, edad, IQ  | En cada región y tejido y el volumen cerebral total                          |
| <b>Katuwal et al., 2016</b>     | Modelo lineal mixto                          | Efectos fijos: grupo, sexo, edad<br>Efectos aleatorios: pendientes e intercepts aleatorios por el efecto del grupo en cada sitio | En cada tejido y el volumen cerebral total                                   |
| <b>Valk et al., 2015</b>        | Modelo lineal                                | Sitio, edad , IQ, grupo  | En cada vértice del modelo de la superficie cortical obtenido con FreeSurfer |
| <b>Eilam-Stock et al., 2016</b> | Modelo lineal general con efectos aleatorios | Sitio, sexo, edad  | En cada vóxel (VBM)  |
| <b>Riddle et al., 2016</b>      | ANOVA/MANOVA/<br>Modelo no lineal            | Sitio, sexo, edad  | En cada tejido/ en cada vóxel (VBM) y el volumen cerebral total              |
| <b>Turner et al., 2016</b>      | Modelo mixto univariado de regresión         | Sitio, sexo ,edad, grupo y en el caso de regiones también el hemisferio  | Para cada región y volumen cerebral total                                    |
| <b>Dougherty et al., 2016</b>   | Modelo lineal general                        | Edad, grupo, VIQ,PIQ   | En una región (giro fusiforme)   |

Tabla 2.1. Análisis estadísticos realizados utilizando sujetos de la base de datos ABIDE (*Autism Brain Imaging Data Exchange*). IQ es el coeficiente intelectual (*intelligence quotient*), PIQ es el coeficiente intelectual manual (*performance intelligence quotient*) y VIQ el coeficiente intelectual verbal (*verbal intelligence quotient*).VBM hace referencia a la morfometría basada en vóxel (*voxel based morphometry*).

Los resultados de la Tabla 2.2 muestran las diferencias significativas, obtenidas en estudios recientes que también han utilizado los sujetos de ABIDE, en las medidas de pacientes con TEA en relación con los controles.

### **Materias**

Mayor volumen sustancia gris (Riddle *et al.*, 2016)

### **Estructuras subcorticales**

Mayor volumen ventricular (Haar *et al.*, 2016)

Mayor volumen ventrículo lateral (Turner *et al.*, 2016)

Menor volumen cuerpo caloso, elemento central (Turner *et al.*, 2016)

Mayor volumen cerebelo izquierdo (Eilam-Stock *et al.*, 2016)

Menor volumen en el hipocampo posterior izquierdo (Eilam-Stock *et al.*, 2016)

Mayor volumen pallidum (Turner *et al.*, 2016)

### **Regiones de la superficie cortical**

#### **Volumen**

Mayor volumen corteza prefrontal medial (Eilam-Stock *et al.*, 2016)

Mayor volumen giro frontal superior izquierdo (Eilam-Stock *et al.*, 2016)

Mayor volumen giro frontal inferior izquierdo (Eilam-Stock *et al.*, 2016)

Mayor volumen giro temporal medial izquierdo (Eilam-Stock *et al.*, 2016)

Menor volumen cúneo bilateral (Eilam-Stock *et al.*, 2016)

Mayor volumen giro temporal anterior superior izquierdo (Riddle *et al.*, 2016)

#### **Espesor**

Mayor espesor polo occipital derecho e izquierdo (Haar *et al.*, 2016)

Mayor espesor surco occipital medio izquierdo (Haar *et al.*, 2016)

Mayor espesor surco occipital-temporal izquierdo (Haar *et al.*, 2016)

Mayor espesor cúneo izquierdo (Haar *et al.*, 2016)

Mayor espesor surco subparietal derecho e izquierdo (Haar *et al.*, 2016)

Mayor espesor giro y surco temporal superior izquierdo (Haar *et al.*, 2016)

Mayor espesor corteza prefrontal medial (Valk *et al.*, 2015)

Mayor espesor corteza prefrontal medial (Valk *et al.*, 2015)

Tabla 2.2. Regiones y materias en las que se han hallado diferencias.

En referencia al diseño del experimento, el número de sujetos, los centros utilizados y las condiciones de inclusión o exclusión, los estudios han diferido en función de sus objetivos, como puede verse en la Tabla 2.3.

| <b>Estudio</b>                         | <b>Rango de edad</b> | <b>Centros</b>         | <b>Sujetos</b>   |
|--|----------------------|------------------------|--|
| <b>Valk <i>et al.</i>, 2015</b>        | 6,5 - 50,2           | NYU/PITT/USM           | 107 TEA/113 controles (no incluyendo mujeres)  |
| <b>Haar <i>et al.</i>, 2016</b>        | 6 - 35               | Todos los centros      | 295 TEA/295 controles (no incluyendo mujeres)  |
| <b>Katuwal <i>et al.</i>, 2016</b>     | 6,47 - 64            | 15 centros             | 417 TEA/459 controles (incluyendo mujeres)   |
| <b>Katuwal <i>et al.</i>, 2016</b>     | 6,47 - 64            | 15 centros             | 361 TEA/373 controles (no incluyendo mujeres)  |
| <b>Eilam-Stock <i>et al.</i>, 2016</b> | 18 - 64              | NYU/SBL/KUL/ISMMS      | 66 TEA/66 controles (incluyendo mujeres)   |
| <b>Riddle <i>et al.</i>, 2016</b>      | >6                   | Todos los centros      | Sin emparejar: 833 sujetos total<br>Emparejados: 300 TEA/ 300 controles (incluyendo mujeres) |
| <b>Turner <i>et al.</i>, 2016</b>      | 6 - 64               | Todos los centros      | 472 TEA/ 538 controles (primero incluyendo mujeres y luego sólo hombres y sin medicación)    |
| <b>Dougherty <i>et al.</i>, 2016</b>   | 7 - 25               | 8 centros              | 128 TEA/ 127 controles (sólo hombres y diestros)   |
| <b>Moradi <i>et al.</i>, 2017</b>      | 7 - 50               | NYU/ PITT/ TRINITY/USM | 156 TEA (incluyendo mujeres)   |

Tabla 2.3. Características de los estudios de las diferencias anatómicas entre pacientes con autismo y controles realizados por distintos autores. Las características son: el rango de edad de los sujetos, de qué centros se han utilizado (NYU: *NYU Langone Medical Center*, PITT: *University of Pittsburgh School of Medicine*, TRINITY: *Trinity Centre for Health Sciences*, USM: *University of Michigan*, SBL: *Social Brain Lab*, KUL: *Katholieke Universiteit Leuven*, ISMMS: *Icahn School of Medicine at Mount Sinai*), el número de éstos, si se han incluido ambos sexos o no y si se han emparejado los individuos de cada grupo. El centro ISMMS no forma parte de la base de datos ABIDE (*Autism Brain Imaging Data Exchange*).

Hay otro tipo de estudio donde también utilizan las métricas cerebrales pero con fines de inteligencia artificial. Buscan las regiones cuyas medidas permiten clasificar a los sujetos entre un grupo u otro o que mejor predicen la severidad del autismo. Los mejores descriptores obtenidos en estos estudios se pueden ver en la Tabla 2.4.

| Estudio                            | Mejores descriptores  |
|------------------------------------|---|
| <b>Katuwal <i>et al.</i>, 2015</b> | Región frontal y temporal.  |
| <b>Katuwal <i>et al.</i>, 2016</b> | Región frontal, temporal, ventricular, hipocampo derecho y amígdala izquierda   |
| <b>Moradi <i>et al.</i>, 2017</b>  | Giro derecho lingual, precúneo derecho, lóbulo inferior parietal derecho excepto el giro supramarginal y angular, giro postcentral izquierdo, lóbulo inferior parietal izquierdo excepto el giro supramarginal y angular, parte triangular del giro frontal inferior izquierdo, giro angular. |

Tabla 2.4. Resultados obtenidos en dos estudios de las regiones cuyas medidas explican mejor los datos utilizados. Utilizan datos de ABIDE.



### 3. MATERIALES

#### 3.1. Base de datos de imágenes de RM estructurales

Los sujetos utilizados para el estudio se han obtenido de la base de datos ABIDE (*Autism Brain Imaging Data Exchange*). Es una base de datos en la que se han recogido imágenes estructurales potenciadas en T1 y funcionales de distintos laboratorios para acelerar el proceso de comprensión de las bases neurales del autismo.

Las 1112 muestras provenientes de 16 sitios almacenadas en ABIDE fueron preprocesados por cinco equipos (*ABIDE Preprocessed*) y se utilizaron tres herramientas de neuroimagen: FreeSurfer, ANTS y CIVET (Craddock *et al.*, n.d.).

Además de las imágenes, esta base de datos proporciona información sobre variables demográficas de los sujetos como la edad, sexo, coeficiente intelectual (IQ: *intelligence quotient*), preferencia manual, grupo (controles/ autismo) o índice de severidad del TEA. Hay tres variables en relación al coeficiente intelectual: IQ verbal (VIQ: *verbal intelligence quotient*), IQ manual (PIQ: *performance intelligence quotient*) e IQ total (FIQ: *full scale intelligence quotient*) que se calcula como la media de los otros dos.

En el grupo de TEA hay 309 hombres y 38 mujeres, mientras que en el grupo de controles hay 460 hombres y 98 mujeres. Existen 196 diestros, 22 zurdos y 9 ambidiestros en el grupo de TEA y 348 diestros, 35 zurdos y 7 ambidiestros en el grupo de controles.

Queda de manifiesto que el número de hombres es superior en gran medida al de mujeres en ambos grupos y hay un mayor número de diestros. Por ello, se ha optado por imitar los criterios de selección utilizados por otros estudios y coger sólo sujetos hombres como en los estudios de Haar *et al.* (2016) y Katuwal *et al.* (2016) y sólo diestros como en el estudio de Dougherty *et al.* (2016). Además, únicamente se han escogido controles y sujetos con autismo, sin incluir ninguna otra de las variantes abarcadas por el TEA. De esta forma se busca conseguir una muestra más homogénea para reducir la heterogeneidad asociada al trastorno del espectro autista.

En estudios previos se ha demostrado que se produce una interacción entre la edad y el grupo, siendo los resultados obtenidos distintos en función de la edad (Riddle *et al.*, 2016). Por ello se ha optado por dividir a los sujetos en cuatro rangos de edad basándose en los cuartiles de la distribución de la edad de la muestra entera de sujetos de ABIDE y así considerar la edad como una variable dicotómica. Los cuatro grupos de sujetos son: niños ( $\leq 12$  años), adolescentes tempranos (13-16 años), adolescentes tardíos (17-22 años) y adultos ( $\geq 23$ ). Además, con el objetivo de reducir las diferencias debidas a cambios en variables demográficas, biográficas y ambientales, para cada centro se han emparejado las muestras en edad, FIQ y grupo en cada uno de ellos. Las distribuciones de la edad y FIQ de los sujetos pertenecientes a cada rango de edad se pueden observar en la Figura 3.1. y Figura 3.2. En cada rango de edad los sujetos se han emparejado en FIQ con una diferencia máxima de  $\pm 20$  puntos. Respecto a la edad, los criterios de emparejado ha sido diferentes en cada rango:  $\pm 2$  años de diferencia en los tres primeros rangos de edad debido a que en estas edades los cambios físicos de un año a otro son mayores y una diferencia máxima de cinco años en el grupo de adultos. La cantidad de sujetos en cada rango de edad y los centros de los que provienen se pueden observar en la Tabla 3.1.

| Rango de edad                 | Edades | Número sujetos                 | Centros                          |
|-------------------------------|--------|--------------------------------|----------------------------------|
| <b>Niños</b>                  | ≤12    | 112 (56 autismo/ 56 controles) | UM/ UCLA/ KKI/ Pitt/ Leuven/ NYU |
| <b>Adolescentes tempranos</b> | 13-16  | 100 (50 autismo/ 50 controles) | UM/ UCLA/ Pitt/ Leuven/ NYU /USM |
| <b>Adolescentes tardíos</b>   | 17-22  | 60 (30 autismo/ 30 controles)  | Pitt/ Leuven/ USM/ Trinity/ C MU |
| <b>Adultos</b>                | ≥23    | 48 (24 autismo/ 24 controles)  | Pitt/ USM/ CMU                   |

Tabla 3.1. Descripción de los sujetos utilizados en cada rango de edad: edad, número de sujetos, centro de adquisición. UM: *Univertisy of Michigan*, UCLA: *University of California Los Angeles*, KKI: *Kenedy Krieger Institute*, Pitt: *University of Pittsburgh School of Medicine*, Leuven: *Katholieke Universiteit Leuven*, NYU: *NYU Langone Medical Center*, USM: *University of Utah School of Medicine*, Trinity: *Trinity Centre for Health Sciences*, CMU: *Carnegie Mellon University*.

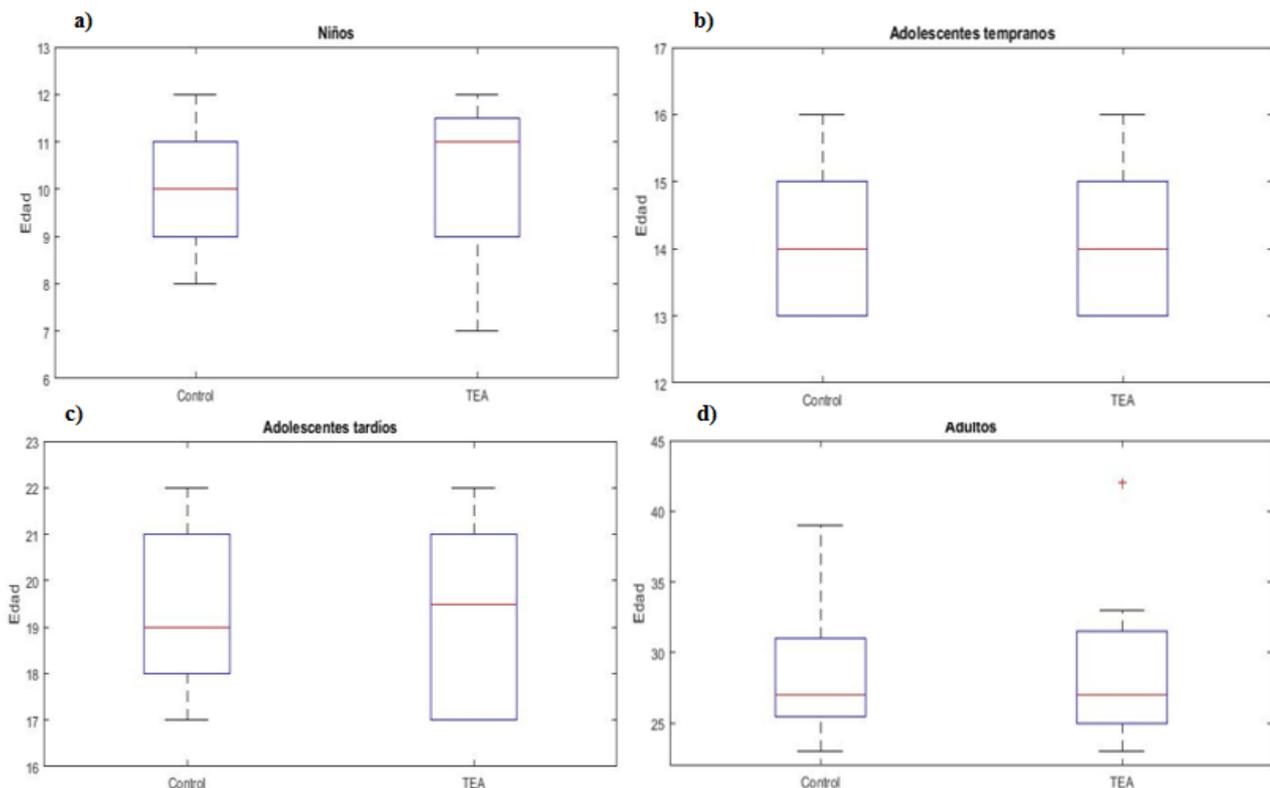


Figura 3.1. Diagramas de caja de la edad del grupo de TEA (sólo considerando el subtipo autismo) y control para cada rango de edad: a) niños, b) adolescentes tempranos, c) adolescentes tardíos y d) adultos.

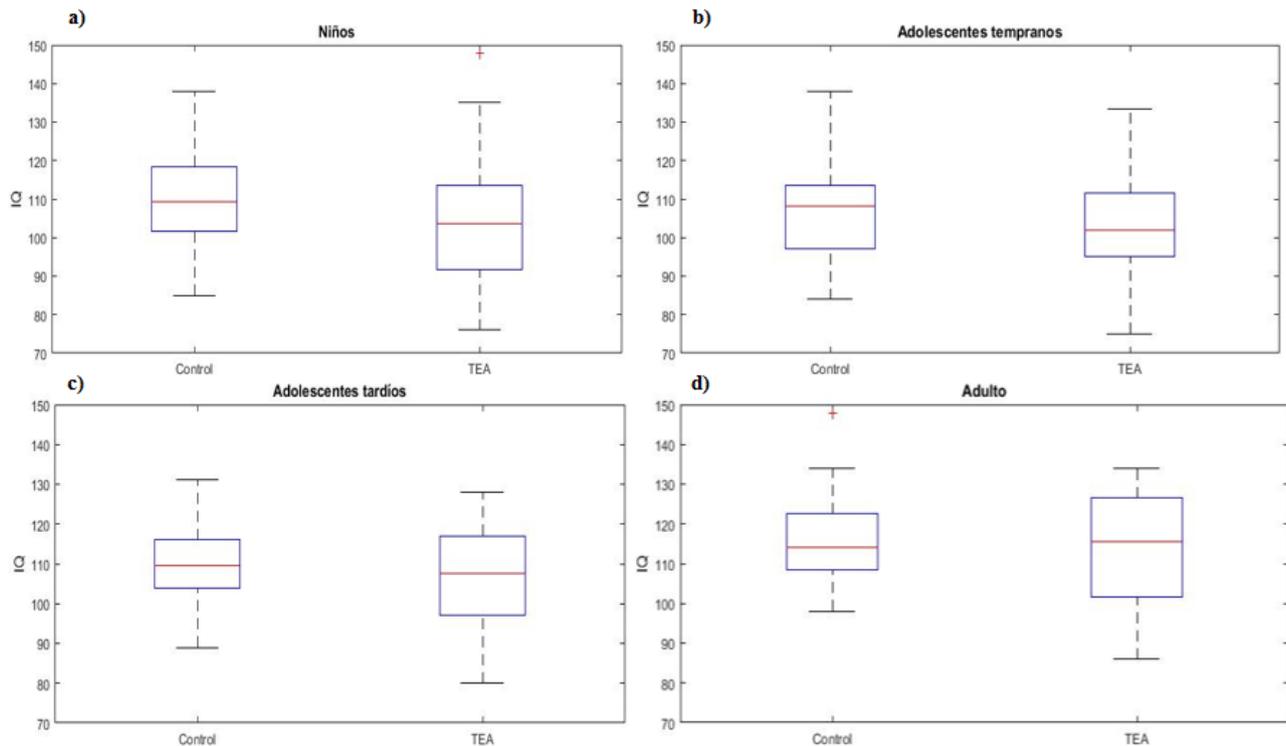


Figura 3.2. Diagramas de caja del coeficiente intelectual (IQ: *intelligence quotient*) del grupo de TEA (sólo considerando el subtipo autismo) y control para cada rango de edad: a) niños, b) adolescentes tempranos, c) adolescentes tardíos y d) adultos.

### 3.2. Herramientas de neuroimagen

En este estudio se han utilizado aquellas imágenes procesadas utilizando la herramienta *software* para el análisis de neuroimagen FreeSurfer 5.3.0 (*Martinos Center for Biomedical Imaging, Charlestown, MA, USA*). Entre sus ventajas destacan la posibilidad de analizar las dos componentes del volumen de las regiones corticales por separado: área y espesor cortical y realizar un registro inter-sujetos basándose en la superficie de la sustancia blanca que es invariante a atrofiaciones en la sustancia gris. Por contra, presenta complejidad de uso y elevado tiempo computacional.

El Matlab (*MathWorks, Natick, Massachusetts, Estados Unidos*) es una herramienta de análisis numérico muy utilizada debido a su versatilidad y sencillez de manejo. Se ha utilizado para algunas funciones estadísticas y representación gráfica de los datos.

Cyberduck es un buscador de código abierto de FTP, SFTP, WebDAV, Amazon S3, OpenStack, Swift, Backblaze B2, Microsoft Azure & One Drive, Google Drive y Dropbox. Este buscador se ha utilizado para localizar y descargar los sujetos de ABIDE *Preprocessed* almacenados en Amazon S3.



## 4. MÉTODOS

### 4.1 Procesado

Los distintos pasos seguidos por el *software* FreeSurfer partiendo de la imagen potenciada en T1 hasta obtener los mapas paramétricos disponibles en *ABIDE Preprocessed* que hemos utilizado para realizar el estudio, son los siguientes:

#### 4.1.1 Reconstrucción superficial cortical

##### 4.1.1.1 Corrección del movimiento y promediado

Quando hay varias adquisiciones disponibles para un mismo sujeto, estos volúmenes se registran al espacio del primer registro y se promedian para obtener una representación más precisa, corrigiendo así los artefactos de movimiento (Schmansky, 2009).

##### 4.1.1.2 Transformación de Talairach

Se calcula la matriz de transformación que convierte las coordenadas de la imagen en coordenadas de Talairach para utilizarlas en otras etapas de procesado (Dale, Fischl, & Sereno, 1999). Para ello, las imágenes se registran con el atlas MNI305 (*Montreal Neurological Institute, Montreal, Canada*) construido a partir de la media de 305 imágenes de RM potenciadas en T1 y linealmente transformadas al espacio de Talairach.

##### 4.1.1.3 Normalización de intensidad no uniforme

Partiendo de imágenes de RM potenciadas en T1 se eliminan las variaciones de intensidad debidas a al sesgo de baja frecuencia, consiguiendo imágenes con intensidad normalizada. Para ello, se estima el sesgo midiendo las variaciones de intensidad de la sustancia blanca. Se seleccionan una serie de puntos de control que pertenecen a la sustancia blanca y se establece una corrección del bias en estos valores en función de la relación de la intensidad de la materia blanca y el promedio local. Se asigna el valor corregido del punto de control más próximo y se reemplaza cada punto de control por la media de sus 26 vecinos.

##### 4.1.1.4 Eliminación de los tejidos no cerebrales

El cráneo es eliminado mediante la deformación de una plantilla elipsoidal teselada para conseguir la forma del límite interior del cráneo (*skull-stripping*). Dado que la precisión de esta técnica depende de la inicialización del modelo deformable, se utiliza además un *watershed* inicial.

La deformación depende de tres fuerzas: una fuerza externa basada en la imagen y que pretende llevar la superficie de la plantilla al borde del cerebro, una fuerza interna que obliga a imponer una restricción de suavizado en la plantilla y una fuerza adicional basada en el atlas. Después se realiza un análisis basado en un atlas que verifica si la superficie obtenida es correcta y la modifica si se han eliminado estructuras importantes. Finalmente se lleva a cabo una deformación local de la plantilla que acercará la superficie deformable a al límite del cerebro correcto (Dale et al., 1999; Ségonne et al., 2004).

#### 4.1.1.5 Creación de las superficies blanca y gris

**Etiquetado sustancia blanca:** Primero se realiza una segmentación binaria de forma que a cada vóxel se le asigna una clase: sustancia blanca o el resto. A continuación se clasifican las sustancias basándose en la intensidad. Después se examina el volumen, y las regiones que contengan más de un tipo de tejido se marcan para procesarlas después. Si estos vóxeles ambiguos presentan una intensidad inicial entre el umbral inferior de la sustancia blanca y el umbral superior de la sustancia gris y sus vecinos presentan una clasificación distinta a ellos, entonces se cambia su etiqueta (Dale *et al.*, 1999).

**Planos de corte:** Se establecen dos planos de corte: uno en plano sagital que corta a lo largo del cuerpo calloso separando los dos hemisferios cerebrales y uno horizontal a lo largo del puente de Varolio eliminando las estructuras subcorticales (cerebelo y tronco encefálico) (Dale *et al.*, 1999).

**Componentes conectados:** Tras realizar la segmentación, se pretende obtener una masa conectada que represente la materia blanca de cada hemisferio cerebral. Se sitúan semillas en la materia blanca de cada hemisferio, se dividen los datos en componentes conectados descartando todos los componentes que no presentan conectividad con los puntos semilla. Aquellas regiones de materia no blanca aisladas representan regiones interiores de los componentes de materia blanca y por lo tanto se rellenan (Dale *et al.*, 1999).

**Teselado:** El exterior de cada hemisferio obtenido en el paso anterior se cubre con una malla de triángulos obteniéndose así un teselado inicial de la superficie de la sustancia blanca. El teselado tiende a ser dentado y se suaviza utilizando un algoritmo de deformación de superficie guiado por valores de intensidad locales. Dado que la conectividad se debe mantener y se previene la intersección de ambos hemisferios, la topología de la superficie no puede cambiar durante la deformación. El teselado inicial, además de para obtener la superficie de la sustancia blanca, también se utilizará para obtener la superficie pial (Dale *et al.*, 1999). Los teselados resultantes del proceso representan los límites de la sustancia blanca y gris (superficie pial) como se pueden observar en la Figura 4.1



Figura 4.1. Reconstrucciones de superficies cerebrales. Volumen original (izquierda), reconstrucciones del borde sustancia blanca (medio) y superficie pial (derecha) del hemisferio derecho (Dale *et al.*, 1999).

#### 4.1.1.6 Corrección topológica automática

**Inflado esférico y transformación quasi-homeomórfica:** Búsqueda de una transformación  $M$  que mapee la superficie original (superficie cortical de cada hemisferio) a una superficie esférica como se puede ver en la Figura 4.2.  $M$  es un homeomorfismo en la mayor superficie posible, siendo éste una función de un espacio topográfico a otro continua uno a uno (Fischl *et al.*, 2001; Ségonne *et al.*, 2005).

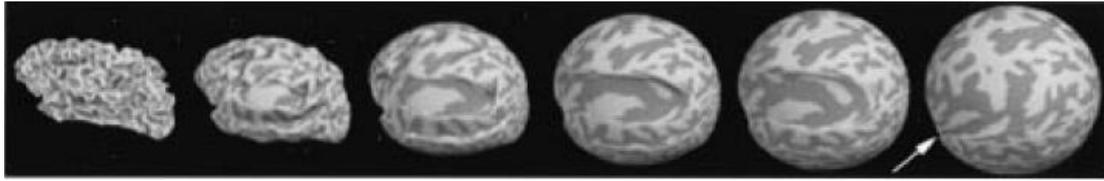


Figura 4.2. Transformación de la superficie circunvolucionada a una superficie esférica. De izquierda a derecha: superficie original (izquierda) y superficie tras 25, 50, 75, 100 y 300 iteraciones (Fischl et al., 2001).

**Detección de defectos superficiales:** Búsqueda de todas las regiones en la superficie esférica cuyo resultado tras aplicar la transformada inversa  $M^{-1}$  no sea único. Estas serán las regiones en las que los ejes del teselado se cruzan, es decir que los triángulos que forman el mallado se solapan. A continuación se marcan todos los vértices que tengan uno de estos ejes y se unen dando lugar a regiones que constituyen los defectos (Fischl et al., 2001; Ségonne et al., 2005).

**Re-teselado:** Se descarta el teselado que se produce en cada defecto y se genera un nuevo teselado, de forma que no se produzca un cruce de ejes. La evaluación se realiza con la estimación máxima a posteriori del re-teselado con información geométrica de la superficie y los valores de intensidad de RM. (Fischl et al., 2001; Ségonne et al., 2005).

#### 4.1.2 Segmentación volumétrica de estructuras subcorticales

Se realiza un etiquetado automático del cerebro en 40 estructuras subcorticales y se resuelve calculando la estimación máxima a posteriori de una segmentación  $W$  dada una imagen ( $p(W|I)$ ).

Se calcula la segmentación que se va actualizando en cada posición seleccionando la etiqueta que maximiza esta probabilidad a posteriori. Este proceso se realiza de forma iterativa hasta que ninguna etiqueta de los vóxeles se modifica.

La probabilidad a posteriori ( $p(W|I)$ ) se puede descomponer en dos probabilidades utilizando el teorema de Bayes: la probabilidad que dada una segmentación se observe la imagen ( $p(I|W)$ ) y la probabilidad a priori ( $p(W)$ ). Estas dos probabilidades pueden expresarse en un atlas de forma que varíen en función de la posición del cerebro. Para definir el atlas, se calcula una función que toma las coordenadas de la imagen nativa como entrada y devuelve el correspondiente punto en el atlas.

$$p(W|I) \propto p(I|W)p(W) \quad (1)$$

La aproximación Bayesiana de la Ecuación 1 permite incorporar información a priori necesaria para la segmentación: información global espacial del atlas que permite obtener la probabilidad de que una clase anatómica se de en una determinada localización y la codificación de la relación espacial entre clases anatómicas (Fischl et al., 2002; Fischl, Salat, et al., 2004).

#### 4.1.3 Análisis basado en la superficie

Se llevan a cabo una serie de procesos para modificar la representación de la superficie cortical. Los resultados obtenidos son distintos pero están relacionados. Las ventajas que presenta cada uno son:

1. Inflado: permite visualizar la actividad que se produce en los surcos cerebrales pero conservando muchas de las propiedades métricas y de forma de la superficie original.
2. Cortado y aplanado de un hemisferio: permite visualizar la actividad de un hemisferio desde una sola vista.
3. Registro a un atlas esférico: transformación de un hemisferio en una superficie parametrizable como una esfera para establecer un sistema de coordenadas basado en la superficie. De esta forma se mantiene la estructura topológica original como la conectividad local.

##### 4.1.3.1 Inflado

Para el inflado de la superficie cortical se define una función basada en la energía que se busca minimizar para conseguir la forma deseada. Esta función está formada por dos términos, el primero busca suavizar la superficie y el segundo restringe los cambios en la superficie para que conserve la mayor parte posible de las propiedades métricas originales (Fischl *et al.*, 1999).

Los resultados obtenidos tras el inflado se pueden observar en la Figura 4.3.

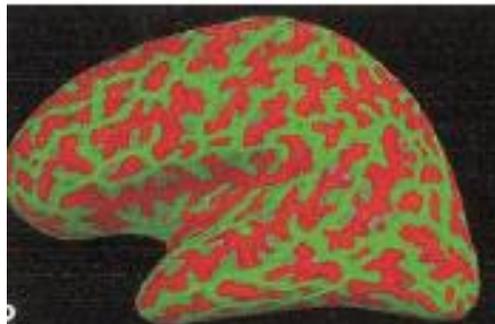


Figura 4.3. Superficie cortical inflada. En rojo se representan los surcos y en verde la luz (Fischl *et al.*, 1999).

##### 4.1.3.2 Cortado y aplanado

Para aplanar un hemisferio cortical con la menor distorsión posible y manteniendo la estructura topológica, se realizan una serie de cortes en la superficie original. Una vez se han realizado los cortes, se proyecta la superficie resultante en un plano cuya normal viene dada por la normal media de la superficie cortada (Figura 4.4).

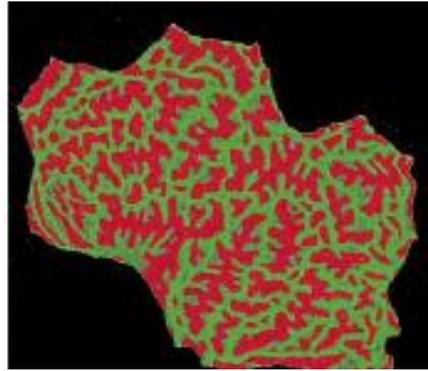


Figura 4.4. Hemisferios izquierdo aplanado (Fischl *et al.*, 1999).

#### 4.1.3.3 Registro

Para identificar puntos correspondientes en distintas superficies corticales, se necesita el establecimiento de un sistema de coordenadas uniforme basado en la superficie. Se utiliza una esfera como superficie parametrizada porque permite la preservación de la estructura topológica. Primero se proyecta la superficie cortical inflada en una esfera. Después se despliega la superficie minimizando las distorsiones métricas introducidas durante los procesos de inflado y proyección (Fischl *et al.*, 1999).

#### 4.1.4 Parcelación del córtex cerebral en unidades (estructura de giros y surcos)

Se utiliza una base de datos de 40 imágenes de resonancia magnética para identificar manualmente 34 regiones de interés corticales en cada hemisferio. Esta información se incorpora en un atlas y se utiliza para realizar una segmentación automática de las regiones. La definición de las regiones de interés utiliza información basada en la curvatura disponible en las imágenes de la corteza infladas (Fischl, Van Der Kouwe, *et al.*, 2004).

##### 4.1.4.1 Delineación manual de las regiones de interés corticales

Los hemisferios cerebrales fueron subdivididos manualmente en 34 regiones por radiólogos. Las etiquetas se trasladaron a la superficie cortical inflada de cada cerebro reconstruido y utilizando información basada en la curvatura, se realizó el etiquetado final (Desikan *et al.*, 2006).

Las regiones en las que se divide la superficie cortical son las que se muestran en la Figura 4.5.

| Lóbulo temporal   | Lóbulo frontal  | Lóbulo parietal   | Lóbulo occipital   | Córtex cingulado  |
|---|---|---|--|---|
| <p><b>Aspecto medio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Córtex entorrinal</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> - Giro parahipocampal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polo temporal</li> <li>- Giro fusiforme</li> </ul> <p><b>Aspecto lateral:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Giro temporal superior</li> <li>- Giro temporal medio</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> - Giro temporal inferior</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Córtex temporal transverso</li> <li>- Bancos del surco temporal superior</li> </ul> | <p><input type="checkbox"/> <b>Giro frontal superior</b></p> <p><b>Giro frontal medio:</b></p> <p><input type="checkbox"/> - División rostral</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- División caudal</li> </ul> <p><b>Giro frontal inferior:</b></p> <p><input type="checkbox"/> - Pars opercularis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pars triangularis</li> <li>- Pars orbitalis</li> </ul> <p><b>Córtex orbitofrontal:</b></p> <p><input type="checkbox"/> - División lateral</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- División medial</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> <b>Polo frontal</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Giro precentral</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Lóbulo paracentral</b></p> | <p><input type="checkbox"/> <b>Giro postcentral</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Giro supramarginal</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Córtex parietal superior</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Córtex parietal inferior</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Precúneo</b></p> | <p><input type="checkbox"/> <b>Giro lingual</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Córtex pericalcarino</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Cúneo</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Córtex occipital lateral</b></p> | <p><input type="checkbox"/> <b>División rostral anterior</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>División caudal anterior</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>División posterior</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>División istmo</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Cuerpo caloso</b></p> |

Figura 4.5. Regiones en las que se divide el atlas cortical.

#### 4.1.4.2 Construcción del atlas cortical

Una vez se han segmentado manualmente los 40 sujetos, el atlas se genera realizando un registro que alinea los patrones de plegado corticales de éstos y asignando probabilísticamente una región neuroanatómica a cada punto de la superficie cortical.

Primero se genera una representación esférica de cada cerebro y después todas las superficies esféricas se registran juntas (Fischl, *et al.*, 2004). Después se obtiene un atlas esférico donde se almacenan una serie de medidas estadísticas partiendo de las segmentaciones manuales de los sujetos. Primero se estiman las probabilidades a priori de que una etiqueta se de en cada localización del atlas, independientemente de otras localizaciones. También se obtiene la probabilidad de que dada una etiqueta, se de una geometría determinada. Además se calcula la matriz de covarianza de cada clase en cada localización. Finalmente, se calcula también la probabilidad de que se produzca una etiqueta dada la etiqueta del vecino. Toda esta información se almacena de forma separada para cada clase y localización (Desikan *et al.*, 2006).

#### 4.1.4.3 Segmentación

Se utilizan las medidas estadísticas almacenadas en el atlas para realizar la segmentación (Desikan *et al.*, 2006; Fischl, Van Der Kouwe, *et al.*, 2004).

### 1.1.1 Cálculo de métricas

#### 1.1.1.1 *Espesor cortical*

Se utilizan las reconstrucciones superficiales infladas del borde sustancia blanca gris y la superficie pial y se calcula el espesor cortical como la distancia más cercana entre estas dos superficies para cada vértice de la superficie teselada (Fischl & Dale, 2000).

#### 1.1.1.2 *Área*

Medida en  $mm^2$  de la superficie de cada región segmentada utilizando un atlas.

#### 1.1.1.3 *Volumen*

Medida en  $mm^3$  del volumen de cada estructura subcortical segmentada.

### 1.1.2 Ficheros de estadística

En el procesado de los datos, para cada fichero se crea una carpeta llamada *stats*. En esta carpeta se generan ficheros de texto con información resumida de las métricas de las distintas estructuras cerebrales. Los dos ficheros de esta carpeta utilizados en el estudio son:

**Aseg.stats:** fichero que almacena información volumétrica de las 40 estructuras subcorticales.

**Aparc.stats:** fichero para cada hemisferio cerebral que almacena el área, volumen y espesor de las 34 regiones corticales.

En el caso del autismo, como se ha mencionado con anterioridad, la macrocefalia se ha reportado en diversos casos. Entonces se plantea la cuestión de si los volúmenes de las regiones cerebrales aumentan de forma global o local. Habría que estudiar si tras ajustar por el volumen intracraneal, el volumen de las estructuras que presentaban mayor volumen continúa siendo mayor (O'Brien *et al.*, 2012).

En el presente estudio se ha optado por realizar dos análisis volumétricos: uno con las medidas ajustadas por el volumen total intracraneal y otro sin ajustar. Se persigue el objetivo de determinar si los cambios volumétricos en las regiones individuales son proporcionales o no a las alteraciones del volumen total y de esta forma determinar si el aumento de volumen es uniforme o no.

## 1.2 Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha dividido en cuatro partes:

- Volumetría por materias: análisis de diferencias entre autistas y controles en la materia blanca, la materia gris, el volumen cerebral total y el intracraneal.
- Volumetría por regiones: búsqueda de diferencias estructurales en distintas regiones cerebrales: estructuras subcorticales y regiones de la superficie cortical.
- Diferencias en el área de las diferentes regiones de la superficie cortical.
- Diferencias en el espesor de las diferentes regiones de la superficie cortical.

Cada uno de estos estudios se ha realizado para cada rango de edad: niños ( $\leq 12$  años), adolescentes tempranos (13-16), adolescentes tardíos (17-22) y adultos ( $\geq 23$ ).

### 1.2.1 Modelo lineal general

Se ha utilizado el comando *mri\_glmfit* que ofrece FreeSurfer para realizar el análisis estadístico. Este comando realiza un análisis de modelo lineal general (*general linear model*, GLM) en el volumen o en la superficie. A este comando se le puede introducir como *input* las imágenes de los distintos sujetos o una tabla donde estén las métricas de las distintas regiones cerebrales de los distintos pacientes. En el presente estudio, se ha optado por la introducción de tablas. Las tablas se han obtenido utilizando los comandos *aseg2stats* y *aparc2stats* que ofrece el programa para que las medidas obtenidas de los distintos sujetos se agrupen en tablas. La tabla obtenida con el comando *aseg2stats* contiene información volumétrica de las estructuras subcorticales y la tabla obtenida con *aparc2stats* contiene información de área, volumen y espesor cortical de las regiones de la superficie cortical. En el modelo se ha introducido el IQ, el centro del que provienen los datos y el grupo (autista o control). Estas variables han sido utilizadas en estudios previos y han demostrado que explican gran parte de la varianza de los datos.

La teoría de GLM se basa en generar un modelo que explique el volumen/área/espesor de cada región con una serie de parámetros:

$$Y = X \cdot B + n \quad (2)$$

En la Ecuación 2  $Y$  son los valores de volumen/espesor/área,  $X$  son los valores de las variables que explican los datos,  $B$  son los parámetros de regresión, y  $n$  es el ruido.

Durante la etapa de estimación, el modelo anterior se invierte como se puede ver en la Ecuación 3 para obtener  $B$ :

$$B = \text{inv}(X'X)X' \cdot Y \quad (3)$$

La señal estimada, obtenida mediante el modelo lineal, se calcula como la Ecuación 4:

$$Y_{\text{estimada}} = B \cdot X \quad (4)$$

Y el error de estimación se calcula como la Ecuación 5:

$$\text{error} = Y - Y_{\text{estimada}} \quad (5)$$

Se obtienen los parámetros de regresión ( $B$ ) que minimicen la suma cuadrática de los errores de estimación.

Para que el programa pueda generar el modelo sólo es necesario introducir  $Y$  y  $X$ .  $Y$  será una de las tablas obtenidas y  $X$  será la matriz de diseño. Existe una opción para generar la matriz de diseño de forma automática, para ello es necesario crear un documento FSGD (*FreeSurfer Group Descriptor File*). FSGD es un documento de texto donde deben estar listados todos los sujetos del estudio acompañados por sus variables demográficas, en este el IQ. Un ejemplo de la estructura que debe seguir un fichero FSGD se puede observar en la Figura 4.6.

**FSGD Format**

| GroupDescriptorFile 1 |        |     |        |      |
|-----------------------|--------|-----|--------|------|
| Class Male            |        |     |        |      |
| Class Female          |        |     |        |      |
| Variables             |        | Age | Weight | IQ   |
| Input bert            | Male   | 10  | 100    | 1000 |
| Input fred            | Male   | 15  | 150    | 1500 |
| Input jenny           | Female | 20  | 200    | 2000 |
| Input margaret        | Female | 25  | 250    | 2500 |

Figura 4.6. Ejemplo de la estructura del formato FSGD (*FreeSurfer Group Descriptor File*). Con cuatro sujetos (son los nombres que hay a continuación de *input*), dos clases (hombres y mujeres) y tres variables continuas (edad, peso, coeficiente intelectual) (Burock, n.d.).

En el fichero FSGD deben especificarse las clases de los datos y las variables continuas. Cada clase debe contener todos los factores discretos. Por ejemplo, si hay dos grupos y como factor discreto se escoge el sexo, entonces habrá cuatro clases: Grupo1Hombres, Grupo1Mujeres, Grupo2Hombres, Grupo2Mujeres.

Una vez se ha creado este documento, se introduce como entrada del comando *mri\_glmfit* y se puede especificar si la matriz será DODS (*different offset, different slope*) o DOSS (*different offset, same slope*). En función del tipo de matriz de diseño escogido, el número de regresores será distinto:

- DODS: Este tipo de matriz se utiliza cuando se genera un modelo lineal para cada clase. Por lo tanto las pendientes serán diferentes (*different slope*) y los puntos de corte también (*different offset*). En este caso, el número de regresores será igual a la Ecuación 6.

$$\text{Número de regresores: Número de clases} \cdot (\text{Número de variables} + 1) \quad (6)$$

- DOSS: Este tipo de matriz se utiliza cuando las distintas clases empiezan en distintos puntos (*different offset*) pero evolucionan de la misma forma, por lo tanto tienen la misma pendiente (*same slope*). El número de regresores será igual a la Ecuación 7.

$$\text{Número de regresores: Número de clases} + \text{Número de variables} \quad (7)$$

En este estudio, se han utilizado 2 grupos (autismo y controles), el centro como factor discreto y el FIQ como variable continua. Como en distintas publicaciones se ha demostrado la interacción entre la edad y el grupo (Riddle *et al.*, 2016), en este estudio se ha realizado un GLM para cada uno de los grupos de sujetos de un determinado rango de edad.

Para decidir si el modelo tenía que ser DOSS o DODS, se comprobó si existía una interacción entre el grupo y la variable continua y el factor discreto. Si no se producen interacciones, se puede llevar a cabo un análisis DOSS y así al comparar los *intercepts* de ambos grupos se estaría analizando si existen diferencias a nivel de área, volumen o espesor entre los grupos. Los *intercepts* son los puntos de corte de los modelos con el eje de ordenadas (lo mismo que *offset*). Sin embargo, en el caso de que se produjesen interacciones, se debería realizar un análisis DODS para comparar los *intercepts* pero en este caso la interpretación de los resultados sería más compleja. Habría que considerar tres situaciones: antes de que se produjese la interacción, durante y después. Utilizando como ejemplo la interacción del grupo

con la edad, antes de la interacción, es decir antes de cierta edad, un grupo presentaría mayor volumen/área o espesor que el otro y a partir de esa edad, sería al revés.

Se analizó si existían de forma significativa las siguientes interacciones: a) grupo  $\times$  sitio y b) grupo  $\times$  FIQ. Para ello primero se utilizó un modelo DODS para analizar las interacciones y si no se obtuvieron, se utilizó el modelo DOSS para analizar la diferencia en volumen, área o espesor entre los dos grupos.

El modelo con el que se han estimado los datos presenta la siguiente forma. En este ejemplo, para simplificar su representación, sólo se han considerado tres sujetos de un único centro, aunque este Trabajo Fin de Grado es un estudio multicentro de mayor cantidad de sujetos.

- DOSS:

$$\begin{pmatrix} y1 \\ y2 \\ y3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 9 & 0 \\ 1 & 0 & 8 & 9 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b_1 \\ b_2 \\ IQ \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} n_1 \\ n_2 \\ n_3 \end{pmatrix} \quad (8)$$

En la Ecuación 8, el vector  $B$  contiene los parámetros de regresión:  $b_1$  y  $b_2$  son los *intercepts* de ambos grupos: control y autismo y el parámetro  $IQ$  es la pendiente de esta variable. No es necesario que cada grupo tenga una pendiente distinta porque al ser DOSS evolucionan igual.

- DODS:

$$\begin{pmatrix} y1 \\ y2 \\ y3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 9 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 8 & 9 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b_1 \\ b_2 \\ IQ_1 \\ IQ_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} n_1 \\ n_2 \\ n_3 \end{pmatrix} \quad (9)$$

En este modelo, como se puede ver en la Ecuación 9 hay una pendiente distinta para cada grupo ( $edad_1$  y  $edad_2, IQ_1$  y  $IQ_2$ ).

### 1.2.2 Contraste

Una vez se ha obtenido el modelo, se plantean las hipótesis deseadas sobre los datos. Estas hipótesis se realizan sobre los coeficientes de regresión: para saber si una variable difiere de un grupo de sujetos a otro se comparan las pendientes ( $m$ ) y para saber si el volumen/área/espesor de un grupo difiere de otro, se comparan los *intercepts* ( $b$ ). Se crea una matriz de contraste por cada hipótesis como se puede ver en la Ecuación 10 y se aplica sobre los datos.

$$G = C \cdot B \quad (10)$$

Según la Ecuación 10,  $G$  es el contraste cuyo signo indicará el sentido del efecto,  $C$  es la matriz de contraste que permite aislar los coeficientes que se quieren estudiar y  $B$  son los coeficientes de regresión.

Primero se establecen contrastes con el modelo DODS para saber si las variables difieren de un grupo a otro. Si estas variables no difieren de un grupo a otro, los datos se pueden aproximar con un modelo DOSS y para analizar si existe una diferencia de volumen, área o espesor de las distintas regiones entre ambos grupos se realiza otro contraste comparando los *intercepts*.

Siguiendo con los ejemplos anteriores, si se desea comparar si la pendiente del IQ es la misma para los dos grupos en el modelo DODS, la hipótesis a plantear sería la siguiente: ¿Difieren las pendientes? Siendo la hipótesis nula ( $H_0$ ) la Ecuación 11 y la hipótesis alternativa ( $H_1$ ) la Ecuación 12.

$$H_0: IQ_1 = IQ_2 \quad (11)$$

$$H1: IQ_1 \neq IQ_2 \quad (12)$$

Y la matriz de contraste sería como en la Ecuación 13.

$$C = [0 \ 0 \ 1 \ -1 \ 0 \ 0] \quad (13)$$

El signo  $G$  indica el sentido del efecto. En este ejemplo, si  $G$  fuese positivo la pendiente de la edad sería mayor en el grupo 1 que en el grupo 2 pero si fuese negativo, la pendiente sería mayor en el grupo 2 que en grupo 1.

Cuando se realiza una prueba de hipótesis es necesario obtener la significación estadística, es decir estudiar si un efecto no se ha producido al azar. Para ello se calcula el  $p$ -valor que es una probabilidad que mide la evidencia en contra de la hipótesis nula. Cuanto más bajo sea el  $p$ -valor, mayor será la evidencia en contra de la hipótesis nula.

En FreeSurfer, el  $p$ -valor asociado a la hipótesis se calcula mediante un F-ratio que se reduce a un t-test de dos colas cuando el contraste sólo tiene una fila (Ecuación 14).

$$t = \frac{G}{\sqrt{\sigma^2 C^* (X^T X)^{-1} C^T}} \quad (14)$$

Donde  $G$  el contraste,  $X$  es la matriz de diseño,  $t$  es el estadístico que sigue la distribución  $t$  de *Student*,  $C$  es la matriz de contraste y  $\sigma$  es la desviación típica.

El  $p$ -valor es la probabilidad de encontrar un valor de  $t$  tan alejado de cero como el calculado, suponiendo que la hipótesis nula es cierta. En el t-test, el estadístico sigue una distribución  $t$ -*Student* si la hipótesis nula es cierta.

Se establece un nivel de significación ( $\alpha$ ) para decidir si se debe rechazar la hipótesis nula. La hipótesis nula se rechaza si el  $p$ -valor es menor que el nivel de significación. El  $\alpha$  que se utiliza en la mayoría de los análisis estadísticos es de 0,05, siendo dicho valor el que se ha utilizado en este estudio.

En este programa, los  $p$ -valores se almacenan como  $-\log_{10}(p)$  con el correspondiente signo de  $G$ .

### 1.2.3 Corrección por comparaciones múltiples

Cuando el número de comparaciones es elevado, la realización de un test estadístico de forma repetida para un nivel de significación  $\alpha$  puede dar lugar a un aumento del número de falsos positivos (errores de tipo I). En este caso el test estadístico se está aplicando a cada una de las regiones estudiadas, por lo que será necesario corregir por comparaciones múltiples. El método utilizado ha sido el *False Discovery Rate* (FDR) que se basa en controlar que la fracción de falsos positivos no sea mayor que un umbral. Este método es menos estricto que la corrección de Bonferroni en la que se controla la probabilidad de que se produzca algún falso positivo.

Tras el análisis estadístico, las distintas regiones se pueden clasificar en cuatro clases:

- Aquellas en la que se detecta una diferencia cuando en realidad sí la hay (verdaderos positivos).
- En las que se detecta una diferencia pero no la hay (falsos positivos).
- En las que no se detecta una diferencia cuando no la hay (verdaderos negativos).
- En las que se detecta una diferencia pero sí la hay (falsos negativos).

El FDR se define como la fracción de falsos positivos del total de diferencias detectadas que se calcula como la Ecuación 15.

$$FDR = \frac{\text{falsos positivos}}{\text{verdaderos positivos} + \text{falsos positivos}} \quad (15)$$

Este método consiste en establecer un umbral  $q$  para asegurar que el FDR en promedio de todas las pruebas estadísticas realizadas no es mayor que  $q$ .

Las técnicas de control del FDR introducidas por Benjamini y Hochberg (1995) garantizan que el FDR será menor que  $q$  si se cumple la Ecuación 16.

$$E(FDR) \leq \frac{T_i}{V} q \quad (16)$$

De esta forma se restringe en mayor medida el FDR para asegurar que será menor que el umbral establecido. Donde  $E(FDR)$  es la fracción de falsos positivos esperada,  $q$  es el umbral establecido y  $T_i/V$  es la proporción de verdaderos negativos.

El método se implementa siguiendo los siguientes pasos:

1. Se selecciona el umbral  $q$
2. Se ordenan los  $p$ -valores obtenidos de menor a mayor
3. Para que se cumpla la inecuación de Benjamini y Hochberg (1995) se busca el mayor  $p$ -valor que cumple la Ecuación 17.

$$P(i) \leq \frac{i}{V} \frac{q}{C(V)} \quad (17)$$

Donde  $V$  es el número total de regiones estudiadas y  $C(V)$  es una constante que depende de las asunciones realizadas sobre las distribuciones de los  $p$ -valores a través de las regiones. Los valores que puede tomar son:

- $C(V) = 1$ , se utiliza cuando los  $p$ -valores de las regiones son independientes.
  - $C(V) = \sum_{i=1}^V \frac{1}{i}$ , se utiliza cuando existe dependencia.
4. El  $p$ -valor que cumple la inecuación anterior será el que se utilice como umbral de significancia estadística, todos los  $p$ -valores inferiores a éste serán significativos (Genovese *et al.*, 2002).

Para implementar FDR se ha utilizado una función de Matlab proporcionada por FreeSurfer llamada *fast\_fdrthresh*. Los argumentos de entrada de la función son los  $p$ -valores obtenidos y  $\alpha$ , que en este caso se ha utilizado un valor de 0,05. El argumento de salida de la función es el  $p$ -valor que actúa de umbral.

En el caso de que ningún valor cumpla la inecuación, el *output* será el  $p$ -valor más pequeño.

Tras realizar el análisis estadístico de las regiones y materias presentes en las tablas obtenidas, sólo se han seleccionado las medidas de la materia gris, blanca, el volumen cerebral total y el intracraneal y una serie de regiones de interés en función de los resultados obtenidos por otros estudios (Eilam-Stock *et al.*, 2016; Haar *et al.*, 2016; Katuwal, Baum, Cahill, & Michael, 2016; Moradi *et al.*, 2017; Turner *et al.*, 2016; Valk *et al.*, 2015).

Estas regiones son:

- Regiones corticales:
  - Región frontal
  - Región temporal
  - Región occipital
  - Precúneo
  - Corteza cingulada posterior
- Estructuras subcorticales:
  - Ventrículos
  - Cuerpo calloso
  - Hipocampo
  - Cerebelo
  - Pallidum
  - Amígdala
  - Núcleo caudado

Los  $p$ -valores de estas regiones se han corregido por FDR para ver si existen diferencias significativas en alguna región.



## 5. RESULTADOS

Los resultados obtenidos en los distintos rangos de edad se muestran partiendo de los niños, seguido por los adolescentes tempranos y tardíos y finalizando con los adultos.

En cada grupo, primero se ha realizado una volumetría por materias seguida por una volumetría por regiones. En ambas volumetrías se muestran los resultados obtenidos por el estudio realizado utilizando medidas de volumen absolutas y por el de medidas relativas al volumen total intracraneal. A continuación se muestran los resultados obtenidos en el análisis de las diferencias en área y espesor entre el grupo de autismo y el de controles.

### 5.1 Estudio realizado en niños ( $\leq 12$ años)

#### 5.1.1 Volumetría por materias

En los gráficos correspondientes a la Figura 5.1, se puede ver el volumen medio de los dos tejidos junto con el volumen cerebral total medio para cada grupo.

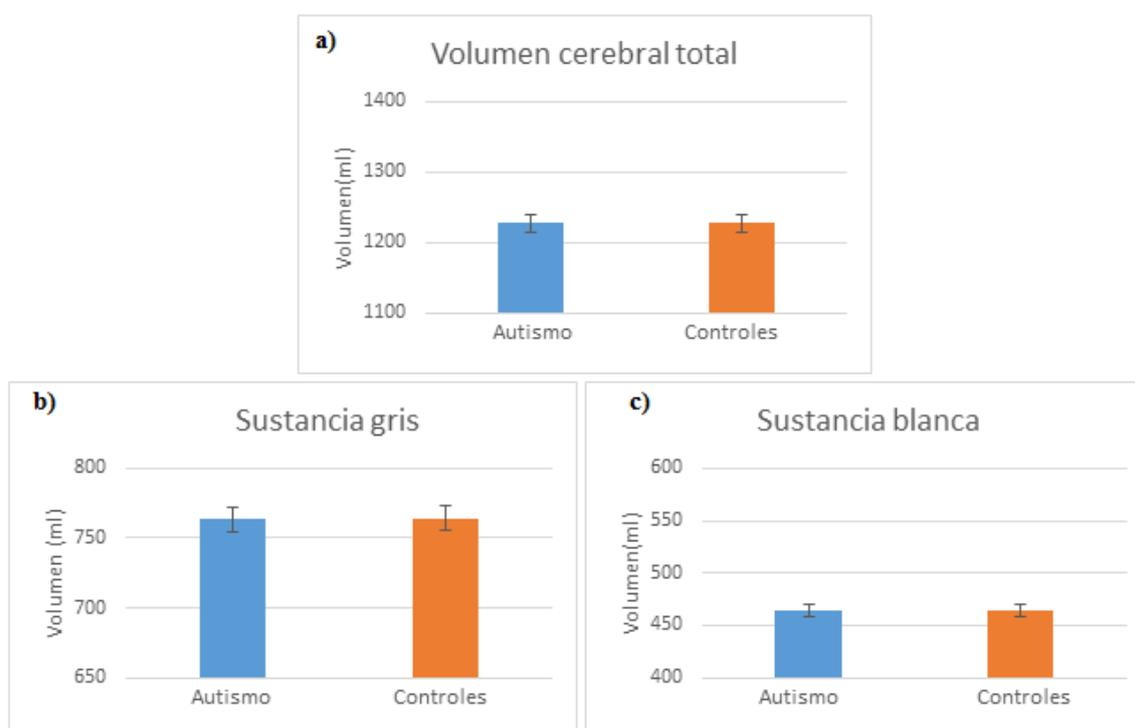


Figura 5.1. Representación gráfica en mililitros de la media del volumen cerebral total, de sustancia gris y blanca del grupo de autismo y del de controles en niños ( $\leq 12$  años). También se representa el error estándar de la media. a) Volumen cerebral total medio, b) volumen medio de sustancia gris y c) volumen medio de sustancia blanca.

Los resultados obtenidos en las interacciones entre el grupo y el sitio, y entre el grupo e IQ muestran que ambas interacciones no son significativas ni en el estudio con medidas absolutas ni en el de relativas ( $p$ -valores obtenidos sin corregir  $> 0,05$ ). Como no se han producido interacciones, se ha procedido a analizar si existen diferencias entre ambos grupos realizando otro análisis de modelo lineal general pero en este caso la matriz de diseño utilizada es de tipo DOSS. Los  $p$ -valores obtenidos en ambas condiciones se pueden ver en la

Tabla 5.1. Ninguno de ellos es inferior el umbral de 0,05.

| Volumen                           | Medidas absolutas |                 | Medidas relativas |                 |
|-----------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|                                   | $p$ -valor        | signo           | $p$ -valor        | signo           |
| <b>Materias</b>                   |                   |                 |                   |                 |
| <b>Sustancia gris</b>             | 0,7047            | <i>negativo</i> | 0,9183            | <i>positivo</i> |
| <b>Sustancia blanca</b>           | 0,5675            | negativo        | 0,9616            | negativo        |
| <b>Volumen cerebral total</b>     | 0,6026            | negativo        |                   |                 |
| <b>Volumen total intracraneal</b> | 0,7534            | negativo        |                   |                 |

Tabla 5.1. Resultados obtenidos en la volumetría por materias en niños ( $\leq 12$  años) utilizando medidas de volumen relativas al volumen total intracraneal y absolutas. Los  $p$ -valores obtenidos no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto: positivo indica que el volumen es mayor en el grupo de autismo que en controles y negativo indica que es mayor en controles. Los signos en cursiva son aquellos en los que la dirección del efecto cambia entre el análisis con medidas absolutas y relativas.

Las diferencias en la volumetría por materias y en el volumen cerebral total no han sido significativas, ya que como puede observarse en los diagramas de barras de la Figura 5.1, las diferencias del volumen entre controles y pacientes con autismo son mínimas.

### 5.1.2 Volumetría por regiones

En el estudio de las interacciones del grupo con el IQ y el grupo con el sitio usando medidas absolutas, no se ha obtenido ninguna región en la que la interacción sea significativa ( $p < 0,05$ ). En el análisis de las interacciones usando medidas relativas al volumen total intracraneal, se han obtenido una serie de regiones cuyos  $p$ -valores son inferiores a 0,05:

En la interacción grupo  $\times$  IQ:

- Hemisferio derecho:
  - Amígdala derecha
  - Córtex occipital lateral
  - Giro lingual
  - División medial del córtex orbitofrontal
  - Giro temporal medio

- Hemisferio izquierdo:
  - Cortez occipital latera
  - División lateral del cortez orbitofrontal
  - *Pars opercularis*
  - *Pars triangularis*
  - División posterior del cortez cingulado
  - Giro precentral

En la interacción grupo  $\times$  sitio:

- Hemisferio derecho:
  - Bancos del surco temporal superior
  - División caudal del giro frontal medio
  - Cortez occipital lateral
  - Giro lingual
  - División medial del cortez orbitofrontal
  - Giro temporal medio
  - Cortez pericalcarino
- Hemisferio izquierdo
  - Cúneo
  - Giro lingual
  - División medial del cortez orbitofrontal
  - Giro temporal medio
  - Lóbulo paracentral
  - Cortez pericalcarino

Sin embargo, una vez se ha corregido por comparaciones múltiples usando el método FDR con el que se ha obtenido un nuevo umbral, ninguno de los  $p$ -valores ha sido inferior a este umbral.

En el estudio de las diferencias de volumen utilizando medidas absolutas y relativas, los resultados obtenidos se pueden ver en las tablas: Tabla 5.2, Tabla 5.3. La única región que ha presentado un  $p$ -valor inferior a 0,05 para el análisis con medidas absolutas ha sido la división medial del cortez orbitofrontal del hemisferio izquierdo (Figura 5.2), siendo el volumen de esta región mayor en el grupo de controles. Sin embargo, este  $p$ -valor no es inferior al umbral obtenido con el método FDR.

En el estudio con medidas relativas no se han obtenido diferencias significativas en ninguna región ( $p < 0,05$ ).

| Volumen                              | Medidas absolutas |                 | Medidas relativas |                 |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|                                      | <i>p</i> -valor   | signo           | <i>p</i> -valor   | signo           |
| <b>Estructuras subcorticales</b>     |                   |                 |                   |                 |
| <i>CSF</i>                           | 0,9886            | <i>negativo</i> | 0,8166            | <i>positivo</i> |
| <i>Left-Lateral-Ventricle</i>        | 0,9817            | <i>negativo</i> | 0,9705            | <i>positivo</i> |
| <i>3rd-Ventricle</i>                 | 0,5943            | positivo        | 0,5058            | positivo        |
| <i>4th-Ventricle</i>                 | 0,6761            | positivo        | 0,5984            | positivo        |
| <i>5th-Ventricle</i>                 | 0,4581            | negativo        | 0,4550            | negativo        |
| <i>Right-Lateral-Ventricle</i>       | 0,6124            | positivo        | 0,4667            | positivo        |
| <i>CC_Central</i>                    | 0,2735            | positivo        | 0,2328            | positivo        |
| <i>Left-Hippocampus</i>              | 0,1081            | positivo        | 0,2099            | positivo        |
| <i>Right-Hippocampus</i>             | 0,5445            | positivo        | 0,5035            | positivo        |
| <i>Left-Cerebellum-White-Matter</i>  | 0,8995            | <i>negativo</i> | 0,9954            | <i>positivo</i> |
| <i>Left-Cerebellum-Cortex</i>        | 0,5370            | negativo        | 0,6427            | negativo        |
| <i>Right-Cerebellum-White-Matter</i> | 0,9419            | <i>negativo</i> | 0,8590            | <i>positivo</i> |
| <i>Right-Cerebellum-Cortex</i>       | 0,6730            | negativo        | 0,9311            | negativo        |
| <i>Left-Pallidum</i>                 | 0,3141            | positivo        | 0,3648            | positivo        |
| <i>Right-Pallidum</i>                | 0,9397            | positivo        | 0,7112            | positivo        |
| <i>Left-Amygdala</i>                 | 0,5297            | positivo        | 0,5000            | positivo        |
| <i>Right-Amygdala</i>                | 0,9376            | negativo        | 0,9057            | positivo        |
| <i>Left-Caudate</i>                  | 0,3148            | positivo        | 0,1901            | positivo        |
| <i>Right-Caudate</i>                 | 0,3451            | positivo        | 0,2009            | positivo        |

Tabla 5.2. Resultados obtenidos al testear las diferencias en volumen de las distintas estructuras subcorticales utilizando medidas relativas y absolutas en niños ( $\leq 12$  años). Los *p*-valor obtenidos no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto: positivo indica que el volumen es mayor en el grupo de autismo que en controles y negativo indica que es mayor en controles. Los signos en cursiva son aquellos en los que la dirección del efecto cambia entre el análisis con medidas absolutas y relativas.

| Volumen                     | Hemisferio derecho |                 |                   |                 | Hemisferio izquierdo |                 |                   |                 |
|-----------------------------|--------------------|-----------------|-------------------|-----------------|----------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|                             | Medidas absolutas  |                 | Medidas relativas |                 | Medidas absolutas    |                 | Medidas relativas |                 |
| Regiones                    | <i>p</i> -valor    | signo           | <i>p</i> -valor   | signo           | <i>p</i> -valor      | signo           | <i>p</i> -valor   | signo           |
| <i>Bankssts</i>             | 0,4853             | <i>positivo</i> | 0,7834            | <i>negativo</i> | 0,7244               | positivo        | 0,3990            | positivo        |
| <i>Caudalmiddlefrontal</i>  | 0,3467             | negativo        | 0,5152            | negativo        | 0,4426               | negativo        | 0,7568            | negativo        |
| <i>Cuneus</i>               | 0,4989             | negativo        | 0,9016            | negativo        | 0,6081               | positivo        | 0,5768            | positivo        |
| <i>Entorhinal</i>           | 0,9078             | <i>negativo</i> | 0,9204            | <i>positivo</i> | 0,1023               | negativo        | 0,1750            | negativo        |
| <i>Fusiform</i>             | 0,9016             | <i>negativo</i> | 0,7674            | <i>positivo</i> | 0,6295               | negativo        | 0,9727            | negativo        |
| <i>Inferiortemporal</i>     | 0,9954             | positivo        | 0,7096            | positivo        | 0,5023               | negativo        | 0,7482            | negativo        |
| <i>Lateraloccipital</i>     | 0,7178             | <i>negativo</i> | 0,9886            | <i>positivo</i> | 0,1086               | positivo        | 0,1710            | positivo        |
| <i>Lateralorbitofrontal</i> | 0,9268             | positivo        | 0,6934            | positivo        | 0,9863               | <i>negativo</i> | 0,7413            | <i>positivo</i> |
| <i>Lingual</i>              | 0,8222             | <i>negativo</i> | 0,8260            | <i>positivo</i> | 0,6209               | negativo        | 0,9772            | negativo        |
| <i>Medialorbitofrontal</i>  | 0,2070             | negativo        | 0,4875            | negativo        | <b>0,0462*</b>       | negativo        | 0,2193            | negativo        |
| <i>Middletemporal</i>       | 0,7551             | <i>negativo</i> | 0,9528            | <i>positivo</i> | 0,3243               | negativo        | 0,6166            | negativo        |
| <i>Parahippocampal</i>      | 0,6486             | negativo        | 0,7925            | negativo        | 0,6095               | positivo        | 0,4055            | positivo        |
| <i>Paracentral</i>          | 0,3048             | negativo        | 0,5888            | negativo        | 0,6067               | <i>negativo</i> | 0,8954            | <i>positivo</i> |
| <i>Parsopercularis</i>      | 0,1811             | negativo        | 0,3443            | negativo        | 0,8279               | positivo        | 0,7852            | positivo        |
| <i>Parsorbitalis</i>        | 0,9931             | <i>negativo</i> | 0,7430            | <i>positivo</i> | 0,8650               | <i>negativo</i> | 0,9226            | <i>positivo</i> |
| <i>Parstriangularis</i>     | 0,2858             | negativo        | 0,4977            | negativo        | 0,4688               | negativo        | 0,8375            | negativo        |
| <i>Pericalcarine</i>        | 0,1574             | negativo        | 0,3733            | negativo        | 0,6053               | negativo        | 0,8166            | negativo        |
| <i>Posteriorcingulate</i>   | 0,3119             | negativo        | 0,5728            | negativo        | 0,1774               | negativo        | 0,4864            | negativo        |
| <i>Precentral</i>           | 0,6095             | <i>negativo</i> | 0,9226            | <i>positivo</i> | 0,3963               | negativo        | 0,9908            | negativo        |
| <i>Precuneus</i>            | 0,4920             | negativo        | 0,9120            | negativo        | 0,3828               | negativo        | 0,8279            | negativo        |
| <i>Rostralmiddlefrontal</i> | 0,5768             | <i>negativo</i> | 0,9886            | <i>positivo</i> | 0,8650               | <i>negativo</i> | 0,7362            | <i>positivo</i> |
| <i>Superiorfrontal</i>      | 0,4150             | negativo        | 0,8091            | negativo        | 0,2761               | negativo        | 0,7031            | negativo        |
| <i>Superiortemporal</i>     | 0,7568             | <i>negativo</i> | 0,9141            | <i>positivo</i> | 0,9397               | <i>negativo</i> | 0,7096            | <i>positivo</i> |
| <i>Frontalpole</i>          | 0,4943             | negativo        | 0,7178            | negativo        | 0,0543               | negativo        | 0,1702            | negativo        |
| <i>Temporalpole</i>         | 0,4256             | negativo        | 0,5572            | negativo        | 0,1312               | negativo        | 0,1667            | negativo        |
| <i>Transversetemporal</i>   | 0,6745             | positivo        | 0,6295            | positivo        | 0,4436               | negativo        | 0,4977            | negativo        |

Tabla 5.3. Resultados obtenidos en la volumetría por regiones de la corteza cerebral utilizando medidas relativas y absolutas en niños ( $\leq 12$  años). Las cuatro primeras columnas son los resultados obtenidos en el hemisferio derecho y las cuatro últimas, los del izquierdo. Los *p*-valor obtenidos no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto. Los signos en cursiva son aquellos en los que la dirección del efecto cambia entre el análisis con medidas absolutas y relativas. Los *p*-valores marcados con un asterisco (\*) son aquellos inferiores a 0,05.

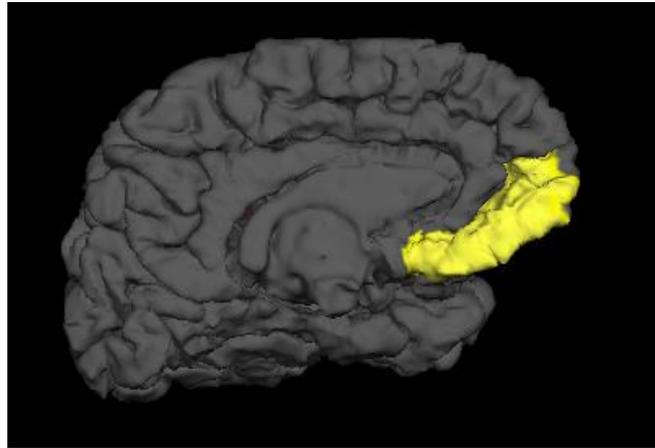


Figura 5.2. Reconstrucción de la superficie pial del hemisferio izquierdo en la que se ha superpuesto la división medial del córtex orbitofrontal (vista medial). Esta región presenta diferencias en volumen entre el grupo de controles y el de autistas en niños ( $p < 0,05$ ), siendo mayor el volumen en el grupo de controles.

### 5.1.3 Área de las distintas regiones

No se ha obtenido una interacción del grupo con el IQ en ninguna región. En el caso de la interacción del grupo con el sitio, se ha obtenido un  $p$ -valor inferior a 0,05 en la región del córtex occipital lateral del hemisferio izquierdo. El umbral obtenido por FDR coincide con el menor  $p$ -valor, por lo tanto la interacción del grupo con el IQ en el córtex occipital lateral izquierdo no es significativa.

Una vez se ha realizado el estudio de las diferencias en área, los resultados obtenidos se pueden observar en la Tabla 5.4. Ninguno de los valores  $p$  es inferior al umbral de 0,05, por lo que esta región muestra diferencias significativas en área.

| Área                        | Hemisferio derecho |          | Hemisferio izquierdo |          |
|-----------------------------|--------------------|----------|----------------------|----------|
|                             | <i>p</i> -valor    | signo    | <i>p</i> -valor      | signo    |
| <i>Bankssts</i>             | 0,8110             | negativo | 0,5834               | positivo |
| <i>Caudalmiddlefrontal</i>  | 0,9441             | positivo | 0,2917               | positivo |
| <i>Cuneus</i>               | 0,9616             | positivo | 0,8590               | negativo |
| <i>Entorhinal</i>           | 0,8872             | positivo | 0,8279               | negativo |
| <i>Fusiform</i>             | 0,9750             | negativo | 0,6982               | negativo |
| <i>Inferiortemporal</i>     | 0,8710             | positivo | 0,5998               | negativo |
| <i>Lateraloccipital</i>     | 0,8375             | positivo | 0,4207               | negativo |
| <i>Lateralorbitofrontal</i> | 0,8204             | positivo | 0,6966               | positivo |
| <i>Lingual</i>              | 0,4395             | negativo | 0,0863               | negativo |
| <i>Medialorbitofrontal</i>  | 0,5728             | negativo | 0,2917               | negativo |
| <i>Middletemporal</i>       | 0,7621             | negativo | 0,4688               | negativo |
| <i>Parahippocampal</i>      | 0,8395             | positivo | 0,3945               | positivo |
| <i>Paracentral</i>          | 0,4130             | positivo | 0,4335               | negativo |
| <i>Parsopercularis</i>      | 0,7745             | positivo | 0,4831               | positivo |
| <i>Parsorbitalis</i>        | 0,7129             | positivo | 0,7161               | positivo |
| <i>Parstriangularis</i>     | 0,4395             | negativo | 0,1671               | negativo |
| <i>Pericalcarine</i>        | 0,8831             | negativo | 0,1489               | negativo |
| <i>Posteriorcingulate</i>   | 0,1343             | negativo | 0,8831               | negativo |
| <i>Precentral</i>           | 0,7638             | positivo | 0,2291               | negativo |
| <i>Precuneus</i>            | 0,5888             | negativo | 0,7638               | positivo |
| <i>Rostralmiddlefrontal</i> | 0,8241             | positivo | 0,9661               | negativo |
| <i>Superiorfrontal</i>      | 0,7621             | negativo | 0,3483               | negativo |
| <i>Superiortemporal</i>     | 0,9954             | negativo | 0,8913               | negativo |
| <i>Frontalpole</i>          | 0,5129             | positivo | 0,0531               | negativo |
| <i>Temporalpole</i>         | 0,3076             | negativo | 0,5675               | positivo |
| <i>Transversetemporal</i>   | 0,2594             | positivo | 0,4943               | positivo |

Tabla 5.4. Resultados obtenidos en las diferencias en área de las regiones de la corteza cerebral en niños ( $\leq 12$  años). Las dos primeras columnas son los resultados obtenidos en el hemisferio derecho y las dos últimas, los del izquierdo. Los *p*-valor obtenidos no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto: positivo indica que el volumen es mayor en el grupo de autismo que en controles y negativo indica que es mayor en controles.

5.1.4 Espesor de las distintas regiones

Las interacciones del grupo con el IQ y del grupo con el sitio no han sido significativas ( $p$ -valores obtenidos sin corregir  $> 0,05$ ).

Los  $p$ -valores obtenidos tras analizar las diferencias en espesor de las regiones de la corteza cerebral entre el grupo de autistas y controles se pueden observar en la Tabla 5.5. Se ha obtenido una región cuyo  $p$ -valor asociado está por debajo del umbral de 0,05, el córtex occipital lateral del hemisferio izquierdo que se puede observar en la Figura 5.3. El signo del efecto es positivo, lo que indica que el espesor es mayor en pacientes con autismo que en los controles. Este  $p$ -valor no es inferior al umbral obtenido mediante el método FDR.

| Espesor<br>Regiones         | Hemisferio derecho |          | Hemisferio izquierdo |          |
|-----------------------------|--------------------|----------|----------------------|----------|
|                             | $p$ -valor         | signo    | $p$ -valor           | signo    |
| <i>Bankssts</i>             | 0,8128             | negativo | 0,5164               | positivo |
| <i>Caudalmiddlefrontal</i>  | 0,5675             | negativo | 0,6194               | negativo |
| <i>Cuneus</i>               | 0,8147             | negativo | 0,1968               | positivo |
| <i>Entorhinal</i>           | 0,3999             | negativo | 0,5483               | negativo |
| <i>Fusiform</i>             | 0,4395             | positivo | 0,4345               | positivo |
| <i>Inferiortemporal</i>     | 0,7998             | positivo | 0,9376               | negativo |
| <i>Lateraloccipital</i>     | 0,4457             | positivo | <b>0,0258*</b>       | positivo |
| <i>Lateralorbitofrontal</i> | 0,9795             | negativo | 0,9162               | positivo |
| <i>Lingual</i>              | 0,9705             | positivo | 0,8185               | negativo |
| <i>Medialorbitofrontal</i>  | 0,1690             | positivo | 0,7762               | positivo |
| <i>Middletemporal</i>       | 0,8185             | positivo | 0,6427               | negativo |
| <i>Parahippocampal</i>      | 0,9376             | positivo | 0,6053               | positivo |
| <i>Paracentral</i>          | 0,8035             | negativo | 0,7396               | positivo |
| <i>Parsopercularis</i>      | 0,7015             | positivo | 0,4808               | positivo |
| <i>Parsorbitalis</i>        | 0,9441             | positivo | 0,3055               | negativo |
| <i>Parstriangularis</i>     | 0,8872             | negativo | 0,6067               | negativo |
| <i>Pericalcarine</i>        | 0,4560             | positivo | 0,4335               | positivo |
| <i>Posteriorcingulate</i>   | 0,6252             | positivo | 0,4753               | negativo |
| <i>Precentral</i>           | 0,5212             | negativo | 0,9817               | positivo |
| <i>Precuneus</i>            | 0,8166             | negativo | 0,8433               | negativo |
| <i>Rostralmiddlefrontal</i> | 0,7211             | positivo | 0,5888               | positivo |
| <i>Superiorfrontal</i>      | 0,9772             | positivo | 0,7889               | negativo |
| <i>Superiortemporal</i>     | 0,4121             | positivo | 0,3491               | positivo |
| <i>Frontalpole</i>          | 0,9484             | negativo | 0,0895               | negativo |
| <i>Temporalpole</i>         | 0,5260             | negativo | 0,6209               | negativo |
| <i>Transversetemporal</i>   | 0,2275             | positivo | 0,6934               | positivo |

Tabla 5.5. Resultados obtenidos en las diferencias en espesor de las regiones de la corteza cerebral en niños ( $\leq 12$  años). Las dos primeras columnas son los resultados obtenidos en el hemisferio derecho y las dos últimas, los del

izquierdo. Los  $p$ -valor obtenidos no están corregidos por comparaciones múltiples. Los  $p$ -valores marcados con un asterisco (\*) son los que son menores de 0,05. El signo indica la dirección del efecto.

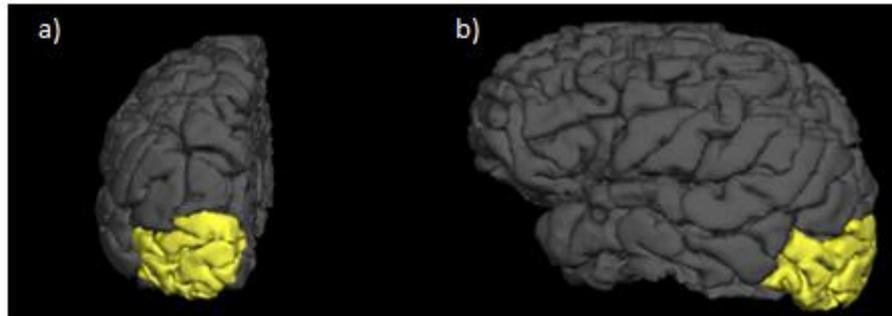


Figura 5.3. Reconstrucción de la superficie pial del hemisferio izquierdo en la que se ha superpuesto el córtex occipital lateral. La figura a) se corresponde con una vista posterior y b) con una vista lateral. Esta región presenta diferencias en espesor entre el grupo de controles y el de autistas ( $p < 0,05$ ), siendo mayor el espesor en el grupo de autismo.

## 5.2 Estudio realizado en adolescentes tempranos (13 a 16 años)

### 5.2.1 Volumetría por materias

El volumen medio de la sustancia blanca, gris y el volumen cerebral medio de cada grupo para los sujetos en este rango de edad se pueden observar en los gráficos de la Figura 5.4.

Las interacciones del grupo con el IQ y el sitio no han sido significativas, siendo todos los  $p$ -valores superiores a 0,05.

Los resultados obtenidos tras realizar este análisis se pueden observar en la Tabla 5.6. No se han hallado diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

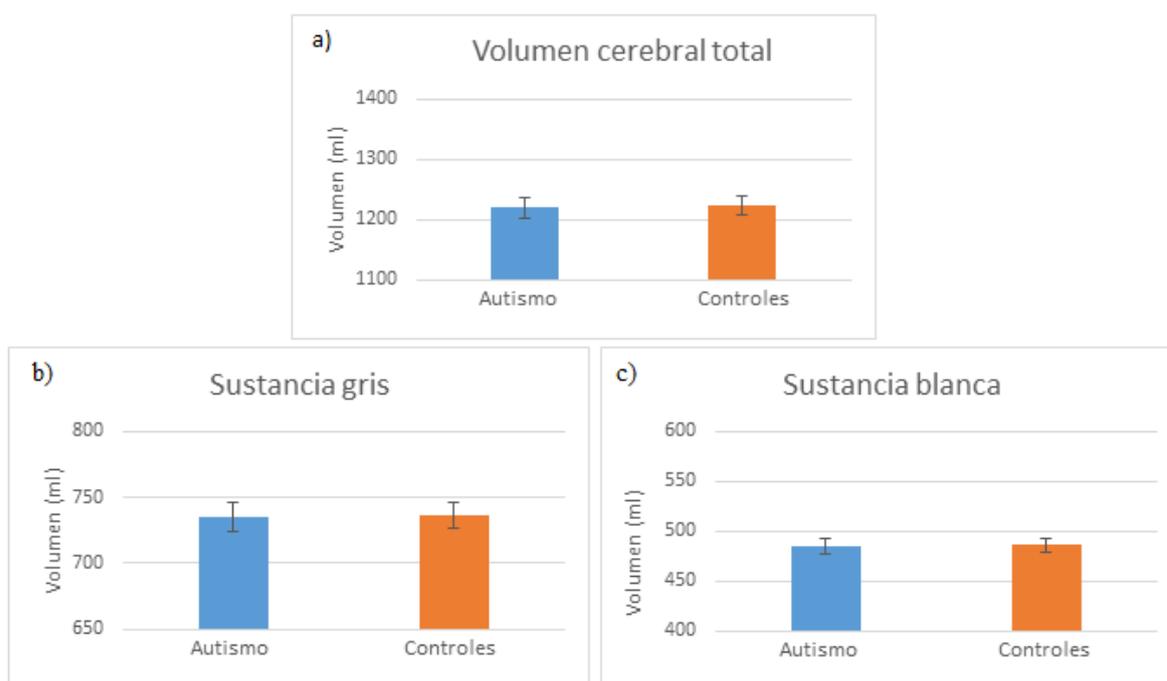


Figura 5.4. Representación gráfica en mililitros de la media del volumen cerebral total, de sustancia gris y blanca del grupo de autismo y del de controles en adolescentes tempranos (13 a 16 años). También se representa el error estándar de la media. a) Volumen cerebral total medio, b) volumen medio de sustancia gris y c) el volumen medio de sustancia blanca.

| Volumen                           | Medidas absolutas |                 | Medidas relativas |                 |
|-----------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|                                   | <i>p</i> -valor   | signo           | <i>p</i> -valor   | signo           |
| <b>Sustancia gris</b>             | 0,9705            | <i>positivo</i> | 0,7464            | <i>negativo</i> |
| <b>Sustancia blanca</b>           | 0,6577            | positivo        | 0,9954            | positivo        |
| <b>Volumen cerebral total</b>     | 0,5521            | positivo        |                   |                 |
| <b>Volumen total intracraneal</b> | 0,8241            | positivo        |                   |                 |

Tabla 5.6. Resultados obtenidos en la volumetría por materias en el grupo de adolescentes tempranos (13 a 16 años) utilizando medidas absolutas y relativas al volumen total intracraneal. Los *p*-valores no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto: positivo indica que el volumen es mayor en el grupo de autismo que en controles y negativo indica que es mayor en controles. Los signos en cursiva son aquellos en los que la dirección del efecto cambia entre el análisis con medidas absolutas y relativas.

Estos resultados son coherentes con las representaciones gráficas del volumen medio de ambas sustancias y del volumen cerebral total medio (Figura 5.4), ya que en estos gráficos se observa que las medidas de ambos grupos difieren de forma muy ligera.

## 5.2.2 Volumetría por regiones

En el estudio de la interacción grupo  $\times$  IQ sólo el *pallidum* derecho, en el estudio con medidas relativas, ha presentado un  $p$ -valor inferior a 0,05 pero tras corregir por comparaciones múltiples, esta interacción no ha resultado ser significativa. La interacción grupo  $\times$  sitio no ha sido significativa en ninguna región en ninguno de los dos análisis.

Los resultados tras realizar los dos tipos de análisis se pueden observar en las siguientes tablas: Tabla 5.7 y Tabla 5.8. Sólo se han hallado diferencias ( $p < 0,05$ ) en el análisis de medidas absolutas en el tercer ventrículo (Figura 5.5). Como el signo es positivo, el volumen es mayor en el grupo de autistas que en el de controles. Sin embargo, después de corregir mediante FDR, el  $p$ -valor de esta estructura no es menor que el nuevo umbral.

| Volumen                              | Medidas absolutas |                 | Medidas relativas |                 |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|                                      | $p$ -valor        | signo           | $p$ -valor        | signo           |
| <b>Estructuras subcorticales</b>     |                   |                 |                   |                 |
| <i>CSF</i>                           | 0,1294            | positivo        | 0,1648            | positivo        |
| <i>Left-Lateral-Ventricle</i>        | 0,1033            | positivo        | 0,1127            | positivo        |
| <i>3rd-Ventricle</i>                 | <b>0,0230*</b>    | positivo        | 0,1531            | positivo        |
| <i>4th-Ventricle</i>                 | 0,7047            | <i>positivo</i> | 0,8954            | <i>negativo</i> |
| <i>5th-Ventricle</i>                 | 0,6918            | positivo        | 0,7129            | positivo        |
| <i>Right-Lateral-Ventricle</i>       | 0,0558            | positivo        | 0,0647            | positivo        |
| <i>CC_Central</i>                    | 0,7638            | positivo        | 0,8204            | positivo        |
| <i>Left-Hippocampus</i>              | 0,5623            | negativo        | 0,5152            | negativo        |
| <i>Right-Hippocampus</i>             | 0,7328            | negativo        | 0,5610            | negativo        |
| <i>Left-Cerebellum-White-Matter</i>  | 0,6223            | negativo        | 0,8472            | negativo        |
| <i>Left-Cerebellum-Cortex</i>        | 0,5572            | negativo        | 0,6902            | negativo        |
| <i>Right-Cerebellum-White-Matter</i> | 0,7762            | negativo        | 0,9141            | negativo        |
| <i>Right-Cerebellum-Cortex</i>       | 0,4775            | negativo        | 0,6902            | negativo        |
| <i>Left-Pallidum</i>                 | 0,5521            | negativo        | 0,3296            | negativo        |
| <i>Right-Pallidum</i>                | 0,9333            | negativo        | 0,5458            | negativo        |
| <i>Left-Amygdala</i>                 | 0,3664            | positivo        | 0,7499            | positivo        |
| <i>Right-Amygdala</i>                | 0,9661            | <i>positivo</i> | 0,6237            | <i>negativo</i> |
| <i>Left-Caudate</i>                  | 0,9354            | negativo        | 0,5023            | negativo        |
| <i>Right-Caudate</i>                 | 0,8590            | negativo        | 0,3741            | negativo        |

Tabla 5.7. Resultados obtenidos al testear las diferencias en volumen de las distintas estructuras subcorticales utilizando medidas relativas y absolutas en adolescentes tempranos (13 a 16 años). Los  $p$ -valor obtenidos no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto. Los signos en cursiva son aquellos en los que la dirección del efecto cambia entre el análisis con medidas absolutas y relativas. Se ha marcado con un asterisco (\*) el  $p$ -valor que es menor de 0,05.

| Volumen                     | Hemisferio derecho |                 |                   |                 | Hemisferio izquierdo |                 |                   |                 |
|-----------------------------|--------------------|-----------------|-------------------|-----------------|----------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|                             | Medidas absolutas  |                 | Medidas relativas |                 | Medidas absolutas    |                 | Medidas relativas |                 |
| Regiones                    | <i>p</i> -valor    | signo           | <i>p</i> -valor   | signo           | <i>p</i> -valor      | signo           | <i>p</i> -valor   | signo           |
| <i>Bankssts</i>             | 0,9683             | negativo        | 0,6237            | negativo        | 0,7621               | negativo        | 0,5636            | negativo        |
| <i>Caudalmiddlefrontal</i>  | 0,4688             | positivo        | 0,6577            | positivo        | 0,5521               | negativo        | 0,5082            | negativo        |
| <i>Cuneus</i>               | 0,7145             | <i>positivo</i> | 0,7396            | <i>negativo</i> | 0,8872               | negativo        | 0,3899            | negativo        |
| <i>Entorhinal</i>           | 0,8337             | positivo        | 0,9528            | positivo        | 0,3954               | negativo        | 0,2028            | negativo        |
| <i>Fusiform</i>             | 0,3750             | positivo        | 0,7261            | positivo        | 0,7328               | positivo        | 0,9772            | positivo        |
| <i>Inferiortemporal</i>     | 0,7656             | <i>positivo</i> | 0,8570            | <i>negativo</i> | 0,8933               | <i>positivo</i> | 0,7745            | <i>negativo</i> |
| <i>Lateraloccipital</i>     | 0,4898             | <i>positivo</i> | 0,4560            | <i>negativo</i> | 0,5309               | <i>positivo</i> | 0,9484            | <i>negativo</i> |
| <i>Lateralorbitofrontal</i> | 0,8035             | <i>negativo</i> | 0,5248            | <i>positivo</i> | 0,9354               | negativo        | 0,5035            | negativo        |
| <i>Lingual</i>              | 0,1462             | <i>positivo</i> | 0,2805            | <i>negativo</i> | 0,8511               | negativo        | 0,7063            | negativo        |
| <i>Medialorbitofrontal</i>  | 0,3890             | negativo        | 0,7261            | negativo        | 0,9977               | negativo        | 0,9863            | negativo        |
| <i>Middletemporal</i>       | 0,9120             | positivo        | 0,6109            | positivo        | 0,9795               | <i>positivo</i> | 0,5957            | <i>negativo</i> |
| <i>Parahippocampal</i>      | 0,4246             | <i>positivo</i> | 0,6457            | <i>negativo</i> | 0,8279               | <i>negativo</i> | 0,9616            | <i>positivo</i> |
| <i>Paracentral</i>          | 0,7112             | negativo        | 0,8318            | negativo        | 0,5888               | positivo        | 0,6902            | positivo        |
| <i>Parsopercularis</i>      | 0,9057             | <i>positivo</i> | 0,4808            | <i>negativo</i> | 0,9908               | negativo        | 0,5309            | negativo        |
| <i>Parsorbitalis</i>        | 0,7379             | negativo        | 0,5943            | negativo        | 0,8750               | negativo        | 0,5623            | negativo        |
| <i>Parstriangularis</i>     | 0,5152             | <i>negativo</i> | 0,7362            | <i>positivo</i> | 0,9311               | <i>positivo</i> | 0,7015            | <i>negativo</i> |
| <i>Pericalcarine</i>        | 0,5058             | positivo        | 0,5649            | positivo        | 0,7962               | negativo        | 0,5035            | negativo        |
| <i>Posteriorcingulate</i>   | 0,4571             | <i>negativo</i> | 0,7499            | <i>positivo</i> | 0,8810               | positivo        | 0,9727            | positivo        |
| <i>Precentral</i>           | 0,4677             | <i>positivo</i> | 0,3436            | <i>negativo</i> | 0,9661               | <i>positivo</i> | 0,9886            | <i>negativo</i> |
| <i>Precuneus</i>            | 0,8630             | negativo        | 0,6067            | negativo        | 0,4775               | positivo        | 0,6516            | positivo        |
| <i>Rostralmiddlefrontal</i> | 0,9204             | negativo        | 0,7798            | negativo        | 0,7638               | negativo        | 0,3767            | negativo        |
| <i>Superiorfrontal</i>      | 0,8185             | <i>positivo</i> | 0,6902            | <i>negativo</i> | 0,6592               | positivo        | 0,9863            | positivo        |
| <i>Superiortemporal</i>     | 0,2851             | positivo        | 0,4831            | positivo        | 0,4018               | positivo        | 0,8241            | positivo        |
| <i>Frontalpole</i>          | 0,3388             | <i>negativo</i> | 0,6592            | <i>positivo</i> | 0,5559               | negativo        | 0,3733            | negativo        |
| <i>Temporalpole</i>         | 0,3112             | positivo        | 0,2951            | positivo        | 0,6918               | negativo        | 0,3483            | negativo        |
| <i>Transversetemporal</i>   | 0,1012             | positivo        | 0,7534            | positivo        | 0,4305               | positivo        | 0,6561            | positivo        |

Tabla 5.8. Resultados obtenidos en la volumetría por regiones de la corteza cerebral utilizando medidas relativas y absolutas en adolescentes tempranos (13 a 16 años). Las cuatro primeras columnas son los resultados obtenidos en el hemisferio derecho y las cuatro últimas, los del izquierdo. Los *p*-valor obtenidos no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto. Los signos en cursiva son aquellos en los que la dirección del efecto cambia entre el análisis con medidas absolutas y relativas.

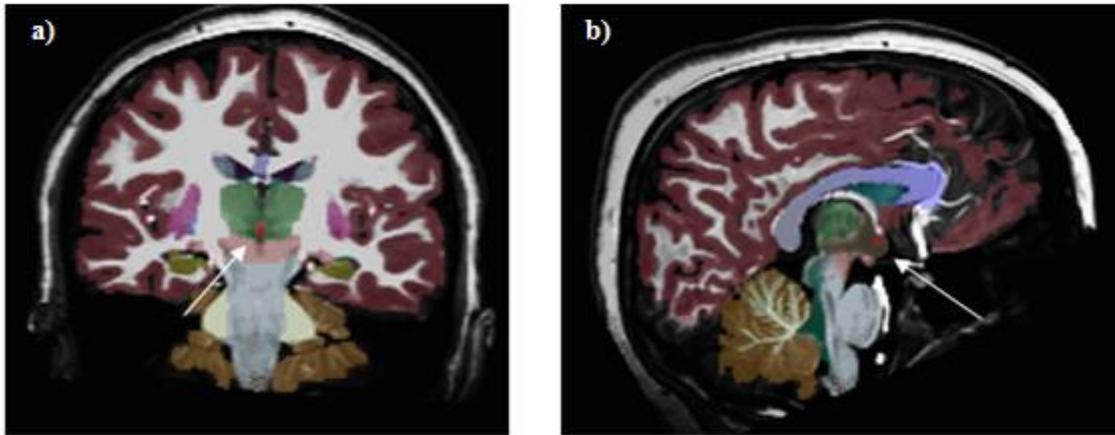


Figura 5.5. Segmentación del cerebro utilizando el atlas *aseg* identificando el tercer ventrículo. Con una cruz y una flecha se ha identificado la localización del 3° ventrículo: a) vista coronal, b) vista sagital. Estas estructuras presentan diferencias en volumen entre el grupo de autismo y de controles en adolescentes tempranos (13 a 16 años). El atlas *aseg* fue desarrollado en el estudio de Fischl *et al.* (2002).

### 5.2.3 Área de las distintas regiones

En el análisis estadístico de las interacciones del grupo con el IQ, ninguna de las dos interacciones, grupo  $\times$  sitio y grupo  $\times$  IQ ha sido significativa estadísticamente. Ambas interacciones han presentado *p*-valores asociados superiores a 0,05 para todas las regiones de la corteza cerebral estudiadas.

Una vez se ha realizado el estudio de las diferencias en área, los resultados obtenidos se pueden observar en la Tabla 5.9. Ninguno de los valores *p* es inferior al umbral de 0,05, por lo que en ninguna región se han hallado diferencias significativas en área.

| Área                        | Hemisferio derecho |          | Hemisferio izquierdo |          |
|-----------------------------|--------------------|----------|----------------------|----------|
|                             | <i>p</i> -valor    | signo    | <i>p</i> -valor      | signo    |
| <i>Bankssts</i>             | 0,9954             | negativo | 0,9661               | positivo |
| <i>Caudalmiddlefrontal</i>  | 0,4656             | positivo | 0,7798               | negativo |
| <i>Cuneus</i>               | 0,5929             | negativo | 0,3548               | negativo |
| <i>Entorhinal</i>           | 0,5420             | positivo | 0,9840               | negativo |
| <i>Fusiform</i>             | 0,4943             | positivo | 0,7311               | positivo |
| <i>Inferiortemporal</i>     | 0,8185             | positivo | 0,6026               | positivo |
| <i>Lateraloccipital</i>     | 0,8790             | positivo | 0,6871               | positivo |
| <i>Lateralorbitofrontal</i> | 0,8375             | negativo | 0,9727               | positivo |
| <i>Lingual</i>              | 0,7211             | positivo | 0,5598               | negativo |
| <i>Medialorbitofrontal</i>  | 0,2825             | negativo | 0,8531               | positivo |
| <i>Middletemporal</i>       | 0,5662             | positivo | 0,6776               | positivo |
| <i>Parahippocampal</i>      | 0,4721             | positivo | 0,8035               | positivo |
| <i>Paracentral</i>          | 0,5728             | positivo | 0,4178               | positivo |
| <i>Parsopercularis</i>      | 0,7295             | positivo | 0,9572               | positivo |
| <i>Parsorbitalis</i>        | 0,8551             | negativo | 0,6668               | positivo |
| <i>Parstriangularis</i>     | 0,8433             | negativo | 0,9183               | negativo |
| <i>Pericalcarine</i>        | 0,7870             | negativo | 0,4436               | negativo |
| <i>Posteriorcingulate</i>   | 0,5957             | negativo | 0,8492               | negativo |
| <i>Precentral</i>           | 0,2780             | positivo | 0,8395               | positivo |
| <i>Precuneus</i>            | 0,6871             | negativo | 0,5559               | positivo |
| <i>Rostralmiddlefrontal</i> | 0,8128             | positivo | 0,9638               | negativo |
| <i>Superiorfrontal</i>      | 0,6039             | positivo | 0,3581               | positivo |
| <i>Superiortemporal</i>     | 0,2133             | positivo | 0,2582               | positivo |
| <i>Frontalpole</i>          | 0,4436             | negativo | 0,5957               | negativo |
| <i>Temporalpole</i>         | 0,2965             | positivo | 0,8851               | negativo |
| <i>Transversetemporal</i>   | 0,0553             | positivo | 0,8650               | positivo |

Tabla 5.9. Resultados obtenidos en las diferencias en área de las regiones de la corteza cerebral en adolescentes tempranos (13 a 16 años). Las dos primeras columnas son los resultados obtenidos en el hemisferio derecho y las dos últimas, los del izquierdo. Los *p*-valor obtenidos no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto: positivo indica que el volumen es mayor en el grupo de autismo que en controles y negativo indica que es mayor en controles.

#### 5.2.4 Espesor de las distintas regiones

Las interacciones del grupo con el IQ no han sido significativas, siendo todos los  $p$ -valores superiores a 0,05. En la interacción del grupo con el sitio, el  $p$ -valor obtenido en una región ha sido inferior a 0,05. La zona es el córtex temporal transverso. Tras la corrección por FDR la interacción en esta región no presenta significación estadística.

Posteriormente, se analizaron las diferencias entre los grupos en el espesor de distintas regiones de la corteza cerebral. En la Tabla 5.10 se pueden observar los  $p$ -valores obtenidos. En el hemisferio derecho, no se ha obtenido ninguna región cuyo  $p$ -valor asociado al realizar un t-test de dos colas sea inferior a 0,05.

En el hemisferio izquierdo, la división posterior de la corteza cingulada posterior (Figura 5.6) presenta un  $p$ -valor asociado significativo para un nivel de significación de 0,05. El signo del efecto es positivo, por lo que el espesor de esta región es mayor en pacientes con TEA que en los controles. Esta región no es significativa tras corregir por comparaciones múltiples.

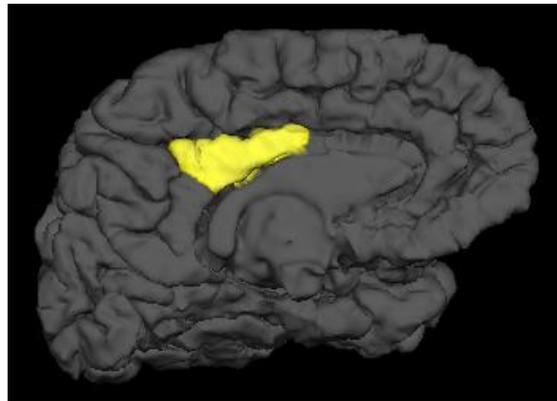


Figura 5.6. Reconstrucción de la superficie pial del hemisferio izquierdo con la etiqueta de la división posterior de la corteza cingulada (vista medial). Esta región presenta diferencias en espesor entre el grupo de controles y el de autistas ( $p < 0,05$ ), siendo éste mayor en el grupo de controles.

| Espesor                     | Hemisferio derecho |          | Hemisferio izquierdo |          |
|-----------------------------|--------------------|----------|----------------------|----------|
|                             | <i>p</i> -valor    | signo    | <i>p</i> -valor      | signo    |
| <i>Bankssts</i>             | 0,9506             | negativo | 0,5508               | negativo |
| <i>Caudalmiddlefrontal</i>  | 0,6531             | negativo | 0,4345               | negativo |
| <i>Cuneus</i>               | 0,3373             | positivo | 0,1824               | positivo |
| <i>Entorhinal</i>           | 0,5943             | negativo | 0,1837               | negativo |
| <i>Fusiform</i>             | 0,9594             | negativo | 0,6668               | negativo |
| <i>Inferiortemporal</i>     | 0,7798             | negativo | 0,3648               | negativo |
| <i>Lateraloccipital</i>     | 0,4571             | positivo | 0,9638               | positivo |
| <i>Lateralorbitofrontal</i> | 0,7870             | negativo | 0,8933               | negativo |
| <i>Lingual</i>              | 0,0538             | positivo | 0,3631               | positivo |
| <i>Medialorbitofrontal</i>  | 0,5140             | negativo | 0,7015               | positivo |
| <i>Middletemporal</i>       | 0,3388             | negativo | 0,6368               | negativo |
| <i>Parahippocampal</i>      | 0,3357             | negativo | 0,1033               | negativo |
| <i>Paracentral</i>          | 0,0743             | negativo | 0,9120               | negativo |
| <i>Parsopercularis</i>      | 0,2576             | negativo | 0,8750               | negativo |
| <i>Parsorbitalis</i>        | 0,6918             | negativo | 0,3281               | negativo |
| <i>Parstriangularis</i>     | 0,2051             | negativo | 0,9705               | negativo |
| <i>Pericalcarine</i>        | 0,3573             | positivo | 0,2825               | positivo |
| <i>Posteriorcingulate</i>   | 0,5875             | negativo | <b>0,0431*</b>       | positivo |
| <i>Precentral</i>           | 0,4018             | negativo | 0,7656               | negativo |
| <i>Precuneus</i>            | 0,8810             | negativo | 0,8531               | positivo |
| <i>Rostralmiddlefrontal</i> | 0,7852             | negativo | 0,8472               | negativo |
| <i>Superiorfrontal</i>      | 0,5636             | negativo | 0,6950               | negativo |
| <i>Superiortemporal</i>     | 0,6855             | negativo | 0,7413               | negativo |
| <i>Frontalpole</i>          | 0,3090             | negativo | 0,7447               | negativo |
| <i>Temporalpole</i>         | 0,7727             | positivo | 0,9183               | negativo |
| <i>Transversetemporal</i>   | 0,8670             | negativo | 0,7295               | positivo |

Tabla 5.10. Resultados obtenidos en las diferencias en espesor de las regiones de la corteza cerebral en adolescentes tempranos (13 a 16 años). Las dos primeras columnas son los resultados obtenidos en el hemisferio derecho y las dos últimas, los del izquierdo. Los *p*-valor obtenidos no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto: positivo indica que el volumen es mayor en el grupo de autismo que en controles y negativo indica que es mayor en controles. Se ha marcado con un asterisco (\*) la región cuyo *p*-valor asociado es menor que 0,05.

### 5.3 Estudio realizado en adolescentes tardíos (17 a 22 años)

#### 5.3.1 Volumetría por materias

El volumen cerebral total medio y el volumen medio de la sustancia gris y blanca de cada grupo para los sujetos en este rango de edad se pueden observar en los diagramas de barras de la Figura 5.7.

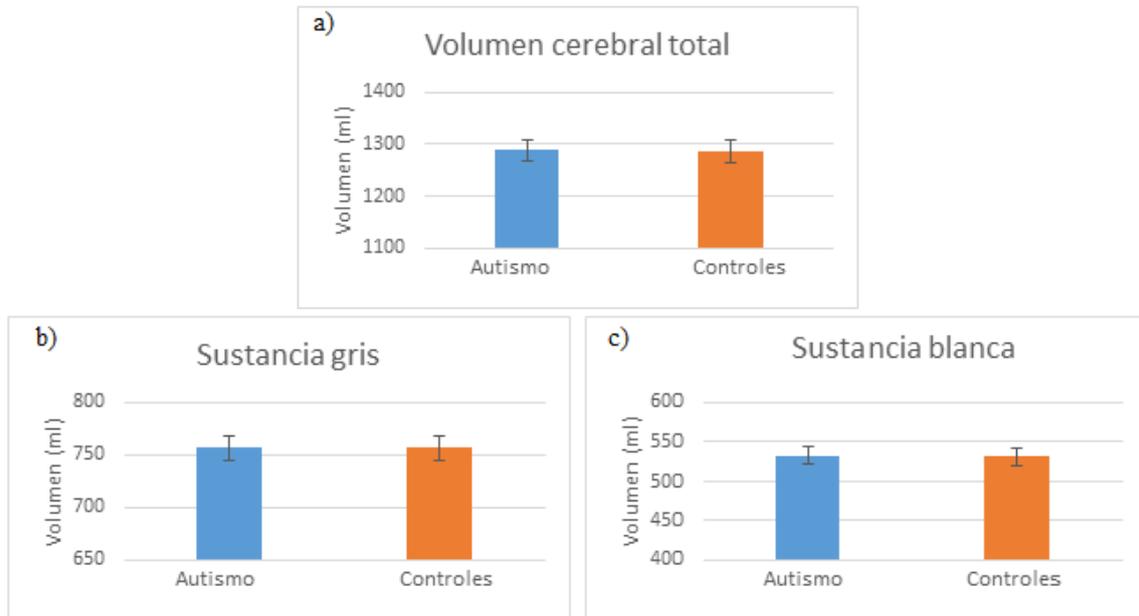


Figura 5.7. Representación gráfica en mililitros de la media del volumen cerebral total, de sustancia gris y blanca del grupo de autismo y del de controles en adolescentes tardíos (17 a 22 años). También se representa el error estándar de la media. a) Volumen cerebral total medio, b) el volumen medio de sustancia gris y c) el volumen medio de sustancia blanca.

En ninguno de los dos estudios (medidas corregidas y sin corregir) se han producido interacciones significativas, siendo todos los *p*-valores obtenidos superiores a 0,05.

En el análisis DOSS para ver las diferencias en volumetría por materias y volumen total no se han obtenido diferencias significativas ni en las medidas absolutas ni en las relativas al volumen total intracraneal (*p*-valores obtenidos sin corregir > 0,05), tal como se puede observar en la Tabla 5.11.

| Volumen                           | Medidas absolutas |          | Medidas relativas |          |
|-----------------------------------|-------------------|----------|-------------------|----------|
|                                   | <i>p</i> -valor   | signo    | <i>p</i> -valor   | signo    |
| <b>Materias</b>                   |                   |          |                   |          |
| <b>Sustancia gris</b>             | 0,3420            | positivo | 0,7031            | positivo |
| <b>Sustancia blanca</b>           | 0,3170            | positivo | 0,2183            | positivo |
| <b>Volumen cerebral total</b>     | 0,3062            | positivo |                   |          |
| <b>Volumen total intracraneal</b> | 0,8299            | positivo |                   |          |

Tabla 5.11. Resultados obtenidos en la volumetría por materias en el grupo de adolescentes tardíos (17 a 22 años) utilizando medidas absolutas y relativas al volumen total intracraneal. Los *p*-valores no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto.

Estos resultados son coherentes con las representaciones gráficas del volumen medio de ambas sustancias y del volumen cerebral total medio (Figura 5.7).

### 5.3.2 Volumetría por regiones

En el análisis estadístico de las interacciones del grupo con el IQ y el grupo con el sitio usando medidas absolutas, se han obtenido una serie de regiones cuyos *p*-valores asociados han sido inferiores a 0,05. En la interacción del grupo  $\times$  IQ:

- Hemisferio derecho:
  - Córtez occipital lateral
  - División lateral del córtex orbitofrontal
  - *Pars orbitalis*
- Hemisferio izquierdo:
  - Lóbulo paracentral

En la interacción grupo  $\times$  sitio:

- Hemisferio derecho:
  - *Pars orbitalis*
- Hemisferio izquierdo:
  - Lóbulo paracentral
- Sustancia blanca del cerebelo

No se ha obtenido una interacción significativa en ninguna de estas regiones al corregir por comparaciones múltiples mediante FDR.

En el análisis de las interacciones usando medidas relativas al volumen total intracraneal también se han obtenido una serie de regiones cuyos *p*-valores han sido inferiores a 0,05.

En la interacción grupo  $\times$  IQ:

- Hemisferio derecho:
  - Giro parahipocampal
  - Polo frontal

En la interacción grupo × sitio:

- Hemisferio derecho:
  - Polo frontal
  - *Pallidum*

Sin embargo, una vez se ha corregido por comparaciones múltiples usando el método FDR, ninguna de estas interacciones ha resultado significativa.

Los resultados obtenidos en volumetría de regiones se pueden observar en las siguientes tablas: Tabla 5.12 y Tabla 5.13. Hay dos regiones cuyos *p*-valores han sido inferiores a 0,05: córtex entorrinal del hemisferio izquierdo (sólo medida relativa) que se puede observar en la Figura 5.8 y área izquierda de la amígdala (sólo medida absoluta) que se corresponde con la Figura 5.9. Tras realizar la corrección por comparaciones múltiples, ninguna de estas regiones presenta una diferencia significativa en volumen entre el grupo de controles y el de autismo.

| Volumen                              | Medidas absolutas |                 | Medidas relativas |                 |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|                                      | <i>p</i> -valor   | signo           | <i>p</i> -valor   | signo           |
| <b>Estructuras subcorticales</b>     |                   |                 |                   |                 |
| <i>CSF</i>                           | 0,1945            | positivo        | 0,2239            | positivo        |
| <i>Left-Lateral-Ventricle</i>        | 0,5093            | positivo        | 0,2938            | positivo        |
| <i>3rd-Ventricle</i>                 | 0,5572            | positivo        | 0,7396            | positivo        |
| <i>4th-Ventricle</i>                 | 0,8241            | positivo        | 0,9506            | positivo        |
| <i>5th-Ventricle</i>                 | 0,5408            | positivo        | 0,4046            | positivo        |
| <i>Right-Lateral-Ventricle</i>       | 0,7816            | positivo        | 0,6457            | positivo        |
| <i>CC Central</i>                    | 0,9638            | negativo        | 0,6152            | negativo        |
| <i>Left-Hippocampus</i>              | 0,5483            | <i>positivo</i> | 0,7244            | <i>negativo</i> |
| <i>Right-Hippocampus</i>             | 0,3069            | positivo        | 0,8395            | positivo        |
| <i>Left-Cerebellum-White-Matter</i>  | 0,5272            | positivo        | 0,8590            | positivo        |
| <i>Left-Cerebellum-Cortex</i>        | 0,9099            | <i>positivo</i> | 0,5649            | <i>negativo</i> |
| <i>Right-Cerebellum-White-Matter</i> | 0,5768            | positivo        | 0,8810            | positivo        |
| <i>Right-Cerebellum-Cortex</i>       | 0,6918            | <i>positivo</i> | 0,7943            | <i>negativo</i> |
| <i>Left-Pallidum</i>                 | 0,1259            | positivo        | 0,5508            | positivo        |
| <i>Right-Pallidum</i>                | 0,7031            | negativo        | 0,3396            | negativo        |
| <i>Left-Amygdala</i>                 | <b>0,0372*</b>    | positivo        | 0,0713            | positivo        |
| <i>Right-Amygdala</i>                | 0,7709            | <i>positivo</i> | 0,9528            | <i>negativo</i> |
| <i>Left-Caudate</i>                  | 0,9078            | <i>positivo</i> | 0,7194            | <i>negativo</i> |
| <i>Right-Caudate</i>                 | 0,7096            | positivo        | 0,9750            | positivo        |

Tabla 5.12. Resultados obtenidos al testear las diferencias en volumen de las distintas estructuras subcorticales utilizando medidas relativas y absolutas en adolescentes tardíos (17 a 22 años). Los *p*-valor obtenidos no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto. Los signos en cursiva son aquellos en los que la dirección del efecto cambia entre el análisis con medidas absolutas y relativas. Se ha marcado con un asterisco (\*) el *p*-valor que es menor de 0,05.

| Volumen                     | Hemisferio derecho |                 |                   |                 | Hemisferio izquierdo |                 |                   |                 |
|-----------------------------|--------------------|-----------------|-------------------|-----------------|----------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|                             | Medidas absolutas  |                 | Medidas relativas |                 | Medidas absolutas    |                 | Medidas relativas |                 |
| Regiones                    | <i>p</i> -valor    | signo           | <i>p</i> -valor   | signo           | <i>p</i> -valor      | signo           | <i>p</i> -valor   | signo           |
| <i>Bankssts</i>             | 0,9638             | negativo        | 0,8472            | negativo        | 0,3793               | positivo        | 0,4111            | positivo        |
| <i>Caudalmiddlefrontal</i>  | 0,6383             | negativo        | 0,4074            | negativo        | 0,8222               | negativo        | 0,5346            | negativo        |
| <i>Cuneus</i>               | 0,5984             | positivo        | 0,8770            | positivo        | 0,3396               | positivo        | 0,3999            | positivo        |
| <i>Entorhinal</i>           | 0,9572             | <i>positivo</i> | 0,8610            | <i>negativo</i> | 0,1432               | negativo        | <b>0,0402*</b>    | negativo        |
| <i>Fusiform</i>             | 0,5000             | positivo        | 0,9594            | positivo        | 0,9931               | <i>positivo</i> | 0,8166            | <i>negativo</i> |
| <i>Inferiortemporal</i>     | 0,9572             | negativo        | 0,5781            | negativo        | 0,1766               | positivo        | 0,2999            | positivo        |
| <i>Lateraloccipital</i>     | 0,2767             | positivo        | 0,3027            | positivo        | 0,0977               | positivo        | 0,2061            | positivo        |
| <i>Lateralorbitofrontal</i> | 0,4246             | positivo        | 0,7709            | positivo        | 0,2559               | positivo        | 0,6166            | positivo        |
| <i>Lingual</i>              | 0,1778             | positivo        | 0,1581            | positivo        | 0,2673               | positivo        | 0,2864            | positivo        |
| <i>Medialorbitofrontal</i>  | 0,1738             | positivo        | 0,5212            | positivo        | 0,6252               | positivo        | 0,9268            | positivo        |
| <i>Middletemporal</i>       | 0,5236             | positivo        | 0,8810            | positivo        | 0,5808               | positivo        | 0,9311            | positivo        |
| <i>Parahippocampal</i>      | 0,1189             | positivo        | 0,2506            | positivo        | 0,3758               | positivo        | 0,6887            | positivo        |
| <i>Paracentral</i>          | 0,5957             | positivo        | 0,6918            | positivo        | 0,3963               | positivo        | 0,6668            | positivo        |
| <i>Parsopercularis</i>      | 0,4710             | negativo        | 0,2805            | negativo        | 0,6934               | <i>positivo</i> | 0,9750            | <i>negativo</i> |
| <i>Parsorbitalis</i>        | 0,8128             | negativo        | 0,4121            | negativo        | 0,2931               | positivo        | 0,5888            | positivo        |
| <i>Parstriangularis</i>     | 0,1114             | positivo        | 0,1690            | positivo        | 0,5321               | positivo        | 0,8241            | positivo        |
| <i>Pericalcarine</i>        | 0,5848             | positivo        | 0,7925            | positivo        | 0,0805               | positivo        | 0,0887            | positivo        |
| <i>Posteriorcingulate</i>   | 0,9817             | <i>positivo</i> | 0,7516            | <i>negativo</i> | 0,4539               | positivo        | 0,7962            | positivo        |
| <i>Precentral</i>           | 0,8790             | <i>positivo</i> | 0,6281            | <i>negativo</i> | 0,6081               | negativo        | 0,2000            | negativo        |
| <i>Precuneus</i>            | 0,3864             | positivo        | 0,7727            | positivo        | 0,6209               | <i>positivo</i> | 0,8831            | <i>negativo</i> |
| <i>Rostralmiddlefrontal</i> | 0,6792             | positivo        | 0,9931            | positivo        | 0,5834               | positivo        | 0,8279            | positivo        |
| <i>Superiorfrontal</i>      | 0,3793             | positivo        | 0,8511            | positivo        | 0,2649               | positivo        | 0,4732            | positivo        |
| <i>Superiortemporal</i>     | 0,3573             | positivo        | 0,6699            | positivo        | 0,5768               | positivo        | 0,7047            | positivo        |
| <i>Frontalpole</i>          | 0,1403             | positivo        | 0,2951            | positivo        | 0,7047               | <i>positivo</i> | 0,9376            | <i>negativo</i> |
| <i>Temporalpole</i>         | 0,9817             | <i>positivo</i> | 0,5370            | <i>negativo</i> | 0,2564               | positivo        | 0,5248            | positivo        |
| <i>Transversetemporal</i>   | 0,2065             | positivo        | 0,3945            | positivo        | 0,8453               | <i>positivo</i> | 0,8260            | <i>negativo</i> |

Tabla 5.13. Resultados obtenidos en la volumetría por regiones de la corteza cerebral utilizando medidas relativas y absolutas en adolescentes tardíos (17 a 22 años). Las cuatro primeras columnas son los resultados obtenidos en el hemisferio derecho y las cuatro últimas, los del izquierdo. Los *p*-valor obtenidos no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto. Los signos en cursiva son aquellos en los que la dirección del efecto cambia entre el análisis con medidas absolutas y relativas. El *p*-valor marcados con un asterisco (\*) es aquel inferior a 0,05.

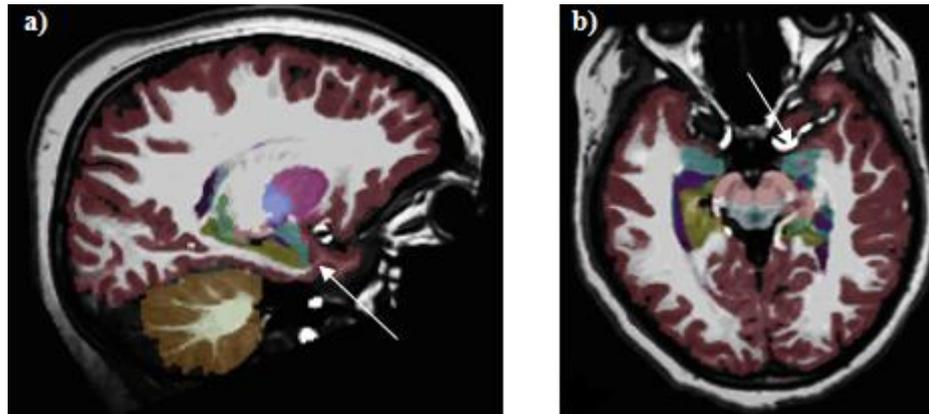


Figura 5.8. Segmentación de las distintas estructuras cerebrales mediante el atlas *aseg* identificando la amígdala izquierda. Se ha marcado con una cruz y una flecha la localización de la amígdala izquierda: a) vista sagital, b) vista axial. Estas estructuras presentan diferencias en volumen entre el grupo de autismo y el de controles ( $p < 0,05$ ). El atlas *aseg* fue desarrollado en el estudio de Fischl *et al.* (2002)

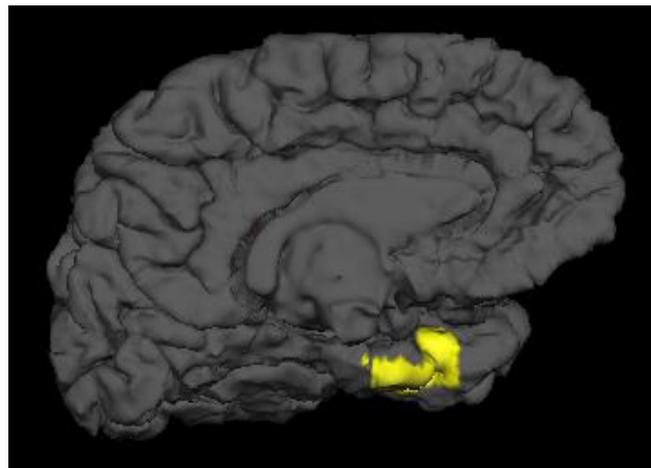


Figura 5.9. Reconstrucción de la superficie pial del hemisferio izquierdo con la etiqueta de la división posterior de la corteza entorrinal (vista medial). Esta región presenta diferencias en volumen entre el grupo de controles y el de autistas ( $p < 0,05$ ), siendo éste mayor en el grupo de controles.

### 5.3.3 Área de las distintas regiones

Algunas regiones han presentado  $p$ -valores asociados inferiores al umbral 0,05 al estudiar las interacciones.

En la interacción grupo  $\times$  IQ:

- Hemisferio derecho:
  - Córtez occipital lateral
  - Córtez lateral orbitofrontal
  - *Pars orbitalis*
  - Córtez pericalcarino
  - Giro precentral
- Hemisferio izquierdo:
  - Lóbulo paracentral

En la interacción grupo  $\times$  sitio:

- Hemisferio derecho:
  - *Pars orbitalis*
- Hemisferio izquierdo:
  - Córtez lateral orbitofrontal

Las interacciones en ninguna de estas regiones resultaron significativas tras obtener un nuevo umbral con FDR.

En la prueba estadística de las diferencias entre los grupos, ninguna de las regiones ha mostrado una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) como puede verse en la Tabla 5.14.

| Área                        | Hemisferio derecho |          | Hemisferio izquierdo |          |
|-----------------------------|--------------------|----------|----------------------|----------|
|                             | <i>p</i> -valor    | signo    | <i>p</i> -valor      | signo    |
| <i>Bankssts</i>             | 0,8974             | negativo | 0,5297               | positivo |
| <i>Caudalmiddlefrontal</i>  | 0,4943             | negativo | 0,5848               | negativo |
| <i>Cuneus</i>               | 0,6138             | positivo | 0,2377               | positivo |
| <i>Entorhinal</i>           | 0,7499             | negativo | 0,3412               | negativo |
| <i>Fusiform</i>             | 0,5808             | positivo | 0,9908               | negativo |
| <i>Inferiortemporal</i>     | 0,8492             | negativo | 0,6792               | positivo |
| <i>Lateraloccipital</i>     | 0,2449             | positivo | 0,1750               | positivo |
| <i>Lateralorbitofrontal</i> | 0,6412             | positivo | 0,5370               | positivo |
| <i>Lingual</i>              | 0,1426             | positivo | 0,3105               | positivo |
| <i>Medialorbitofrontal</i>  | 0,2178             | positivo | 0,8750               | positivo |
| <i>Middletemporal</i>       | 0,6427             | positivo | 0,7047               | positivo |
| <i>Parahippocampal</i>      | 0,3062             | positivo | 0,6180               | positivo |
| <i>Paracentral</i>          | 0,2393             | positivo | 0,1472               | positivo |
| <i>Parsopercularis</i>      | 0,5916             | negativo | 0,8356               | positivo |
| <i>Parsorbitalis</i>        | 0,9931             | negativo | 0,7943               | positivo |
| <i>Parstriangularis</i>     | 0,0809             | positivo | 0,6281               | positivo |
| <i>Pericalcarine</i>        | 0,2979             | positivo | 0,0716               | positivo |
| <i>Posteriorcingulate</i>   | 0,8279             | negativo | 0,4898               | positivo |
| <i>Precentral</i>           | 0,8531             | positivo | 0,3573               | negativo |
| <i>Precuneus</i>            | 0,3327             | positivo | 0,5861               | positivo |
| <i>Rostralmiddlefrontal</i> | 0,8933             | positivo | 0,9863               | positivo |
| <i>Superiorfrontal</i>      | 0,5598             | positivo | 0,4898               | positivo |
| <i>Superiortemporal</i>     | 0,4111             | positivo | 0,9311               | negativo |
| <i>Frontalpole</i>          | 0,0986             | positivo | 0,1600               | positivo |
| <i>Temporalpole</i>         | 0,6067             | positivo | 0,6839               | positivo |
| <i>Transversetemporal</i>   | 0,3069             | positivo | 0,8730               | negativo |

Tabla 5.14. Resultados obtenidos en las diferencias en área de las regiones de la corteza cerebral en adolescentes tardíos (17 a 22 años). Las dos primeras columnas son los resultados obtenidos en el hemisferio derecho y las dos últimas, los del izquierdo. Los *p*-valor obtenidos no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto: positivo indica que el volumen es mayor en el grupo de autismo que en controles y negativo indica que es mayor en controles.

#### 5.3.4 Espesor de las distintas regiones

En el estudio de las interacciones, dos regiones han mostrado  $p$ -valores inferiores a 0,05.

En la interacción grupo  $\times$  IQ:

- Hemisferio derecho:
  - Giro fusiforme

En la interacción grupo  $\times$  sitio:

- Hemisferio izquierdo:
  - División posterior del córtex cingulado

Las interacciones en ninguna de estas regiones resultaron significativas tras obtener un nuevo umbral con FDR.

En la prueba estadística de las diferencias entre los grupos, los resultados obtenidos se pueden ver en la Tabla 5.15. El giro temporal inferior del hemisferio izquierdo (Figura 5.10) es la única región que presenta una diferencia en espesor entre los grupos con un  $p$ -valor asociado inferior a 0,05. El umbral obtenido mediante la corrección FDR se corresponde con el  $p$ -valor de esta región, por lo tanto las diferencias en esta región no han resultado significativas.

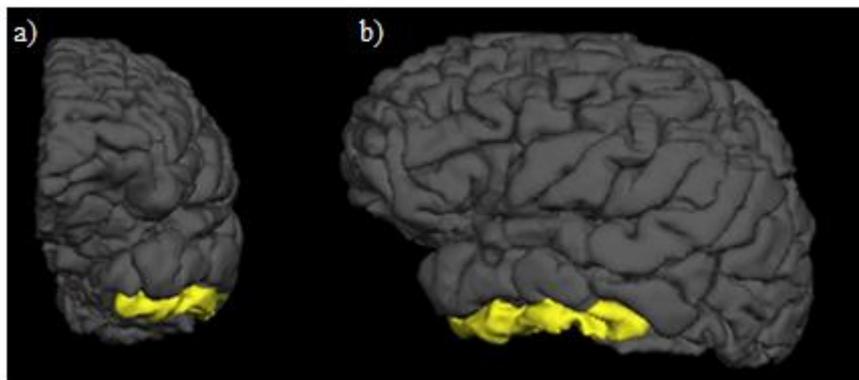


Figura 5.10. Reconstrucción de la superficie pial del hemisferio izquierdo con la etiqueta del giro temporal inferior. a) Vista anterior y b) vista lateral. Esta región presenta diferencias en espesor entre el grupo de controles y el de autistas ( $p < 0,05$ ), siendo éste mayor en el grupo de controles.

| Espesor                     | Hemisferio derecho |                 | Hemisferio izquierdo |                 |
|-----------------------------|--------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
|                             | <i>p</i> -valor    | signo           | <i>p</i> -valor      | signo           |
| <i>Bankssts</i>             | 0,9141             | positivo        | 0,0560               | positivo        |
| <i>Caudalmiddlefrontal</i>  | 0,5047             | positivo        | 0,4457               | positivo        |
| <i>Cuneus</i>               | 0,6934             | positivo        | 0,6324               | positivo        |
| <i>Entorhinal</i>           | 0,8933             | positivo        | 0,7621               | positivo        |
| <i>Fusiform</i>             | 0,4395             | positivo        | 0,1091               | positivo        |
| <i>Inferiortemporal</i>     | 0,6486             | positivo        | <b>0,0094*</b>       | positivo        |
| <i>Lateraloccipital</i>     | 0,3733             | positivo        | 0,1476               | positivo        |
| <i>Lateralorbitofrontal</i> | 0,1950             | positivo        | 0,1905               | positivo        |
| <i>Lingual</i>              | 0,1871             | positivo        | 0,3681               | positivo        |
| <i>Medialorbitofrontal</i>  | 0,9683             | <i>negativo</i> | 0,1062               | <i>positivo</i> |
| <i>Middletemporal</i>       | 0,5023             | positivo        | 0,1742               | positivo        |
| <i>Parahippocampal</i>      | 0,8072             | positivo        | 0,4121               | positivo        |
| <i>Paracentral</i>          | 0,7482             | <i>negativo</i> | 0,0771               | <i>positivo</i> |
| <i>Parsopercularis</i>      | 0,7499             | positivo        | 0,3105               | positivo        |
| <i>Parsorbitalis</i>        | 0,9226             | <i>negativo</i> | 0,7362               | <i>positivo</i> |
| <i>Parstriangularis</i>     | 0,6934             | positivo        | 0,3890               | positivo        |
| <i>Pericalcarine</i>        | 0,8091             | positivo        | 0,7295               | positivo        |
| <i>Posteriorcingulate</i>   | 0,7228             | positivo        | 0,4446               | positivo        |
| <i>Precentral</i>           | 0,4188             | positivo        | 0,1432               | positivo        |
| <i>Precuneus</i>            | 0,5702             | positivo        | 0,3597               | positivo        |
| <i>Rostralmiddlefrontal</i> | 0,6237             | positivo        | 0,1222               | positivo        |
| <i>Superiorfrontal</i>      | 0,2455             | <i>negativo</i> | 0,2317               | <i>positivo</i> |
| <i>Superiortemporal</i>     | 0,8185             | positivo        | 0,5728               | positivo        |
| <i>Frontalpole</i>          | 0,9141             | positivo        | 0,0560               | positivo        |
| <i>Temporalpole</i>         | 0,5047             | positivo        | 0,4457               | positivo        |
| <i>Transversetemporal</i>   | 0,6934             | positivo        | 0,6324               | positivo        |

Tabla 5.15. Resultados obtenidos en las diferencias en espesor de las regiones de la corteza cerebral en adolescentes tardíos (17 a 22 años). Las dos primeras columnas son los resultados obtenidos en el hemisferio derecho y las dos últimas, los del izquierdo. Los *p*-valor obtenidos no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto: positivo indica que el volumen es mayor en el grupo de autismo que en controles y negativo indica que es mayor en controles. Se ha marcado con un asterisco (\*) aquella región con un *p*-valor más pequeño que 0,05.

## 5.4 Estudio realizado en adultos ( $\geq 23$ años)

### 5.4.1 Volumetría por materias

En los diagramas de barras correspondientes a la Figura 5.11, se puede ver el volumen medio cerebral junto con el volumen medio de la sustancia gris y blanca para cada grupo de sujetos.

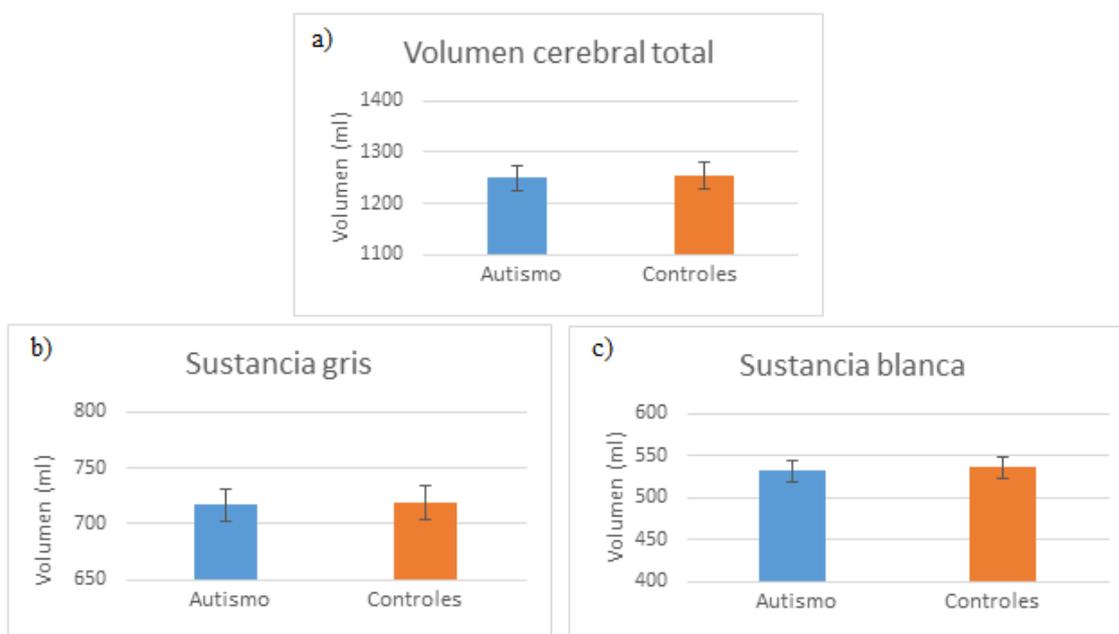


Figura 5.11. Representación gráfica en mililitros de la media del volumen cerebral total, de sustancia gris y blanca del grupo de autismo y del de controles en adultos ( $\geq 23$  años). También se representa el error estándar de la media. a) Volumen cerebral total medio, b) el volumen medio de sustancia gris y c) el volumen medio de sustancia blanca.

No se ha producido ninguna de las dos interacciones (grupo  $\times$  IQ y grupo  $\times$  sitio) en ninguna región en el estudio con medidas absolutas. Estos resultados se han replicado en el estudio de medidas relativas.

Para ver las diferencias entre ambos grupos se ha realizado un análisis DOSS. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.16. Se han obtenido diferencias en volumen relativo de sustancia blanca y gris con  $p$ -valores asociados inferiores a 0,05. El volumen de estas dos sustancias es mayor en el grupo de controles. Al corregir por comparaciones múltiples, el umbral obtenido con FDR se corresponde con el  $p$ -valor de la sustancia gris, siendo las diferencias en sustancia blanca significativas para este umbral ( $p < 0.04753352$ ).

| Volumen                           | Medidas absolutas |                 | Medidas relativas |                 |
|-----------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|                                   | <i>p</i> -valor   | signo           | <i>p</i> -valor   | signo           |
| <b>Materias</b>                   |                   |                 |                   |                 |
| <b>Sustancia gris</b>             | 0,6223            | <i>positivo</i> | <b>0,0475*</b>    | <i>negativo</i> |
| <b>Sustancia blanca</b>           | 0,9226            | <i>positivo</i> | <b>0,0343*</b>    | <i>negativo</i> |
| <b>Volumen cerebral total</b>     | 0,7586            | positivo        |                   |                 |
| <b>Volumen total intracraneal</b> | 0,2500            | positivo        |                   |                 |

Tabla 5.16. Resultados obtenidos en la volumetría por materias en el grupo de adultos ( $\geq 23$  años) utilizando medidas absolutas y relativas al volumen total intracraneal. Los *p*-valores no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto. Los *p*-valores en cursiva son aquellos en los que la dirección del efecto cambia en función de las medidas utilizadas (absolutas y relativas). Se han marcado con un asterisco (\*) aquellas regiones con un *p*-valor inferior a 0,05.

En la Figura 5.11 se pueden apreciar las diferencias entre ambos grupos en el volumen medio de la sustancia blanca y gris. Por lo tanto, los resultados obtenidos están en consonancia con las representaciones de los volúmenes medios.

#### 5.4.2 Volumetría por regiones

En el análisis de las interacciones sólo se ha obtenido una región cuyo *p*-valor asociado es inferior a 0,05 en el estudio con medidas relativas.

En la interacción grupo  $\times$  IQ:

- Hemisferio derecho:
  - Polo frontal
- Hemisferio izquierdo:
  - Polo frontal

En la interacción grupo  $\times$  sitio:

- Hemisferio izquierdo:
  - Polo frontal

Al corregir por comparaciones múltiples, ninguna interacción en el polo frontal ha resultado significativa.

Los resultados de volumetría se pueden observar en las tablas: Tabla 5.17 y Tabla 5.18. Sólo se han obtenido diferencias ( $p < 0,05$ ) en el estudio con medidas relativas: giro fusiforme y división lateral del córtex orbitofrontal del hemisferio derecho (Figura 5.12) y bancos del surco temporal superior, división lateral del córtex orbitofrontal, división medial del córtex orbitofrontal y polo temporal del hemisferio izquierdo (Figura 5.13). El signo obtenido al analizar las diferencias en volumen en estas regiones es negativo en todas ellas, siendo mayor el volumen en el grupo de controles que en el de autismo. Tras realizar la corrección por comparaciones múltiples, ninguna de estas regiones presenta diferencias significativas.

| Volumen                              | Medidas absolutas |                 | Medidas relativas |                 |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|                                      | <i>p</i> -valor   | signo           | <i>p</i> -valor   | signo           |
| <b>Estructuras subcorticales</b>     |                   |                 |                   |                 |
| <i>CSF</i>                           | 0,1892            | positivo        | 0,6353            | positivo        |
| <i>Left-Lateral-Ventricle</i>        | 0,0802            | positivo        | 0,1914            | positivo        |
| <i>3rd-Ventricle</i>                 | 0,2393            | positivo        | 0,8337            | positivo        |
| <i>4th-Ventricle</i>                 | 0,7780            | <i>positivo</i> | 0,7396            | <i>negativo</i> |
| <i>5th-Ventricle</i>                 | 0,7379            | negativo        | 0,7311            | negativo        |
| <i>Right-Lateral-Ventricle</i>       | 0,2070            | positivo        | 0,5598            | positivo        |
| <i>CC Central</i>                    | 0,7816            | negativo        | 0,2786            | negativo        |
| <i>Left-Hippocampus</i>              | 0,8913            | negativo        | 0,0752            | negativo        |
| <i>Right-Hippocampus</i>             | 0,9616            | <i>positivo</i> | 0,0502            | <i>negativo</i> |
| <i>Left-Cerebellum-White-Matter</i>  | 0,0640            | positivo        | 0,5082            | positivo        |
| <i>Left-Cerebellum-Cortex</i>        | 0,2489            | positivo        | 0,9683            | positivo        |
| <i>Right-Cerebellum-White-Matter</i> | 0,1637            | positivo        | 0,8395            | positivo        |
| <i>Right-Cerebellum-Cortex</i>       | 0,1754            | positivo        | 0,6998            | positivo        |
| <i>Left-Pallidum</i>                 | 0,7762            | <i>positivo</i> | 0,1050            | <i>negativo</i> |
| <i>Right-Pallidum</i>                | 0,7586            | <i>positivo</i> | 0,2698            | <i>negativo</i> |
| <i>Left-Amygdala</i>                 | 0,8995            | <i>positivo</i> | 0,1156            | <i>negativo</i> |
| <i>Right-Amygdala</i>                | 0,8831            | <i>positivo</i> | 0,1239            | <i>negativo</i> |
| <i>Left-Caudate</i>                  | 0,4898            | <i>positivo</i> | 0,3443            | <i>negativo</i> |
| <i>Right-Caudate</i>                 | 0,8166            | <i>positivo</i> | 0,1109            | <i>negativo</i> |

Tabla 5.17. Resultados obtenidos al testear las diferencias en volumen de las distintas estructuras subcorticales utilizando medidas relativas y absolutas en adultos ( $\geq 23$  años). Los *p*-valor obtenidos no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto. Los signos en cursiva son aquellos en los que la dirección del efecto cambia entre el análisis con medidas absolutas y relativas.

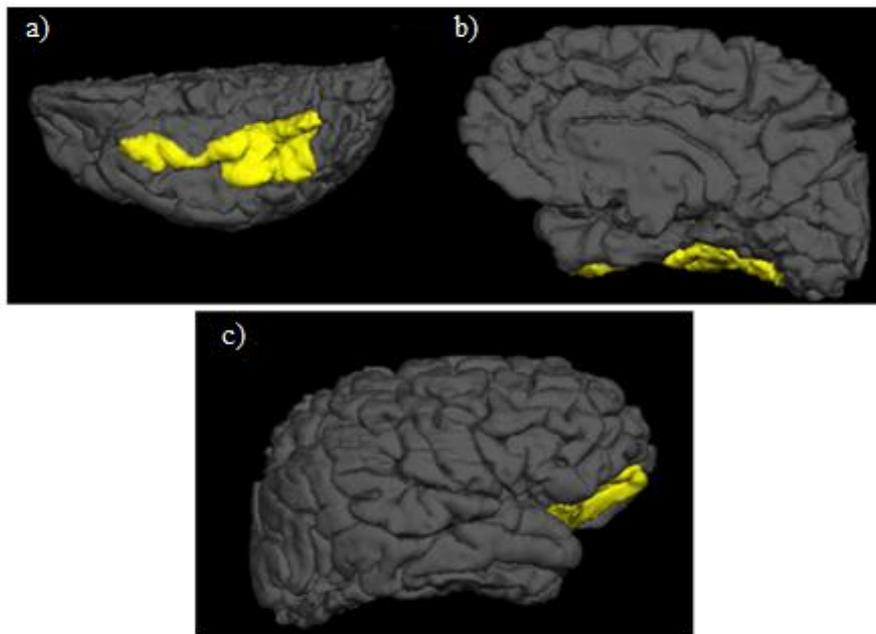


Figura 5.12. Reconstrucciones de la superficie pial del hemisferio derecho resaltando las regiones que presentan diferencias en volumen entre el grupo de controles y autistas en adultos ( $\geq 23$  años). a) Giro fusiforme (vista inferior), b) giro fusiforme (vista medial) y c) división lateral del córtex orbitofrontal (vista lateral).

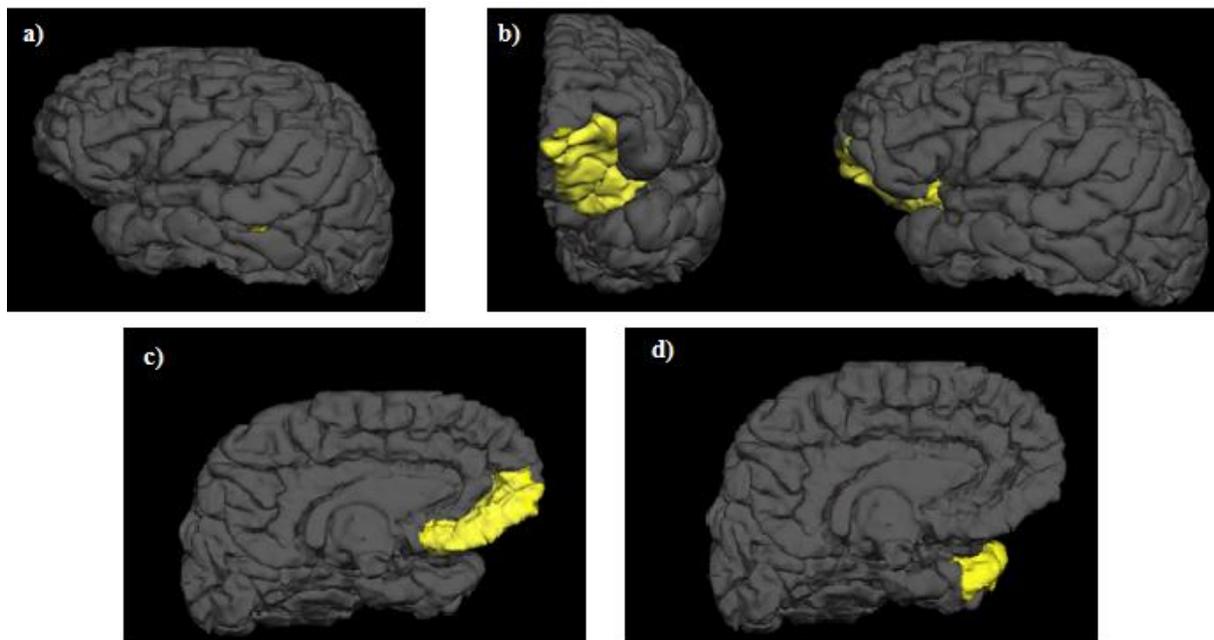


Figura 5.13. Reconstrucciones de la superficie pial del hemisferio izquierdo resaltando las regiones que presentan diferencias en volumen entre el grupo de controles y autistas en adultos ( $\geq 23$  años). a) Bancos del surco temporal superior (vista lateral), b) división lateral del córtex orbitofrontal (vista anterior y lateral de izquierda a derecha), c) la división medial del córtex orbitofrontal (vista medial) y d) el polo temporal (vista medial).

| Volumen                     | Hemisferio derecho |                 |                   |                 | Hemisferio izquierdo |                 |                   |                 |
|-----------------------------|--------------------|-----------------|-------------------|-----------------|----------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|                             | Medidas absolutas  |                 | Medidas relativas |                 | Medidas absolutas    |                 | Medidas relativas |                 |
| Regiones                    | <i>p</i> -valor    | signo           | <i>p</i> -valor   | signo           | <i>p</i> -valor      | signo           | <i>p</i> -valor   | signo           |
| <i>Bankssts</i>             | 0,5058             | negativo        | 0,0612            | negativo        | 0,4955               | negativo        | <b>0,0403*</b>    | negativo        |
| <i>Caudalmiddlefrontal</i>  | 0,6180             | <i>positivo</i> | 0,5420            | <i>negativo</i> | 0,9528               | negativo        | 0,3055            | negativo        |
| <i>Cuneus</i>               | 0,6067             | <i>positivo</i> | 0,7096            | <i>negativo</i> | 0,9705               | negativo        | 0,3388            | negativo        |
| <i>Entorhinal</i>           | 0,6950             | negativo        | 0,1667            | negativo        | 0,4656               | negativo        | 0,0873            | negativo        |
| <i>Fusiform</i>             | 0,4093             | negativo        | <b>0,0382*</b>    | negativo        | 0,6934               | negativo        | 0,1199            | negativo        |
| <i>Inferiortemporal</i>     | 0,4819             | <i>positivo</i> | 0,5728            | <i>negativo</i> | 0,3236               | <i>positivo</i> | 0,8453            | <i>negativo</i> |
| <i>Lateraloccipital</i>     | 0,8750             | <i>positivo</i> | 0,1459            | <i>negativo</i> | 0,9840               | negativo        | 0,0705            | negativo        |
| <i>Lateralorbitofrontal</i> | 0,6053             | negativo        | <b>0,0075*</b>    | negativo        | 0,8318               | negativo        | <b>0,0156*</b>    | negativo        |
| <i>Lingual</i>              | 0,8318             | negativo        | 0,2032            | negativo        | 0,6152               | negativo        | 0,2193            | negativo        |
| <i>Medialorbitofrontal</i>  | 0,3206             | <i>positivo</i> | 0,2884            | <i>negativo</i> | 0,5370               | negativo        | <b>0,0226*</b>    | negativo        |
| <i>Middletemporal</i>       | 0,8260             | <i>positivo</i> | 0,1297            | <i>negativo</i> | 0,4178               | <i>positivo</i> | 0,3365            | <i>negativo</i> |
| <i>Parahippocampal</i>      | 0,7621             | negativo        | 0,1742            | negativo        | 0,9506               | <i>positivo</i> | 0,4764            | <i>negativo</i> |
| <i>Paracentral</i>          | 0,5321             | <i>positivo</i> | 0,5070            | <i>negativo</i> | 0,9705               | <i>positivo</i> | 0,2148            | <i>negativo</i> |
| <i>Parsopercularis</i>      | 0,5808             | negativo        | 0,1030            | negativo        | 0,6209               | <i>positivo</i> | 0,4217            | <i>negativo</i> |
| <i>Parsorbitalis</i>        | 0,9954             | <i>positivo</i> | 0,0927            | <i>negativo</i> | 0,8851               | negativo        | 0,2042            | negativo        |
| <i>Parstriangularis</i>     | 0,6998             | negativo        | 0,1603            | negativo        | 0,5929               | negativo        | 0,0543            | negativo        |
| <i>Pericalcarine</i>        | 0,9908             | negativo        | 0,5140            | negativo        | 0,6457               | negativo        | 0,2931            | negativo        |
| <i>Posteriorcingulate</i>   | 0,7178             | negativo        | 0,1285            | negativo        | 0,8531               | <i>positivo</i> | 0,3846            | <i>negativo</i> |
| <i>Precentral</i>           | 0,3311             | <i>positivo</i> | 0,5236            | <i>negativo</i> | 0,4677               | <i>positivo</i> | 0,2291            | <i>negativo</i> |
| <i>Precuneus</i>            | 0,7499             | negativo        | 0,0585            | negativo        | 0,9141               | negativo        | 0,0682            | negativo        |
| <i>Rostralmiddlefrontal</i> | 0,3420             | <i>positivo</i> | 0,4027            | <i>negativo</i> | 0,6442               | <i>positivo</i> | 0,2339            | <i>negativo</i> |
| <i>Superiorfrontal</i>      | 0,7244             | <i>positivo</i> | 0,1734            | <i>negativo</i> | 0,7621               | <i>positivo</i> | 0,0507            | <i>negativo</i> |
| <i>Superiortemporal</i>     | 0,6353             | <i>positivo</i> | 0,2483            | <i>negativo</i> | 0,5572               | <i>positivo</i> | 0,2547            | <i>negativo</i> |
| <i>Frontalpole</i>          | 0,7311             | <i>positivo</i> | 0,2661            | <i>negativo</i> | 0,9840               | <i>positivo</i> | 0,1652            | <i>negativo</i> |
| <i>Temporalpole</i>         | 0,7345             | <i>positivo</i> | 0,2404            | <i>negativo</i> | 0,3483               | negativo        | <b>0,0144*</b>    | negativo        |
| <i>Transversetemporal</i>   | 0,6966             | <i>positivo</i> | 0,4236            | <i>negativo</i> | 0,5508               | <i>positivo</i> | 0,9977            | <i>negativo</i> |

Tabla 5.18. Resultados obtenidos en la volumetría por regiones de la corteza cerebral utilizando medidas relativas y absolutas en adultos ( $\geq 23$  años). Las cuatro primeras columnas son los resultados obtenidos en el hemisferio derecho y las cuatro últimas, los del izquierdo. Los *p*-valor obtenidos no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto. Los signos en cursiva son aquellos en los que la dirección del efecto cambia entre el análisis con medidas absolutas y relativas. Los *p*-valores marcados con un asterisco (\*) son aquellos inferiores a 0,05.

## 5.4.3 Área de las distintas regiones

En el estudio de las interacciones del grupo con el IQ y del grupo con el sitio, éstas no se han producido de forma significativa en ninguna región ( $p$ -valores obtenidos sin corregir  $> 0,05$ ).

En la prueba estadística de las diferencias en área entre los dos grupos, ninguna de las regiones ha mostrado una diferencia significativa ( $p$ -valores obtenidos sin corregir  $> 0,05$ ) como puede verse en la Tabla 5.19.

| Regiones                    | Hemisferio derecho |          | Hemisferio izquierdo |          |
|-----------------------------|--------------------|----------|----------------------|----------|
|                             | $p$ -valor         | signo    | $p$ -valor           | signo    |
| <i>Bankssts</i>             | 0,9840             | positivo | 0,7798               | negativo |
| <i>Caudalmiddlefrontal</i>  | 0,4667             | positivo | 0,9506               | positivo |
| <i>Cuneus</i>               | 0,9954             | positivo | 0,9057               | positivo |
| <i>Entorhinal</i>           | 0,7396             | positivo | 0,9772               | negativo |
| <i>Fusiform</i>             | 0,5888             | positivo | 0,9772               | negativo |
| <i>Inferiortemporal</i>     | 0,6223             | positivo | 0,5916               | positivo |
| <i>Lateraloccipital</i>     | 0,9817             | positivo | 0,8453               | positivo |
| <i>Lateralorbitofrontal</i> | 0,9036             | positivo | 0,9931               | positivo |
| <i>Lingual</i>              | 0,7161             | positivo | 0,5572               | negativo |
| <i>Medialorbitofrontal</i>  | 0,6252             | positivo | 0,4875               | negativo |
| <i>Middletemporal</i>       | 0,5834             | positivo | 0,2767               | positivo |
| <i>Parahippocampal</i>      | 0,8395             | positivo | 0,5546               | positivo |
| <i>Paracentral</i>          | 0,3428             | positivo | 0,6918               | positivo |
| <i>Parsopercularis</i>      | 0,8375             | positivo | 0,6026               | positivo |
| <i>Parsorbitalis</i>        | 0,7482             | positivo | 0,7656               | positivo |
| <i>Parstriangularis</i>     | 0,6266             | positivo | 0,5470               | negativo |
| <i>Pericalcarine</i>        | 0,9683             | positivo | 0,6501               | negativo |
| <i>Posteriorcingulate</i>   | 0,9572             | positivo | 0,6699               | positivo |
| <i>Precentral</i>           | 0,3062             | positivo | 0,3673               | positivo |
| <i>Precuneus</i>            | 0,8356             | positivo | 0,8531               | positivo |
| <i>Rostralmiddlefrontal</i> | 0,4932             | positivo | 0,7112               | positivo |
| <i>Superiorfrontal</i>      | 0,7379             | positivo | 0,7745               | positivo |
| <i>Superiortemporal</i>     | 0,3436             | positivo | 0,5768               | positivo |
| <i>Frontalpole</i>          | 0,8375             | positivo | 0,4207               | positivo |
| <i>Temporalpole</i>         | 0,7709             | positivo | 0,2904               | negativo |
| <i>Transversetemporal</i>   | 0,1663             | positivo | 0,4764               | positivo |

Tabla 5.19. Resultados obtenidos en las diferencias en área de las regiones de la corteza cerebral en adultos ( $\geq 23$  años). Las dos primeras columnas son los resultados obtenidos en el hemisferio derecho y las dos últimas, los del izquierdo. Los  $p$ -valor obtenidos no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto.

5.4.4 Espesor de las distintas regiones

En el análisis de la interacción del grupo con el IQ, se han obtenido *p*-valores correspondientes a dos regiones que son inferiores a 0,05: cúneo del hemisferio derecho y giro temporal superior del hemisferio izquierdo. En el caso de la interacción del grupo con el sitio, no se ha obtenido ninguna región cuyo *p*-valor sea inferior a 0,05. Tras corregir por comparaciones múltiples, la interacción en estas regiones no ha presentado significación estadística.

Por último, al analizar las diferencias en espesor entre los resultados obtenidos en ambos hemisferios cerebrales pueden verse en la Tabla 5.20. Ninguna de las regiones ha presentado diferencias significativas (*p*-valores obtenidos sin corregir > 0,05).

| Espesor                     | Hemisferio derecho |          | Hemisferio izquierdo |          |
|-----------------------------|--------------------|----------|----------------------|----------|
|                             | <i>p</i> -valor    | signo    | <i>p</i> -valor      | signo    |
| <i>Bankssts</i>             | 0,2673             | negativo | 0,2951               | negativo |
| <i>Caudalmiddlefrontal</i>  | 0,1795             | negativo | 0,7621               | negativo |
| <i>Cuneus</i>               | 0,1288             | positivo | 0,9705               | negativo |
| <i>Entorhinal</i>           | 0,3614             | negativo | 0,4966               | negativo |
| <i>Fusiform</i>             | 0,4295             | negativo | 0,5821               | negativo |
| <i>Inferiortemporal</i>     | 0,8375             | positivo | 0,5559               | positivo |
| <i>Lateraloccipital</i>     | 0,4819             | positivo | 0,8750               | negativo |
| <i>Lateralorbitofrontal</i> | 0,0755             | negativo | 0,6095               | negativo |
| <i>Lingual</i>              | 0,3162             | negativo | 0,8337               | positivo |
| <i>Medialorbitofrontal</i>  | 0,3767             | positivo | 0,8750               | positivo |
| <i>Middletemporal</i>       | 0,3548             | negativo | 0,8974               | positivo |
| <i>Parahippocampal</i>      | 0,4603             | negativo | 0,5943               | negativo |
| <i>Paracentral</i>          | 0,4989             | negativo | 0,3311               | negativo |
| <i>Parsopercularis</i>      | 0,2404             | negativo | 0,7943               | negativo |
| <i>Parsorbitalis</i>        | 0,6180             | positivo | 0,7211               | negativo |
| <i>Parstriangularis</i>     | 0,9616             | negativo | 0,9120               | negativo |
| <i>Pericalcarine</i>        | 0,8810             | negativo | 0,6124               | negativo |
| <i>Posteriorcingulate</i>   | 0,4130             | negativo | 0,9594               | negativo |
| <i>Precentral</i>           | 0,5082             | negativo | 0,6310               | negativo |
| <i>Precuneus</i>            | 0,9750             | negativo | 0,6871               | negativo |
| <i>Rostralmiddlefrontal</i> | 0,6792             | positivo | 0,8570               | positivo |
| <i>Superiorfrontal</i>      | 0,9078             | positivo | 0,9141               | negativo |
| <i>Superiortemporal</i>     | 0,1884             | negativo | 0,9550               | positivo |
| <i>Frontalpole</i>          | 0,5861             | positivo | 0,6871               | negativo |
| <i>Temporalpole</i>         | 0,6324             | negativo | 0,8147               | positivo |
| <i>Transversetemporal</i>   | 0,1315             | negativo | 0,7816               | positivo |

Tabla 5.20. Resultados obtenidos en las diferencias en espesor de las regiones de la corteza cerebral en adultos ( $\geq$  23 años). Las dos primeras columnas son los resultados obtenidos en el hemisferio derecho y las dos últimas, los del izquierdo. Los *p*-valor obtenidos no están corregidos por comparaciones múltiples. El signo indica la dirección del efecto.

## 6. DISCUSIÓN

Las diferencias obtenidas en volumen, área y espesor entre el grupo de controles y los pacientes con autismo han sido distintas en función del rango de edad estudiado. Estos resultados se corresponden con la propuesta de que las anomalías estructurales cerebrales en pacientes con autismo varían en función de la edad. Es por ello que futuros estudios anatómicos deberían estar enfocados a analizar variaciones en sujetos de pacientes dentro del mismo rango de edad.

La variabilidad del tamaño de la cabeza entre los sujetos puede influir en las diferencias estructurales cerebrales detectadas entre el grupo de controles y el de autismo. Un mayor tamaño craneal puede dar lugar a un mayor volumen de una determinada estructura sin que este aumento esté causado por una determinada patología. Además, como se ha demostrado en diversos estudios, los hombres tienen un mayor tamaño craneal que las mujeres, por lo que las diferencias intrínsecas del género podrían influir en las diferencias detectadas (O'Brien et al., 2006; Voevodskaya, 2014). Sin embargo, existe cierta controversia sobre la consideración del tamaño de la cabeza en los estudios volumétricos. Hay estudios que sólo consideran medidas absolutas de volumen, independientemente del volumen craneal de los distintos sujetos. Otros autores defienden la necesidad de considerar el tamaño de la cabeza con variables como el volumen total intracraneal. Asimismo las formas de tenerlo en cuenta son distintas, siendo fracciones de volumen el método más utilizado.

En este estudio se han realizado dos análisis: uno con medidas relativas (fracciones del volumen total intracraneal) y otro con absolutas y los resultados obtenidos muestran que las diferencias que son significativas estadísticamente ( $p < 0,05$ ) en un análisis no lo son en el otro. Estos resultados estarían en mayor consonancia con la hipótesis de que los cambios de las distintas estructuras cerebrales se producen de forma no uniforme, es decir, que no todas las estructuras varían de la misma forma. Además en algunos casos, la dirección del efecto (signo) cambia en función de las medidas utilizadas (absolutas y relativas). Estos resultados sugieren que los cambios de volumen de las distintas regiones no evolucionan de forma lineal con el volumen de la cabeza como sugieren en el estudio de Voevodskaya (2014).

En el análisis de las materias sólo se han encontrado cambios de volumen en los adultos ( $\geq 23$  años), siendo los volúmenes de sustancia blanca y gris menores en el grupo de autismo ( $p$ -valores sin corregir  $< 0,05$ ). Y tras corregir por comparaciones múltiples, las diferencias en volumen de la sustancia blanca han resultado significativas. Este resultado está en conformidad con la propuesta del desarrollo cerebral del trastorno de Eilam-Stock *et al.* (2016) en el que sugieren que en la edad adulta se produce una atrofia cerebral.

La elección del número de centros de los que se obtienen los datos para realizar un análisis es algo discutido por diversos 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 (Di Martino *et al.*, 2013).

Los estudios que han utilizado métricas de las imágenes para clasificar a los pacientes entre controles y pacientes con autismo pero han utilizado muestras de tamaño reducido, han obtenido precisiones más elevadas que aquellos realizados con muestras muy grandes. Estas diferencias entre ambos tipos de estudios pueden sugerir que en los estudios con pocas muestras y utilizando sólo un sitio, se produce un sobreajuste. En este estudio se ha optado por realizar un análisis multicéntrico, ya que al producirse un

sobreajuste, los resultados obtenidos con un sólo centro no se pueden generalizar con confianza (Ghiassian *et al.*, 2016; Katuwal *et al.*, 2015).

En algunos de los estudios realizados se ha obtenido una interacción ( $p < 0,05$ ) entre el grupo (control o autismo) y el centro en algunas regiones, sin embargo tras corregir por comparaciones múltiples ninguna interacción es significativa. Si se redujese el número de regiones a estudiar, la corrección no sería tan estricta y es posible que alguna interacción sí que resultase significativa. Si esto se produjese, sí que sería de interés realizar un estudio en cada centro por separado. El mismo planteamiento se podría aplicar en el caso de la interacción del grupo con el coeficiente intelectual, pudiéndose dividir los sujetos en rangos de IQ y realizar un estudio para cada rango.

Sin embargo, en el caso de que no se produjesen interacciones, sería interesante seguir realizando el análisis utilizando varios centros para disponer de información suficiente que represente la heterogeneidad del TEA: de esta forma se conseguiría robustez para condiciones reales, pues también existe heterogeneidad entre las imágenes de pacientes obtenidas en distintos hospitales.

Se han comparado los resultados obtenidos en la volumetría por materias, los cuales se pueden observar en la Figura 6.1, con los resultados obtenidos en el estudio de Riddle *et al.* (2016) que se muestran resumidos en la Figura 6.2. Tanto en el volumen total como en el volumen de las sustancias, las diferencias obtenidas en el presente análisis entre los dos grupos son menores que las obtenidas en la Figura 6.2. Concretamente, en el estudio de Riddle *et al.* (2016), el volumen total y el de la sustancia gris son mayores en el grupo de autismo para todos los rangos de edad y en el caso de la sustancia blanca, el volumen es mayor en todos los rangos de edad excepto en los niños. En referencia a las diferencias obtenidas ( $p$ -valores sin corregir  $< 0,05$ ), éstas también han sido distintas entre los dos estudios: en el estudio de Riddle *et al.* (2016) se han hallado diferencias en el volumen de la sustancia gris en niños y adolescentes tardíos mientras que en este estudio se han hallado en la sustancia blanca y en la sustancia gris en el grupo de adultos. Estas disparidades pueden ser debidas a que se han utilizado distintos criterios de inclusión, en el estudio de Riddle *et al.* (2016) se han emparejado los sujetos en edad ( $\pm 2$  años) y sexo dentro de cada sitio, sin tener en cuenta ni el coeficiente intelectual ni la preferencia manual como en el presente estudio. En ambos estudios se han cogido datos de centros distintos y el número de sujetos dentro de cada rango de edad ha sido desigual. Además en el estudio de Riddle *et al.* (2016), se han considerado todas las variantes del TEA mientras que en éste sólo se ha considerado el autismo.

Los patrones de evolución han sido los mismos: el volumen cerebral total aumenta con la edad hasta la adolescencia tardía y luego disminuye; el volumen de sustancia gris es máximo en niños, seguido por adolescentes tardíos, adolescentes tempranos y siendo mínimo en adultos y el volumen de sustancia blanca aumenta con la edad.

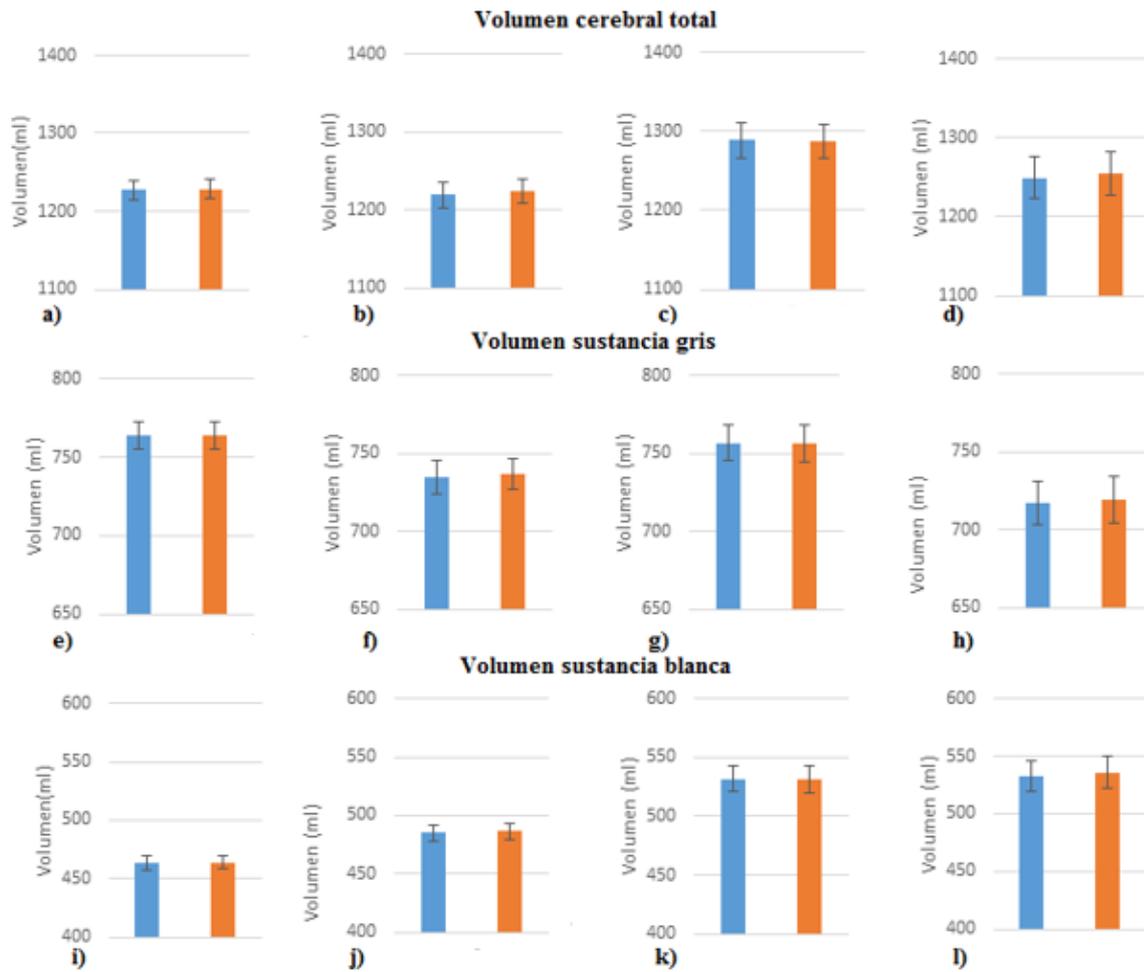


Figura 6.1. Conjunto de los gráficos que representan las medias y errores estándar de la media del volumen total, de sustancia gris y de sustancia blanca de cada rango de edad en el grupo de autismo (azul) y el grupo de controles (naranja). De izquierda a derecha: niños, adolescentes tempranos, adolescentes tardíos y adultos.

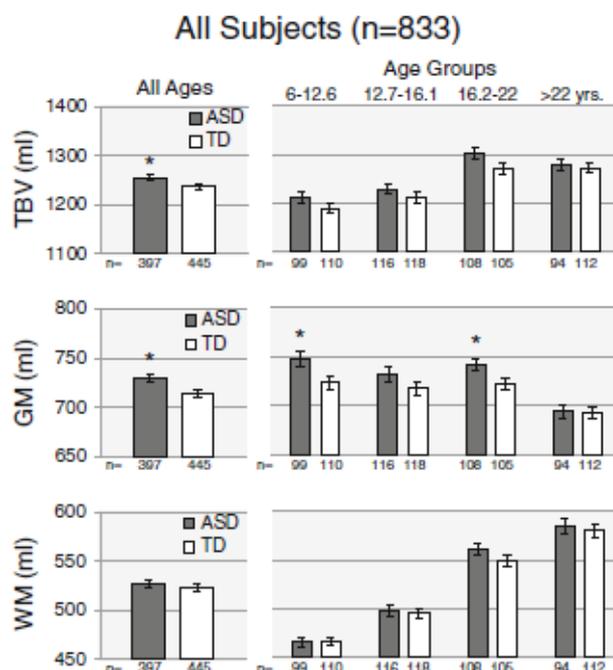


Figura 6.2. Representación en cada rango de edad de las medias y errores estándar de la media del volumen total, de sustancia gris y de sustancia blanca. En gris se representan las medidas del grupo del trastorno del espectro autista (ASD: *autism spectrum disorder*) y en blanco del grupo de controles (TD: *typically developing*). Se han marcado con un asterisco los grupos y medidas en los que se han obtenido diferencias significativas (Riddle *et al.*, 2016).

En la volumetría por regiones, las estructuras que han presentado cambios significativos ( $p < 0,05$ ) en el grupo de trastorno del espectro autista han sido:

- **Niños:** menor volumen de la división medial del córtex orbitofrontal del hemisferio izquierdo.
- **Adolescentes tempranos:** mayor volumen del tercer ventrículo.
- **Adolescentes tardíos:** menor volumen del córtex entorrinal del hemisferio izquierdo y mayor volumen de la parte izquierda de la amígdala.
- **Adultos:** menor volumen en el giro fusiforme y división lateral del córtex orbitofrontal del hemisferio derecho y menor volumen en los bancos del surco temporal superior, división lateral del córtex orbitofrontal, división medial del córtex orbitofrontal y polo temporal del hemisferio izquierdo.

Las diferencias halladas en área y espesor entre ambos grupos han sido:

- **Niños:** mayor espesor en el córtex occipital lateral del hemisferio izquierdo en el grupo de TEA.
- **Adolescentes tempranos:** mayor espesor en la división posterior del córtex cingulado del hemisferio izquierdo en el grupo de TEA.
- **Adolescentes tardíos:** mayor espesor del giro temporal inferior en el grupo de TEA.
- **Adultos:** ninguna diferencia en área o espesor.

En el estudio en adolescentes tempranos se ha obtenido un mayor volumen del tercer ventrículo. Este resultado está en consonancia con los resultados obtenidos por Haar *et al.* (2016) quienes hallaron un

mayor volumen ventricular en total para sujetos de 3 a 35 años. Siguiendo la línea de estos resultados, en el estudio de Katuwal *et al.* (2016) buscaron las regiones cuyas medidas facilitaban la clasificación de los sujetos entre controles y pacientes con TEA y en el grupo de adolescentes (13-18 años) el tercer ventrículo fue la tercera región que mejor explicaba los datos.

El mayor volumen de la parte izquierda de la amígdala obtenido en el estudio de adolescentes tardíos también ha sido obtenido por otros autores. También en el estudio de Katuwal *et al.* (2016) pero realizado para sujetos de todas las edades, la parte izquierda de la amígdala fue la cuarta región que mejor explicaba los datos.

Por otro lado, se halló un menor volumen del giro fusiforme en el grupo de adultos. Esta región está implicada en el procesado y percepción de caras. Adicionalmente, la amígdala está vinculada con el reconocimiento de expresiones faciales. Como el autismo está asociado con problemas en el reconocimiento facial y de emociones, anomalías en estas regiones se cree que están asociadas con este trastorno. En el estudio de Dougherty *et al.* (2016) estudiaron si existían diferencias de asimetría en volumen o área en el giro fusiforme entre pacientes con TEA y controles y se obtuvo una asimetría izquierda en el grupo de sujetos con autismo y una casi simetría en el de controles. Desde un punto de vista funcional, en el estudio de Long *et al.* (2016), se observó una menor conectividad también en esta región.

En el estudio de adultos también se obtuvo un menor volumen en los bancos del surco temporal superior, este resultado replica los resultados obtenidos por Katuwal *et al.* (2016) donde esta región es la segunda que mejor explica los datos del grupo de adultos (18-40).

El mayor espesor hallado en el grupo de adolescentes tempranos en la división posterior del córtex cingulado del hemisferio izquierdo está relacionado con los resultados obtenidos en el estudio funcional de Valk *et al.* (2015). En este estudio, se obtuvo menor covarianza en las redes de esta región. Esta región está asociada a la función de la teoría de la mente, por lo que podría estar implicada en el autismo.

Muchas de las diferencias obtenidas en los distintos rangos de edad se han producido en regiones frontales y temporales. La significación de estas regiones también se ha hallado en otros estudios como el de Eilam-Stock *et al.* (2016) y Katuwal *et al.* (2015, 2016).

Algunos de los resultados obtenidos en estudios previos no se han replicado en éste. Son varios los artículos que apoyaban la hipótesis de un mayor volumen cerebral o intracraneal en los niños con autismo (Katuwal *et al.*, 2016; Riddle *et al.*, 2016). Sin embargo, dicho hallazgo no se ha podido observar en el presente análisis. Algunos estudios han determinado que el aumento sólo se produce en los niños entre 1 y 4 años que posteriormente son diagnosticados con autismo (Haar *et al.*, 2016; Riddle *et al.*, 2016). Por otro lado, otros estudios han mostrado que el crecimiento anormalmente rápido del cerebro durante los primeros años de vida sólo pasa en un subgrupo pequeño de pacientes (Katuwal *et al.*, 2016). Como los niños cuyas imágenes de RM se han recogido en la base de datos ABIDE tienen como mínimo 6 años, la edad puede ser la causa de no se hayan detectado diferencias significativas. Considerando ambas posturas, no podemos rechazar ni aceptar la hipótesis de un sobre-crecimiento temprano del cerebro en niños con TEA, debido a que no se han podido analizar los cambios estructurales en sujetos tan pequeños.

Los estudios realizados previamente a la creación de la base de datos ABIDE se realizaron con muestras muy pequeñas, siendo los resultados obtenidos muy distintos debido al sesgo y errores de tipo I (Riddle *et al.*, 2016). A pesar de que la base de datos ABIDE permite la realización de estudios con gran cantidad de sujetos, muchos de los resultados obtenidos por los diversos autores tampoco se replican, incluyendo

los resultados obtenidos en el presente estudio. Esta heterogeneidad de resultados puede deberse a un conjunto de factores. Por un lado, hay autores que defienden que a pesar de la gran cantidad de sujetos proporcionados por ABIDE que proporcionan gran cantidad información sobre la morfometría cerebral, también pueden aumentar la varianza debido a la heterogeneidad del trastorno (Katuwal *et al.*, 2016). Esta heterogeneidad conlleva un amplio rango de anomalías anatómicas (Moradi *et al.*, 2017). Además, las diferencias en la demografía de los datos, los protocolos de adquisición de las imágenes, comorbilidades clínicas de los pacientes y otras variables pueden influir en la varianza de los datos (Haar *et al.*, 2016; Katuwal *et al.*, 2016; Valk *et al.*, 2015). Se necesitarían muestras más grandes con datos más homogéneos para que la información aportada por los datos sea mayor que la varianza asociada. Sería de interés considerar sujetos del mismo género, edad, preferencia manual, coeficiente intelectual, con el mismo grado de severidad del autismo, cuyas imágenes sean adquiridas de la misma forma.

Una de las limitaciones halladas en este estudio a la hora de seleccionar los sujetos que iban a conformar la muestra, ha sido la dificultad para emparejar los datos. En el caso del coeficiente intelectual, los controles presentaban mayor IQ que los pacientes con autismo. Además, para cada rango de edad el número de sujetos controles era muy distinto del número de sujetos con autismo dentro de cada centro.

Otra limitación que ha afectado al tamaño final de la muestra ha sido el problema de mal condicionado de la matriz de diseño del análisis estadístico. Este problema se ha dado debido a que había pocos sujetos que provenían de muchos centros. En estos casos se han tenido que desestimar los datos provenientes de los centros con menos sujetos.

Como se mencionó en el estudio de Riddle *et al.* (2016), el uso de muestras de tamaño reducido puede dar lugar a un inflado del número de regiones implicadas. En este caso, el estudio realizado con adultos se ha hecho con una muestra reducida, de 48 datos, y ha sido el estudio en el que más resultados ( $p < 0,05$ ) se han hallado. Por lo tanto, no se puede asegurar si las diferencias detectadas en estas regiones se deben al reducido tamaño de muestra o están asociadas al autismo.

## 7. CONCLUSIONES

En este Trabajo de Fin de Grado se han estudiado las diferencias en volumen de materias y volumen total así como en volumen, área y espesor de un conjunto de estructuras corticales y subcorticales entre sujetos pertenecientes al grupo de controles y al de autismo. Este estudio se ha centrado en cuatro muestras de datos, cada una correspondiente a un rango de edad.

- Se han obtenido cuatro muestras de sujetos, una por cada rango de edad, en los que los sujetos se han emparejado en edad y coeficiente intelectual para cada centro. Sólo se han seleccionado hombres y diestros y en relación a la categoría diagnóstica, sólo controles y pacientes con autismo. Sin embargo, no se ha conseguido que el tamaño de los cuatro grupos fuese igual, siendo el número de sujetos disponible en ABIDE mucho mayor para el grupo de niños que para el de adultos.
- Se han seleccionado un total de 52 regiones corticales (26 en cada hemisferio) correspondientes a los lóbulos temporal, frontal y occipital junto con el precúneo y la corteza cingulada posterior. Las estructuras subcorticales estudiadas han sido: ventrículos, cuerpo calloso, hipocampo, cerebelo, pallidum, amígdala y núcleo caudado.
- Se han analizado las diferencias en estas regiones y en las materias en los cuatro rangos de edad pero sólo se han obtenido resultados significativos tras corregir por comparaciones múltiples en la sustancia blanca en el grupo de adultos. En los estudios de regiones, como el número de zonas a estudiar es elevado, la corrección es más estricta y por lo tanto es más complicado obtener *p*-valores significativos.
- Algunos de los resultados obtenidos en este estudio se corresponden con los obtenidos con otros autores. El estudio de Katuwal *et al.* (2016), en el que también se optó por dividir a los sujetos en cuatro rangos de edad, es el que mayor afinidad presenta con los resultados obtenidos en el presente análisis.



## 8. LÍNEAS FUTURAS

En función de los resultados y las limitaciones encontradas, se podrían llevar a cabo una serie de mejoras para obtener más resultados estadísticamente significativos y replicables:

- Sería de interés conseguir un mayor número de sujetos por centro, para que la información aportada por estos fuese mayor que el ruido asociado.
- Con el objetivo de conseguir grupos aún más homogéneos, se podrían agrupar los sujetos en rangos de IQ, lo que conllevaría un mayor número de sujetos. Además se podrían considerar más variables en el estudio como el grado de severidad del autismo.
- Se podrían reducir el número de las regiones en las que realizar el estudio. Hasta el momento, como los resultados obtenidos por diversos autores eran muy distintos, acotar las estructuras en las que estudiar las diferencias era complejo. Sería interesante considerar las regiones detectadas en este estudio también obtenidas por otros autores y analizar desde un punto de vista biológico la posible implicación de éstas en el autismo. Una vez seleccionadas las regiones significativas, se podría repetir el presente estudio con un mayor número de sujetos y con las consideraciones antes presentadas.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. (1994). Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature*, *372*(6507), 669–672. <https://doi.org/10.1038/372669a0>
- Adriana Di Martino, M.D., Chao-Gan Yan, Ph.D., Qingyang Li, M.S., Erin Denio, B.A., Francisco X. Castellanos, M.D., Kaat Alaerts, Ph.D., Jeffrey S. Anderson, M.D., Ph.D., Michal Assaf, M.D., Susan Y. Bookheimer, Ph.D., Mirella Dapretto, Ph.D., & Ben Deen, P. D. (2013). The Autism Brain Imaging Data Exchange: Towards Large-Scale Evaluation of the Intrinsic Brain Architecture in Autism, *19*(6), 659–667. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.78>.The
- Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1991). Chapter 6 Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions (pp. 119–146). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)62678-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)62678-3)
- Amaral, D. G., Capitanio, J. P., Jourdain, M., Mason, W. A., Mendoza, S. P., & Prather, M. (2003). The amygdala: Is it an essential component of the neural network for social cognition? *Neuropsychologia*, *41*(2), 235–240. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00154-9](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00154-9)
- Astur, R. S., St Germain, S. a, Tolin, D., Ford, J., Russell, D., & Stevens, M. (2006). Hippocampus function predicts severity of post-traumatic stress disorder. *Cyberpsychology & Behavior: The Impact of the Internet, Multimedia and Virtual Reality on Behavior and Society*, *9*(2), 234–240. <https://doi.org/10.1089/cpb.2006.9.234>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society B*. <https://doi.org/10.2307/2346101>
- Berggren, S., Fletcher-watson, S., Milenkovic, N., Marschik, P. B., Bölte, S., & Jonsson, U. (2017). Emotion recognition training in autism spectrum disorder: A systematic review of challenges related to generalizability, 1–33.
- Borge, M. J. N. (2011). Tema 6. Funciones nerviosas superiores. Recuperado 12 mayo de 2017, de <http://ocw.unican.es/ciencias-de-la-salud/fisiologia-humana-2011-g367/material-de-clase/bloque-tematico-6.-fisiologia-del-sistema-nervioso/tema-6.-funciones-nerviosas-superiores/tema-6.-funciones-nerviosas-superiores>
- Burock, M. (n.d.). Understanding Differential Responses in fMRI Through Linear Simulation.
- Cayuela, L. (2009). Modelos lineales en R : Regresión , ANOVA y ANCOVA, 1–20.
- Craddock, C., Benhajali, Y., Chu, C., Chouinard, F., Evans, A., Jakab, A., & Bellec, P. (n.d.). The Neuro Bureau Preprocessing Initiative: open sharing of preprocessed neuroimaging data and derivatives <br />. *Frontiers in Neuroinformatics*, (41). <https://doi.org/10.3389/conf.fninf.2013.09.00041>
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage*, *9*(2), 179–94. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, *31*(3), 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Dougherty, C. C., Evans, D. W., Katuwal, G. J., & Michael, A. M. (2016). Asymmetry of fusiform structure in autism spectrum disorder: trajectory and association with symptom severity. *Molecular Autism*, *7*(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0089-5>

- Eilam-Stock, T., Wu, T., Spagna, A., Egan, L. J., & Fan, J. (2016). Neuroanatomical alterations in high-functioning adults with autism spectrum disorder. *Frontiers in Neuroscience*, *10*(JUN), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00237>
- Everitt, B. J., Cardinal, R. N., Hall, J., Parkinson, J. a., & Robbins, T. W. (2009). Differential involvement of amygdala subsystems in appetitive conditioning and drug addiction. *The Amygdala: A Functional Analysis*, (May 2016), 1–35. Recuperado 15 junio de 2017, de <http://hdl.handle.net/10242/41136>
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(20), 11050–11055. <https://doi.org/10.1073/pnas.200033797>
- Fischl, B., Liu, A., & Dale, A. M. (2001). Automated manifold surgery: Constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *20*(1), 70–80. <https://doi.org/10.1109/42.906426>
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., & Dale, A. M. (2002). Whole Brain Segmentation: Neurotechnique Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. *Neuron*, *33*(3), 341–355. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00569-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00569-X)
- Fischl, B., Salat, D. H., Van Der Kouwe, A. J. W., Makris, N., Ségonne, F., Quinn, B. T., & Dale, A. M. (2004). Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *NeuroImage*, *23*(SUPPL. 1), 69–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.016>
- Fischl, B., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1999). Cortical Surface-Based Analysis II, *207*, 195–207. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>
- Fischl, B., Van Der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., & Dale, A. M. (2004). Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex*, *14*(1), 11–22. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg087>
- Geier, D. A., Kern, J. K., & Geier, M. R. (2010). The biological basis of autism spectrum disorders: Understanding causation and treatment by clinical geneticists. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, *70*(2), 209–226.
- Genovese, C. R., Lazar, N. A., & Nichols, T. (2002). Thresholding of Statistical Maps in Functional Neuroimaging Using the False Discovery Rate. *NeuroImage*, *15*(4), 870–878. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.1037>
- Ghiassian, S., Greiner, R., Jin, P., & Brown, M. R. G. (2016). Using Functional or Structural Magnetic Resonance Images and Personal Characteristic Data to Identify ADHD and Autism. *Plos One*, *11*(12), e0166934. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166934>
- Giuliani, N. R., Calhoun, V. D., Pearlson, G. D., Francis, A., & Buchanan, R. W. (2005). Voxel-based morphometry versus region of interest: A comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *74*(2–3), 135–147. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.08.019>
- Haar, S., Berman, S., Behrmann, M., & Dinstein, I. (2016). Anatomical Abnormalities in Autism? *Cerebral Cortex*, *26*(4), 1440–1452. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu242>
- Hadley, D. (2016). Genetics of Autism Spectrum Disorders, 1–4.
- Instituto Europeo de Transtornos del Desarrollo. (n.d.). SMARTIA. Recuperado 12 mayo de 2017, de <http://www.smartiatools.com/es/que-es-el-autismo>
- Jonson, J. (2016). What is the Function of the Hypothalamus? *Medical News Today*. Recuperado 20 junio de 2017, de <http://www.medicalnewstoday.com/articles/312628.php>

- Kai, S., Ching, L., Tsai, H., Jung, H., Chien, L., & Huang, Y. (2017). Theory of mind predominantly associated with the quality, not quantity, of pretend play in children with autism spectrum disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-0973-3>
- Katuwal, G. J., Baum, S. A., Cahill, N. D., Dougherty, C. C., Evans, E., Evans, D. W., & Michael, A. M. (2016). Inter-method discrepancies in brain volume estimation may drive inconsistent findings in autism. *Frontiers in Neuroscience*, *10*(SEP). <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00439>
- Katuwal, G. J., Baum, S. A., Cahill, N. D., & Michael, A. M. (2016). Divide and conquer: Sub-grouping of ASD improves ASD detection based on brain morphometry. *PLoS ONE*, *11*(4), 1–24. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153331>
- Katuwal, G. J., Cahill, N. D., Baum, S. A., & Michael, A. M. (2015). The predictive power of structural MRI in Autism diagnosis. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS, 2015–Novem*, 4270–4273. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7319338>
- Liam M. O'Brien, David A. Ziegler, Curtis K. Deutsch, Jean A. Frazier, M. R. H. & J. J. L. (2012). Statistical adjustments for brain size in volumetric neuroimaging studies: Some practical implications in methods, *193*(2), 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.01.007>. Statistical
- Long, Z., Duan, X., Mantini, D., & Chen, H. (2016). Alteration of functional connectivity in autism spectrum disorder: effect of age and anatomical distance. *Scientific Reports*, *6*(1), 26527. <https://doi.org/10.1038/srep26527>
- Marroquin, E. H. M. (2013). Fisiología del sistema nervioso autónomo. Recuperado 10 mayo de 2017, de <https://es.slideshare.net/Sh4d0w-X/1snccerebro>
- Matsuda, M., Liu, Y., Mahankali, S., Pu, Y., Mahankali, A., Wang, J., & Gao, J. H. (1999). Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans. *Diabetes*, *48*(9), 1801 LP-1806. Recuperado 18 junio de 2017, de <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/48/9/1801.abstract>
- Moradi, E., Khundrakpam, B., Lewis, J. D., Evans, A. C., & Tohka, J. (2017). Predicting symptom severity in autism spectrum disorder based on cortical thickness measures in agglomerative data. *NeuroImage*, *144*(September 2016), 128–141. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.09.049>
- Nakajima, M., & Halassa, M. M. (2017). Thalamic control of functional cortical connectivity. *Current Opinion in Neurobiology*, *44*, 127–131. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.04.001>
- NCSS. (n.d.). Mixed Models, 1–94.
- O'Brien, L. M., Ziegler, D. A., Deutsch, C. K., Kennedy, D. N., Goldstein, J. M., Seidman, L. J., & Herbert, M. R. (2006). Adjustment for Whole Brain and Cranial Size in Volumetric Brain Studies: A Review of Common Adjustment Factors and Statistical Methods. *Harvard Review of Psychiatry*, *14*(3), 141–151. <https://doi.org/10.1080/10673220600784119>
- Riddle, K., Cascio, C. J., & Woodward, N. D. (2016). Brain structure in autism: a voxel-based morphometry analysis of the Autism Brain Imaging Database Exchange (ABIDE). *Brain Imaging and Behavior*, 1–11. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9534-5>
- Russi, A. E., & Brown, M. A. (2016). HHS Public Access, *165*(2), 255–269. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.08.005>. The
- Sakka, L., Coll, G., & Chazal, J. (2011). Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, *128*(6), 309–316. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2011.03.002>

- Schmansky, N. (2009). FreeSurfer Tutorial: Morphometry and Reconstruction. Recuperado 10 junio de 2017, de <http://ftp.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/MorphAndRecon>
- Schutter, D. J. L. G., & Van Honk, J. (2009). The Cerebellum in Emotion Regulation: A Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Cerebellum*, 8(1), 28–34. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0056-6>
- Ségonne, F., Dale, A. M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H. K., & Fischl, B. (2004). A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *NeuroImage*, 22(3), 1060–1075. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.032>
- Ségonne, F., Grimson, E., & Fischl, B. (2005). A genetic algorithm for the topology correction of cortical surfaces. *Information Processing in Medical Imaging: Proceedings of the ... Conference*, 19, 393–405. [https://doi.org/10.1007/11505730\\_33](https://doi.org/10.1007/11505730_33)
- Shipp, S. (2007). Structure and function of the cerebral cortex, 443–449.
- Snell, R. (2007). *Neuroanatomía Clínica*. (E. M. Panamericana, Ed.) (6th ed.). Buenos Aires.
- Stergiakouli, E., Smith, G. D., Martin, J., Skuse, D. H., Viechtbauer, W., Ring, S. M., & Thapar, A. (2017). Shared genetic influences between dimensional ASD and ADHD symptoms during child and adolescent development, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0131-2>
- Turner, A. H., Greenspan, K. S., & Van Erp, T. G. M. (2016). Pallidum and lateral ventricle volume enlargement in autism spectrum disorder. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 252, 40–45. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.04.003>
- Universidad Nacional de Córdoba. (n.d.). Protección del sistema nervioso. Recuperado 11 mayo de 2017, de <http://www.efn.uncor.edu/departamentos/divbioeco/anatocom/Biologia/LosSistemas/Nervioso/proteccion.htm>
- Valk, S. L., Di Martino, A., Milham, M. P., & Bernhardt, B. C. (2015). Multicenter mapping of structural network alterations in autism. *Human Brain Mapping*, 36(6), 2364–2373. <https://doi.org/10.1002/hbm.22776>
- Voevodskaya, O. (2014). The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00264>
- Wolpert, D. M., Miall, R. C., & Kawato, M. (1998). Internal models in the cerebellum. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(9), 338–347. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01221-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01221-2)
- Yoo, H. (2015). Genetics of Autism Spectrum Disorder: Current Status and Possible Clinical Applications, 24(4), 257–272.



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA

# PRESUPUESTO

**Análisis de volumetría y espesor cortical en imágenes de resonancia magnética estructural para cuantificar alteraciones cerebrales causadas por el trastorno del espectro autista**

AUTOR: Laura Ferrero Montes  
TUTOR: David Moratal Pérez  
COTUTORA: Úrsula Pérez Ramírez



# ÍNDICE PRESUPUESTO

|     |  |   |
|-----|--|---|
| 1.  | <b>INTRODUCCIÓN</b> .....  | 1 |
| 2.  | <b>CUADRO DE PRECIOS DE MANO DE OBRA</b> .....   | 1 |
| 3.  | <b>CUADRO DE PRECIOS DE MATERIALES</b> .....   | 1 |
| 4.  | <b>CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS</b> .....   | 2 |
| 5.  | <b>CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS</b> .....   | 2 |
| 5.1 | Capítulo1. Planteamiento de la idea del proyecto, planificación del flujo de trabajo y estado del arte. .... | 2 |
| 5.2 | Capítulo2. Obtención de las anomalías estructurales cerebrales presentes en los pacientes con autismo. ....  | 3 |
| 5.3 | Capítulo3. Realización de la memoria.....  | 3 |
| 6.  | <b>PRESUPUESTOS PARCIALES</b> .....  | 4 |
| 7.  | <b>PRESUPUESTOS DE EJECUCIÓN MATERIAL Y POR CONTRATA</b> .....   | 4 |



## 1. INTRODUCCIÓN

En este documento se presenta el cálculo del coste del trabajo llevado a cabo. La mano de obra necesaria para realizar el trabajo ha sido un estudiante de ingeniería biomédica quién ha realizado la mayor parte del trabajo y 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 2500€/mes para los ingenieros superiores y dos pagas extra, lo que supone un salario anual de 12600€ y 35000€ 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 (23,6%), el coste por hora sería de 9,27€ y 25,74€.

Los materiales utilizados son un ordenador portátil y una serie de programas. El coste del ordenador y del *software* que el estudiante ya disponía antes de la realización del trabajo, se ha calculado mediante un factor de amortización. En los precios unitarios, el coste del ordenador se ha considerado en la primera unidad de obra en la que se ha requerido. Lo mismo se ha realizado con el coste de Microsoft Office 2013.

## 2. CUADRO DE PRECIOS DE MANO DE OBRA

| Nº                         | Código | Denominación                      | Precio  | Horas | Total   |
|----------------------------|--------|-----------------------------------|---------|-------|---------|
| 1                          | MO1    | h Estudiante ingeniería biomédica | 9,27 €  | 300h  | 2.781   |
| 2                          | MO2    | h Dirección del TFG               | 25,74 € | 40h   | 1.029,6 |
| <b>Total mano de obra:</b> |        |                                   |         |       | 3.810,6 |

## 3. CUADRO DE PRECIOS DE MATERIALES

| Nº                       | Código | Denominación                          | Precio   | Cantidad | Periodo amortización(meses) | Intervalo amortizado (meses) | Total   |
|--------------------------|--------|---------------------------------------|----------|----------|-----------------------------|------------------------------|---------|
| 1                        | MAT1   | Matlab (licencia UPV)                 | 0        | 1u       | -                           | -                            | 0       |
| 2                        | MAT2   | Microsoft Office 2013                 | 136,99 € | 1u       | 48                          | 6                            | 17,12 € |
| 3                        | MAT3   | VirtualBox                            | 0        | 1u       | -                           | -                            | 0       |
| 4                        | MAT4   | Sistema operativo Linux, Ubuntu 14.04 | 0        | 1u       | -                           | -                            | 0       |
| 5                        | MAT5   | FreeSurfer 5.3                        | 0        | 1u       | -                           | -                            | 0       |
| 6                        | MAT6   | Cyberduck                             | 0        | 1u       | -                           | -                            | 0       |
| 7                        | MAT7   | Ordenador portátil FUJITSU            | 485 €    | 1u       | 60                          | 6                            | 48,5 €  |
| <b>Total materiales:</b> |        |                                       |          |          |                             |                              | 65,62 € |

#### 4. CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS

| Nº  | Código | Descripción de las unidades de obra  | Precio    |
|-----|--------|--|-----------|
| 1.1 | UO11   | u Reunión para determinar el objetivo del trabajo y detallar la planificación<br>NOVENTA Y UN EUROS CON NOVENTA Y DOS CÉNTIMOS   | 70,02 €   |
| 1.2 | UO12   | u Búsqueda bibliográfica de los resultados obtenidos por otros autores y la metodología empleada<br>NOVECIENTOS VEINTICUATRO CON NOVENTA Y OCHO CÉNTIMOS                             | 893,06 €  |
| 2.1 | UO21   | u Descarga de sujetos de la base de datos ABIDE utilizando el <i>software</i> Cyberduck<br>TREINTA Y OCHO EUROS CON CUARENTA Y OCHO CÉNTIMOS   | 37,08 €   |
| 2.2 | UO22   | u Realización del análisis estadístico para identificar las diferencias anatómicas entre pacientes con autismo y controles.<br>MIL CUATROCIENTOS VEINTIÚN EUROS CON SESENTA CÉNTIMOS | 906,30 €  |
| 3.1 | UO31   | u Redacción de la memoria<br>DOS MIL DOS CIENTOS VEINTICINCO EUROS CON CUARENTA CÉNTIMOS   | 1.681,4 € |
| 3.2 | UO32   | u Preparación de la defensa<br>DOSCIENTOS NOVENTA Y NUEVE EUROS CON VEINTIOCHO CÉNTIMOS  | 288,36 €  |

#### 5. CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS

5.1 Capítulo1. Planteamiento de la idea del proyecto, planificación del flujo de trabajo y estado del arte.

| Nº  | Código | Descripción de las unidades de obra  | Rendimiento | Precio               | Importe  |
|-----|--------|--|-------------|----------------------|----------|
| 1.1 | UO11   | u <b>Reunión para determinar el objetivo del trabajo y detallar la planificación</b><br>Estudiante de ingeniería |             |                      |          |
|     | MO1    | h biomédica  | 2           | 9,27 €               | 18,54 €  |
|     | MO2    | h Dirección del TFG  | 2           | 25,74 €              | 51,48 €  |
|     |        |  |             | <b>Precio total:</b> | 70,02 €  |
| Nº  | Código | Descripción de las unidades de obra  | Rendimiento | Precio               | Importe  |
| 1.2 | UO12   | u <b>Búsqueda bibliográfica de los resultados obtenidos por otros autores y la metodología empleada</b>          |             |                      |          |
|     | MAT7   | u Ordenador portátil FUJITSU<br>6/60(amortización)   | 1           | 485 €                | 48,50 €  |
|     | MO1    | h Estudiante de ingeniería biomédica   | 80          | 9,27 €               | 741,60 € |
|     | MO2    | h Dirección del TFG  | 4           | 25,74 €              | 102,96 € |
|     |        |  |             | <b>Precio total:</b> | 893,06 € |

## 5.2 Capítulo 2. Obtención de las anomalías estructurales cerebrales presentes en los pacientes con autismo

| Nº  | Código | Descripción de las unidades de obra   | Rendimiento          | Precio  | Importe         |
|-----|--------|---|----------------------|---------|-----------------|
| 2.1 | UO21   | u Descarga de sujetos de la base de datos ABIDE utilizando el <i>software</i> Cyberduck.                                    |                      |         |                 |
|     | MAT6   | u Cyberduck   | 1                    | 0       | 0               |
|     | MO1    | h Estudiante de ingeniería biomédica  | 4                    | 9,27 €  | 37,08 €         |
|     |        |   | <b>Precio total:</b> |         | <b>37,08 €</b>  |
| Nº  | Código | Descripción de las unidades de obra   | Rendimiento          | Precio  | Importe         |
| 2.2 | UO22   | u Realización del análisis estadístico para identificar las diferencias anatómicas entre pacientes con autismo y controles. |                      |         |                 |
|     | MAT3   | u VirtualBox  | 1                    | 0       | 0               |
|     | MAT4   | u Sistema operativo Linux, Ubuntu 14.04   | 1                    | 0       | 0               |
|     | MAT5   | u FreeSurfer 5.3  | 1                    | 0       | 0               |
|     | MO1    | h Estudiante de ingeniería biomédica  | 70                   | 9,27 €  | 648,90 €        |
|     | MO2    | h Dirección del TFG   | 10                   | 25,74 € | 257,40 €        |
|     |        |   | <b>Precio total:</b> |         | <b>906,30 €</b> |

## 5.3 Capítulo3. Realización de la memoria

| Nº  | Código | Descripción de las unidades de obra  | Rendimiento             | Precio   | Importe          |
|-----|--------|--------------------------------------|-------------------------|----------|------------------|
| 3.1 | UO31   | u Redacción de la memoria            |                         |          |                  |
|     | MAT1   | u Matlab (licencia UPV)              | 1                       | 0        | 0                |
|     | MAT2   | u Microsoft Office 2013              | 1<br>6/48(amortización) | 136,99 € | 17,12 €          |
|     | MO1    | h Estudiante de ingeniería biomédica | 124                     | 9,27 €   | 1.149,48 €       |
|     | MO2    | h Dirección del TFG                  | 20                      | 25,74 €  | 514,80 €         |
|     |        |                                      | <b>Precio total:</b>    |          | <b>1.681,4 €</b> |
| Nº  | Código | Descripción de las unidades de obra  | Rendimiento             | Precio   | Importe          |
| 3.2 | UO32   | u Preparación de la defensa          |                         |          |                  |
|     | MO1    | h Estudiante de ingeniería biomédica | 20                      | 9,27 €   | 185,40 €         |
|     | MO2    | h Dirección del TFG                  | 4                       | 25,74 €  | 102,96 €         |
|     |        |                                      | <b>Precio total:</b>    |          | <b>288,36 €</b>  |

## 6. PRESUPUESTOS PARCIALES

| Nº   | Código | Descripción de las unidades de obra   | Medición | Precio    | Importe           |
|--|--------|---|----------|-----------|-------------------|
| 1.1  | UO11   | u Reunión para determinar el objetivo del trabajo y detallar la planificación   | 1        | 70,02 €   | 70,02 €           |
| 1.2  | UO12   | u Búsqueda bibliográfica de los resultados obtenidos por otros autores y la metodología empleada                            | 1        | 893,06 €  | 893,06 €          |
| <b>Total presupuesto parcial Capítulo 1:</b> |        |   |          |           | <b>963,08 €</b>   |
| 2.1  | UO21   | u Descarga de sujetos de la base de datos ABIDE utilizando el <i>software</i> Cyberduck                                     | 1        | 37,08 €   | 37,08 €           |
| 2.2  | UO22   | u Realización del análisis estadístico para identificar las diferencias anatómicas entre pacientes con autismo y controles. | 1        | 906,30 €  | 906,30 €          |
| <b>Total presupuesto parcial Capítulo 2:</b> |        |   |          |           | <b>943,38 €</b>   |
| 3.1  | UO31   | u Redacción de la memoria   | 1        | 1.681,4 € | 1.681,4 €         |
| 3.2  | UO32   | u Preparación de la defensa   | 1        | 288,36 €  | 288,36 €          |
| <b>Total presupuesto parcial Capítulo 3:</b> |        |   |          |           | <b>1.969,76 €</b> |

## 7. PRESUPUESTOS DE EJECUCIÓN MATERIAL Y POR CONTRATA

| Capítulo   | Importe           |
|--|-------------------|
| Capítulo1. Planteamiento de la idea del proyecto, planificación del flujo de trabajo y estado del arte | 963,08 €          |
| Capítulo 2. Obtención de las anomalías cerebrales presentes en los pacientes con autismo               | 943,38 €          |
| Capítulo3. Realización de la memoria   | 1.969,76 €        |
| <hr/>  |                   |
| <b>Presupuesto de ejecución material:</b>  | <b>3.876,22 €</b> |
| Gastos generales (13%)   | 503,91 €          |
| Beneficio industrial (6%)  | 232,57 €          |
| <hr/>  |                   |
| Total:   | 4612,7 €          |
| IVA (21%)  | 968,67 €          |
| <hr/>  |                   |
| <b>Presupuesto ejecución por contrata:</b>   | <b>5.581,37 €</b> |

