

T.M
(043) 53
D 338
2023

TESIS DE MAESTRÍA EN CIENCIAS FÍSICAS

**DESCRIPCIÓN PROBABILÍSTICA DE SEÑALES
OBTENIDAS EN RESONANCIAS MAGNÉTICAS
FUNCIONALES**

Lucas Díaz Celauro
Maestrando

Inés Samengo
Directora

Miembros del Jurado
Rodrigo Echeveste (Universidad Nacional del Litoral)
Damián G. Hernández (Instituto Balseiro)
Germán Mato (Instituto Balseiro)

1 de Diciembre de 2023

Departamento de Física Médica – Centro Atómico Bariloche

Instituto Balseiro
Universidad Nacional de Cuyo
Comisión Nacional de Energía Atómica
Argentina

(Biblioteca Leo Falicov CAB-IB)

Inventario 24881
22/05/2024
Biblioteca Leo Falicov

A Lucas, Lucas, Tadeo, Gastón, Pablo
A Rocío, Lean, Juan, Nico y Marco

Índice de contenidos

Índice de contenidos	v
Resumen	vii
Abstract	ix
1. Motivación	1
2. Métodos	3
2.1. Imágenes por resonancias magnéticas nucleares	3
2.2. Adquisición de los datos	4
2.3. Compresión del espacio de parámetros	5
2.4. Segmentación	6
2.5. Información de Fisher	9
3. Trabajo previo	11
3.1. Normalización de los datos	11
3.2. Análisis por región cortical	13
3.3. Cálculo de la información de Fisher	16
3.4. Construcción de un modelo reducido	19
4. Análisis preliminar de las señales de resonancias magnéticas funcionales	25
4.1. Media y desviación estándar de las series temporales	25
4.2. Transformada de Fourier de las señales temporales	26
4.3. Autocorrelación en las series temporales	30
4.4. Correlaciones	35
5. Información de Fisher en resonancias magnéticas funcionales	39
5.1. Conectividad funcional poblacional	39
5.2. Análisis por región de la conectividad	41
5.3. Información de Fisher en conectividad funcional	45

6. Conclusiones	51
A. Derivación de la información de Fisher para una distribución Gaussiana	55
B.	59
B.1. Desvío estándar de las señales temporales	59
B.2. Frecuencia máxima de la transformada de Fourier de las señales temporales	60
B.3. Autocorrelación característica de las señales temporales	61
B.4. Regiones ordenadas para el capítulo 5.1	62
Bibliografía	63
Publicaciones asociadas	67
Presentaciones en congresos	69
Agradecimientos	71

Resumen

La resonancia magnética funcional es una técnica para determinar qué áreas del cerebro están involucradas en tareas cognitivas específicas, midiendo el nivel de oxigenación de la sangre en el cerebro. La alta dimensionalidad del espacio de imágenes funcionales hace virtualmente imposible un muestreo exhaustivo que permita definir el carácter normal o anormal de los datos medidos, salvo anomalías manifiestas. Esta investigación aborda este problema para el caso particular de estimar correlaciones poblacionales y funcionales. En contraste con enfoques convencionales de reducción de dimensionalidad, se implementó un método innovador basado en la matriz de información de Fisher, preservando direcciones asociadas a autovalores grandes o pequeños.

En el primer segmento, se abordaron datos neuroanatómicos, con el objetivo de determinar los parámetros relevantes para evaluar la normalidad de una muestra individual. El resultado reveló que el método propuesto justifica la construcción de un modelo reducido con un único parámetro por región.

En el segundo segmento se analizaron las imágenes funcionales. En primer lugar, se caracterizaron parámetros distintivos de las señales temporales, así como su reproducibilidad intra- e inter-sujeto. Varias regiones cerebelares, límbicas, y asociadas al lenguaje mostraron comportamientos interesantes.

En segundo lugar, el análisis de la conectividad funcional utilizando la matriz de información de Fisher evidenció una marcada correlación inversa entre el logaritmo de la variabilidad poblacional en la dirección de cada autovector y el logaritmo del autovalor correspondiente. El autovector correspondiente al máximo autovalor modula las conexiones ipsilaterales entre regiones frontales y temporales, sugiriendo que variaciones en esta dirección pueden estar asociadas a patologías, como ocurre en epilepsias frontales y temporales. El autovector de mínimo autovalor resulta complementario al de máximo autovalor, complementariedad que se observa también entre otros autovectores asociados a autovalores grandes y pequeños.

El análisis aquí realizado muestra una conclusión novedosa respecto a análisis anteriores. Cuando la matriz de covarianza de un sujeto específico difiere de la del promedio poblacional, puede hacerlo en una dirección alineada con autovectores de la matriz de Fisher con autovalores grandes o pequeños. El primer caso se asocia con una anomalía poco frecuente en la población sana, lo cual puede servir de advertencia,

mientras el segundo caso debe interpretarse como normal, dando una caracterización de la individualidad en fluctuaciones de la población sana.

Palabras clave: INFORMACIÓN DE FISHER, IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR, ESPACIO DE PARÁMETROS

Abstract

Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) is a technique used to determine which areas of the brain are involved in specific cognitive tasks by measuring the blood oxygenation level in the brain. The high dimensionality of the fMRI image space makes an exhaustive sampling of the space virtually impossible, making it difficult to determine the normal or abnormal nature of the measured data, except for manifest anomalies. This research addresses this issue for the particular case of estimating population and functional correlations. In contrast to conventional dimensionality reduction approaches, an innovative method based on the Fisher information matrix was implemented, preserving directions associated with large or small eigenvalues.

In the first segment, neuroanatomical data were addressed with the aim of determining relevant parameters to assess the normality of an individual sample. The result revealed that the proposed method justifies constructing a reduced model with a single parameter per region.

In the second segment, the functional images were analysed. First, certain distinctive parameters of the temporal signals were characterised, as well as their intra- and inter-subject reproducibility. Several cerebellar, limbic and language-related areas revealed interesting behaviours.

Secondly, in the analysis of functional connectivity using the Fisher information matrix, a clear inverse correlation was observed between the logarithm of the population variability in the direction of each eigenvector and the logarithm of the corresponding eigenvalue. The eigenvector corresponding to the maximal eigenvalue modulates the connectivity between ipsilateral frontal and temporal regions, suggesting that variations along this direction could indicate pathologies, as observed in frontal and temporal epilepsies. The eigenvector corresponding to the minimum eigenvalue was found to be complementary to the one corresponding to the maximum eigenvalue, a complementarity observed among other eigenvectors of maximum and minimum eigenvalues.

The analysis conducted here provides a novel conclusion compared to previous analyses. When the covariance matrix of a specific subject differs from the population average, it can do so in a direction aligned with eigenvectors of the Fisher matrix with large or small eigenvalues. The former case would indicate a rare anomaly in the healthy population, which should act as a warning, while the latter case should

be interpreted as normal, providing a characterization of individuality in fluctuations within the healthy population.

Keywords: FISHER INFORMATION, MAGNETIC RESONANCE IMAGING, PARAMETER SPACE

Capítulo 1

Motivación

“Life’s most persistent and urgent question is, “What are you doing for others?””

— Martin Luther King Jr, 1963

Toda motivación surge de la innata curiosidad humana por comprender el mundo a su alrededor, y como no hay sistema más intrigante y fundamental que nuestro propio cerebro, la motivación para este trabajo surge de él. En el marco contemporáneo de concebir el cerebro como una vasta red neuronal, surge un interés significativo en explorar la conectividad de esta red mediante diversas técnicas de imágenes, tanto invasivas como no invasivas, y con variados enfoques de análisis de datos. Entre estas técnicas, que incluyen electroencefalogramas (EEG), tomografías (CT) o electrodos intracraneales, la resonancia magnética nuclear (RMN) destaca por su alta resolución espacial. Al ajustar los protocolos de un resonador, es posible obtener imágenes de resonancia magnética funcional (RMF), que revelan la actividad metabólica en cada vóxel cerebral.

La resonancia magnética funcional es una técnica para determinar qué áreas del cerebro están involucradas en tareas cognitivas específicas, como por ejemplo funciones de lenguaje, memoria, atención, etc. La técnica consiste en que la intensidad de la señal depende del nivel de oxigenación de la sangre en el cerebro, un fenómeno conocido como la respuesta de oxigenación funcional (BOLD, por sus siglas en inglés).[1]

El espacio de las imágenes por RMF es un espacio de alta dimensión, en el que cada punto representa una combinación lineal de las señales de oxigenación de la sangre en el cerebro. La tarea de extraer información de este espacio es compleja, ya que la información está dispersa en un espacio de alta dimensión, e incluso la información está codificada en una forma no trivial. Por lo tanto, resulta imposible muestrear exhaustivamente el espacio de las imágenes. En resumen, cada nueva imagen de RMF es un conjunto de señales nunca antes medida. Es por estas razones que la determinación del carácter normal o anormal de los datos medidos, salvo anomalías manifiestas, es una

tarea muy difícil.

Aunque la RMF es una técnica relativamente reciente, existen numerosos métodos ad-hoc para analizar la conectividad funcional del cerebro, como el análisis de componentes principales (PCA) o el análisis de componentes independientes (ICA), que, sin embargo, no aprovechan completamente la información presente en las imágenes y operan sobre parámetros estadísticos. El objetivo de esta tesis es desarrollar una técnica innovadora para analizar la variabilidad poblacional de la conectividad funcional a partir de las imágenes de RMF. Nos inspiramos en el trabajo de Machta et al.[2], que relaciona la matriz de información de Fisher y sus autovalores y autovectores con los parámetros de un modelo probabilístico simplificado de los datos medidos, preservando la información de manera óptima.

Las preguntas fundamentales que guían esta investigación incluyen: Las señales de actividad metabólica, ¿exhiben parámetros consistentes entre sujetos? ¿Cuáles son las características distintivas de estas señales? ¿Es posible identificar las conexiones funcionales entre áreas cerebrales que varían de sujeto a sujeto, y también aquellas que son homogéneas en toda la población sana? ¿Existen subredes identificables en el cerebro que permitan interpretaciones específicas? Obtener respuestas a estos interrogantes, apoyándonos en la teoría de la información, nos posiciona en un terreno sólido para afirmar que, dentro del vasto espacio de parámetros de la RMF, no se ven eclipsadas las características cerebrales esenciales por fenómenos de muestreo o ruido estadístico, ofreciendo así una contribución significativa al entendimiento de nuestro órgano más intrigante.

Capítulo 2

Métodos

“Mientras el cerebro sea un misterio, el universo continuará siendo un misterio”

— Santiago Ramón y Cajal, 1920

2.1. Imágenes por resonancias magnéticas nucleares

La resonancia magnética nuclear (RMN) utiliza campos magnéticos y ondas de radiofrecuencia para producir imágenes de los tejidos del cuerpo humano. Las RMN proveen un mapa espacial de los núcleos de hidrógeno (agua y lípidos) en diferentes tejidos del cuerpo. La intensidad de la imagen depende del número de protones en cualquier punto espacial, así como de las propiedades físicas del tejido como la viscosidad, la rigidez y el contenido de proteína.

Las RMN son una técnica no invasiva, lo que significa que no requieren la introducción de ningún tipo de agente de contraste intravenoso o intracerebral. La técnica es segura y no causa efectos secundarios. Las principales ventajas frente a otras técnicas de imagen médica son la ausencia de radiación ionizante, que las imágenes se pueden obtener en cualquier plano bidimensional o tridimensional, un excelente contraste con el tejido blando y una resolución del orden de 1 mm o menos. En contraste, las desventajas son que las imágenes son más lentas que otras técnicas como la tomografía computarizada (CT) y el ultrasonido, además del mayor costo de las RMN. Otro obstáculo que presentan es la exclusión de pacientes con implantes metálicos, como marcapasos, prótesis de cadera o pacientes con claustrofobia.

Además de información anatómica, las RMN pueden ser utilizadas para obtener información de la circulación de sangre (angiografía), de la actividad metabólica (resonancias magnéticas funcionales) y de la composición química de los tejidos (espectros-

copía nuclear magnética).[3]

Resonancia magnética nuclear funcional

Cuando la activación neuronal ocurre en la materia gris del cerebro el flujo local de sangre en los capilares aumenta y por lo tanto aumenta el nivel de oxigenación de la sangre, correspondiendo a una disminución en la concentración de desoxihemoglobina. La desoxihemoglobina posee una susceptibilidad magnética que la hace más paramagnética que el tejido cerebral, y por lo tanto los gradientes magnéticos locales entre la sangre en los capilares y el tejido cerebral decrecen. Esto se traduce en que la señal de RMN de la sangre en los capilares aumenta. Como resultado, la señal aumenta en las regiones cerebrales asociadas a una mayor activación neuronal. La técnica de resonancia magnética funcional (RMF) utiliza esta propiedad para detectar la actividad neuronal en el cerebro.[4]

La señal de RMF se trata de señales temporales por voxel activo, con lo cual la cantidad de información que se puede obtener es igual al número de vóxeles activos por el espacio de señales temporales.

2.2. Adquisición de los datos

Trabajamos con datos de RMN de una tesis de maestría anterior[5, 6]. Los datos provienen de la adquisición de imágenes de resonancia magnética a una población conformada por individuos adultos de ambos sexos, sin antecedentes de enfermedades neurológicas o psiquiátricas. Los individuos eran residentes en San Carlos de Bariloche, Florencio Varela (Buenos Aires), y zonas de influencia. En total entre ambas locaciones se consiguieron datos de 193 participantes voluntarios.

La adquisición de las imágenes fue a través de 2 resonadores. Para la muestra de Florencio Varela (Buenos Aires) se usó el resonador Philips Achieva de 3 T del hospital El Cruce. Para los participantes de San Carlos de Bariloche se tomaron las imágenes con el equipo SIGNA PET/MR de 3 T de GE Healthcare del Centro de Radioterapia y Medicina Nuclear de Bariloche. Cada resonancia completa duraba 30 minutos, durante los cuales el participante debe encontrarse en reposo y despierto. Cada muestra provee 3 tipos de imágenes: una anatómica volumétrica, una de difusión y una funcional de 250 volúmenes.[5] Se utilizaron en este trabajo los datos de las imágenes anatómicas volumétricas, que son imágenes pesadas por T1, y las imágenes funcionales, que proveen de señal BOLD por vóxel de resolución $3.75 \times 3.75 \times 4 \text{ mm}^3$.

2.3. Compresión del espacio de parámetros

Es importante buscar un subespacio de menor dimensión que el original para representar los datos, dado que eso influye en las características del espacio original que puede reflejar el subespacio elegido. Normalmente, la reducción de la dimensión se realiza con criterios ad-hoc, como utilizar un análisis de componentes principales (PCA), o trabajando solo con los espesores o los volúmenes del espacio original. Si bien son métodos que proveen resultados útiles y están ampliamente utilizados, se ignora si es óptima en cuanto a información preservada entre el espacio y el subespacio de los datos. En este trabajo, buscamos desarrollar una estrategia que tenga en cuenta esto último y permita una justificación del método desde la teoría de la información.

Muchos son los ejemplos en física estadística en los que una descripción microscópica de un sistema puede transformarse en macroscópica, con una colosal disminución del número de parámetros del modelo, y prácticamente sin perder información relevante. En esta sección, describiremos una metodología para realizar la reducción basada en geometría de la información. El método fue introducido por Machta et al. en el año 2013[2], y será la base para construir una descripción simplificada de la distribución de probabilidad conjunta que rige la estadística de las propiedades anatómicas y funcionales del cerebro en la población normal.

En el susodicho trabajo se analizan los modelos de Ising y de difusión. En ambos casos se simula el sistema microscópico y se calcula la matriz de información de Fisher. Luego, se realiza un análisis de sus autovalores y la evolución de los mismos al pasar a una descripción macroscópica de los modelos[7, 8]. El resultado de tal análisis es que algunos de los autovalores mayores se mantienen en el orden de magnitud, mientras los menores disminuyen hasta ser despreciables frente a los mayores. En la figura 2.1 se observa la evolución de los autovalores de la matriz de información de Fisher en un límite macroscópico para el modelo de Ising. Esto se puede interpretar como que la información de los parámetros microscópicos converge en las direcciones de los autovectores correspondientes a los autovalores mayores para dar una descripción de los parámetros macroscópicos típicos, mientras los demás son poco relevantes para describir al sistema. Esto quiere decir, cuando el espacio de parámetros tiene dimensión alta, en el límite macroscópico es posible descartar la mayor parte de las dimensiones para quedar con algunos pocos parámetros, dados por los autovectores de la matriz de información de Fisher correspondientes a los mayores autovalores, que son los más significativos, para dar origen a un subespacio de menor dimensión donde las proyecciones sobre estos autovectores son los parámetros equivalentes del sistema en la descripción macroscópica.

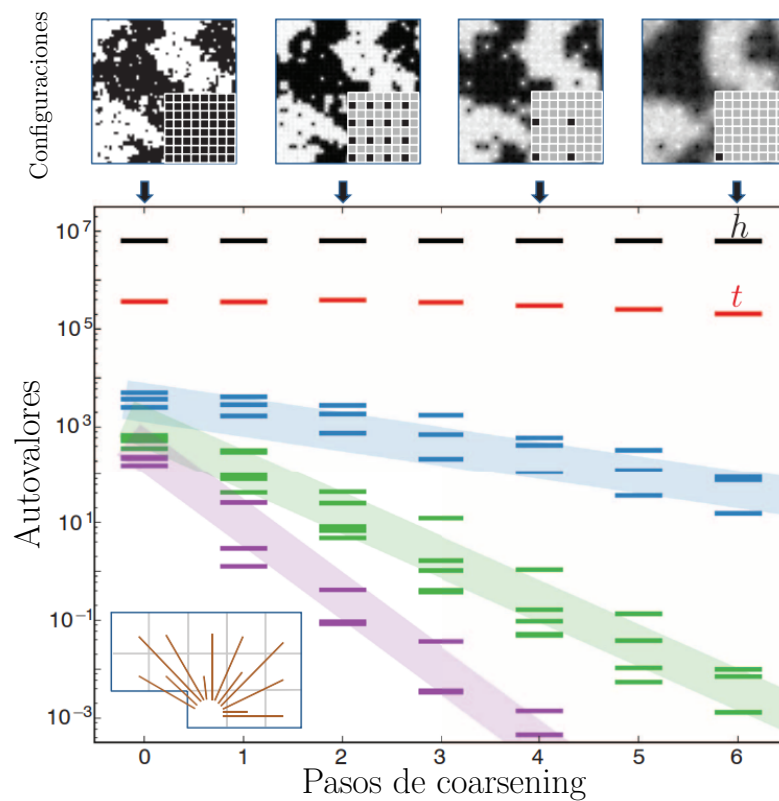


Figura 2.1: Evolución de los autovalores en el modelo de Ising al hacer coarsening del modelo. Algunos autovalores emergen a mayores órdenes que los demás. Imagen extraída del trabajo de Machta et al.[2]

2.4. Segmentación

Para llevar a cabo el análisis anatómico de las imágenes es esencial realizar la segmentación de los tejidos cerebrales en la corteza. Esto implica la identificación de las diversas estructuras cerebrales a partir de las imágenes obtenidas. Es importante destacar que la segmentación se aborda de manera distinta según si se trata de un análisis anatómico directo de los resultados o si se enfoca en las resonancias magnéticas funcionales.

Segmentación de imágenes anatómicas (T1)

Para la primera tarea, se emplean métodos de segmentación automática a través de la herramienta gratuita FreeSurfer. El proceso, que va desde la imagen inicial hasta la obtención de medidas de volumen, área y espesor para cada estructura cerebral, se encuentra detallado en el diagrama de la figura 2.2.

En este trabajo la parcelación de las regiones cerebrales en estructuras anatómicas fue realizada mediante el atlas Desikan-Killiany[15], que segmenta la corteza cerebral en 68 regiones anatómicas. Este atlas se ha construido a partir de imágenes de RMN de 152 sujetos sanos, utilizando FreeSurfer[16]. Proporciona medidas de volumen, área

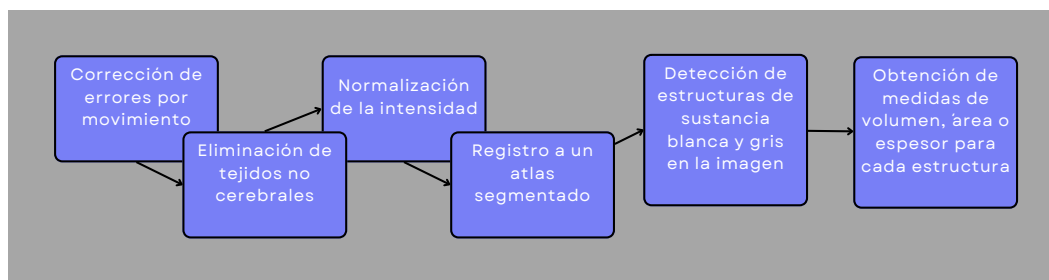


Figura 2.2: Diagrama de flujo de la segmentación con FreeSurfer. Esto consiste en corregir errores por movimiento[9], eliminar tejidos no cerebrales[10], normalizar la intensidad[11], hacer un registro a un atlas segmentado[12–14], detectar estructuras de sustancia blanca y gris en la imagen, y tomar medidas de volumen, área o espesor para cada una de ellas.[5, 15]

y espesor para ambos hemisferios cerebrales, abarcando 34 regiones anatómicas por hemisferio. Además, FreeSurfer permite obtener el volumen de materia blanca y de estructuras subcorticales. En la figura 2.3, se pueden identificar las regiones anatómicas presentes en el atlas Desikan-Killiany.

Segmentación de imágenes funcionales

Por otro lado, para la segmentación necesaria para la ubicación anatómica de las resonancias magnéticas funcionales, se recurre al atlas AAL (Automated Anatomical Labeling)[17]. Este atlas se encuentra integrado en el toolbox DPABI[18], utilizado para procesar los datos de RMF. Diseñado específicamente para imágenes de RMF, el atlas AAL representa una parcelación anatómica de las imágenes de volumen T1 que están normalizadas espacialmente para un sujeto en particular del Instituto Neurológico de Montreal (MNI)[19]. Define 45 regiones de interés en cada hemisferio cortical, junto con 26 regiones adicionales en la fosa posterior, lo que totaliza 116 regiones de interés. Al utilizar este método de parcelación, se proponen tres enfoques para etiquetar en estudios funcionales: (1) etiquetado basado en un conjunto de coordenadas específicas, (2) determinación del porcentaje de vóxeles que pertenecen a cada región de interés anatómica en una esfera centrada en un conjunto de coordenadas, y (3) cálculo del porcentaje de vóxeles que pertenecen a cada región de interés anatómica que se intersecta con un clúster activo.

Programa DPABI

Para llevar a cabo la segmentación y obtener las señales temporales de cada región, se empleó DPABI [18]. DPABI, un toolbox de GNU/GPL diseñado para el procesamiento de datos y el análisis de imágenes cerebrales (DPABI: Data Processing & Analysis of Brain Imaging), se ejecuta dentro del entorno MATLAB, en este caso, MATLAB R2018b para Ubuntu 22.04 durante la realización de esta tesis. Dentro de las múltiples

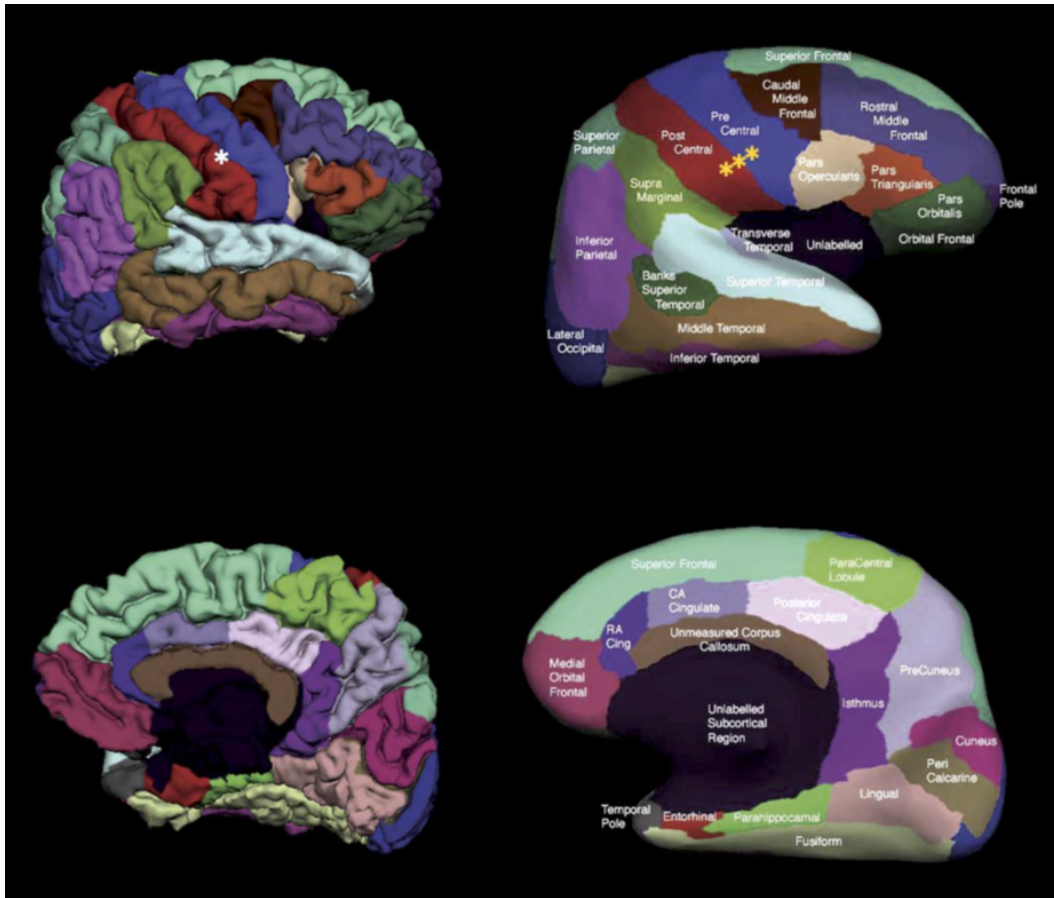


Figura 2.3: Representaciones pial (izq.) e inflada (der.) de las regiones de interés en un hemisferio. La fila superior es una vista lateral y la inferior una vista medial. El asterisco ilustra cómo el perímetro en la cisura de Rolando o central no es visible y se extiende en la representación inflada.

In	Región	In	Región	In	Región	In	Región
1	Precentral_L	30	Insula_R	59	Parietal_Sup_L	88	Temporal_Pole_Mid_R
2	Precentral_R	31	Cingulum_Ant_L	60	Parietal_Sup_R	89	Temporal_Inf_L
3	Frontal_Sup_L	32	Cingulum_Ant_R	61	Parietal_Inf_L	90	Temporal_Inf_R
4	Frontal_Sup_R	33	Cingulum_Mid_L	62	Parietal_Inf_R	91	Cerebelum_Crus1_L
5	Frontal_Sup_Orb_L	34	Cingulum_Mid_R	63	SupraMarginal_L	92	Cerebelum_Crus1_R
6	Frontal_Sup_Orb_R	35	Cingulum_Post_L	64	SupraMarginal_R	93	Cerebelum_Crus2_L
7	Frontal_Mid_L	36	Cingulum_Post_R	65	Angular_L	94	Cerebelum_Crus2_R
8	Frontal_Mid_R	37	Hippocampus_L	66	Angular_R	95	Cerebelum_3_L
9	Frontal_Mid_Orb_L	38	Hippocampus_R	67	Precuneus_L	96	Cerebelum_3_R
10	Frontal_Mid_Orb_R	39	ParaHippocampal_L	68	Precuneus_R	97	Cerebelum_4.5_L
11	Frontal_Inf_Orb_L	40	ParaHippocampal_R	69	Paracentral_Lobule_L	98	Cerebelum_4.5_R
12	Frontal_Inf_Orb_R	41	Amygdala_L	70	Paracentral_Lobule_R	99	Cerebelum_6_L
13	Frontal_Inf_Tri_L	42	Amygdala_R	71	Caudate_L	100	Cerebelum_6_R
14	Frontal_Inf_Tri_R	43	Calcarine_L	72	Caudate_R	101	Cerebelum_7b_L
15	Frontal_Inf_Orb_L	44	Calcarine_R	73	Putamen_L	102	Cerebelum_7b_R
16	Frontal_Inf_Orb_R	45	Cuneus_L	74	Putamen_R	103	Cerebelum_8_L
17	Rolandic_Oper_L	46	Cuneus_R	75	Pallidum_L	104	Cerebelum_8_R
18	Rolandic_Oper_R	47	Lingual_L	76	Pallidum_R	105	Cerebelum_9_L
19	Supp_Motor_Area_L	48	Lingual_R	77	Thalamus_L	106	Cerebelum_9_R
20	Supp_Motor_Area_R	49	Occipital_Sup_L	78	Thalamus_R	107	Cerebelum_10_L
21	Olfactory_L	50	Occipital_Sup_R	79	Heschl_L	108	Cerebelum_10_R
22	Olfactory_R	51	Occipital_Mid_L	80	Heschl_R	109	Vermis_1.2
23	Frontal_Sup_Medial_L	52	Occipital_Mid_R	81	Temporal_Sup_L	110	Vermis_3
24	Frontal_Sup_Medial_R	53	Occipital_Inf_L	82	Temporal_Sup_R	111	Vermis_4.5
25	Frontal_Med_Orb_L	54	Occipital_Inf_R	83	Temporal_Pole_Sup_L	112	Vermis_6
26	Frontal_Med_Orb_R	55	Fusiform_L	84	Temporal_Pole_Sup_R	113	Vermis_7
27	Rectus_L	56	Fusiform_R	85	Temporal_Mid_L	114	Vermis_8
28	Rectus_R	57	Postcentral_L	86	Temporal_Mid_R	115	Vermis_9
29	Insula_L	58	Postcentral_R	87	Temporal_Pole_Mid_L	116	Vermis_10

Tabla 2.1: Nombre de las regiones para el atlas AAL, con su correspondiente índice (In).

opciones proporcionadas por DPABI, se optó por utilizar DPARSF 5.4, específicamen-

te la versión DPARSF Advanced Edition. El conjunto de configuraciones utilizado se detalla en la figura 2.4.

Una vez que el toolbox ha sido ejecutado, se obtienen el promedio de todas las series temporales obtenidas de los vóxeles que pertenecen a una misma región del atlas AAL. Se eliminaron los primeros 10 puntos temporales con el propósito de mitigar los efectos de ruido asociados al inicio de la medición. Este enfoque contribuye a mejorar la calidad de las señales temporales, asegurando una base más estable para el análisis subsiguiente.

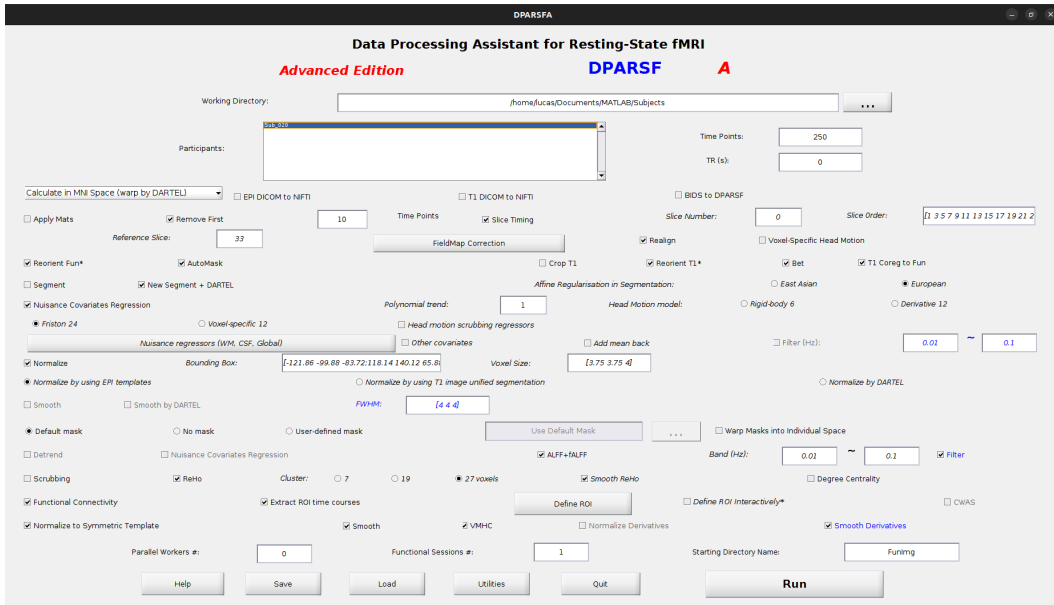


Figura 2.4: Ventana de ejemplo de DPARSF 5.4, Advanced Edition. Las opciones mostradas son las mismas utilizadas para obtener las series temporales para esta tesis.

2.5. Información de Fisher

La información de Fisher $J(\vartheta)$ asociada a una distribución de probabilidad $p(x|\vartheta)$ es la varianza del puntaje. El puntaje de una variable aleatoria X muestreada con probabilidad $p(x|\vartheta)$ es una nueva variable aleatoria V que se obtiene de transformar X con la función

$$V = \frac{\partial}{\partial \vartheta} \ln[p(x|\vartheta)]. \quad (2.1)$$

Por lo tanto, la ecuación para la información de Fisher es[20]

$$J(\vartheta) = \langle V^2 \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} p(x|\vartheta) \left[\frac{\partial}{\partial \vartheta} \ln p(x|\vartheta) \right]^2 dx. \quad (2.2)$$

Algunas propiedades importantes de la información de Fisher son que es una cantidad siempre no negativa y acota inferiormente el error cuadrático medio de cualquier

estimador con la denominada “cota de Cramer-Rao”

$$\left\langle \left(\hat{\vartheta}(x) - \vartheta \right)^2 \right\rangle \geq \frac{1}{J(\vartheta)}, \quad (2.3)$$

donde $\hat{\vartheta}(x)$ es el estimador de ϑ para la observación x . La cota de Cramer-Rao[21, 22] estipula que las variaciones alrededor del valor del verdadero parámetro ϑ no pueden ser demasiado chicas. Es decir, no es posible estimar con tanta precisión como se quiera. La cota es inversamente proporcional a la información de Fisher, y por lo tanto, depende de la distribución de probabilidad subyacente. Si resulta que $p(x|\vartheta)$ cambia marcadamente su forma cuando cambia en ϑ , entonces la información de Fisher, que es una medida de cuánto cambia $\ln p(x|\vartheta)$ con ϑ , es grande, y la cota resulta pequeña. En cambio, si $p(x|\vartheta)$ permanece relativamente invariante al cambiar el parámetro ϑ , cualquier intento de estimar ϑ a partir de X es necesariamente insuficiente en promedio.

Cuando se tienen N parámetros, ϑ es un vector de N componentes, y la información de Fisher es una matriz $N \times N$ definida positiva que se puede escribir como

$$[J(\vartheta)]_{ij} = \int_{-\infty}^{\infty} p(x|\vartheta) \left[\frac{\partial}{\partial \vartheta_i} \ln p(x|\vartheta) \right] \left[\frac{\partial}{\partial \vartheta_j} \ln p(x|\vartheta) \right] dx. \quad (2.4)$$

Bajo ciertas condiciones de regularidad, la forma matricial de la información de Fisher se puede calcular como

$$[J(\vartheta)]_{ij} = - \int_{-\infty}^{\infty} p(x|\vartheta) \left[\frac{\partial^2}{\partial \vartheta_i \partial \vartheta_j} \ln p(x|\vartheta) \right] dx = - \left\langle \frac{\partial^2}{\partial \vartheta_i \partial \vartheta_j} \ln p(x|\vartheta) \right\rangle. \quad (2.5)$$

Capítulo 3

Trabajo previo

“Comme l’on dit, il est bien facile et mesme necessaire de voir plus loin que nos devanciers, lorsque nous sommes montez sur leurs épaules”

— Marin Mersenne, 1634

En este capítulo se presentan los resultados del análisis de las imágenes anatómicas pesadas por T1. Parte de estos resultados fueron presentados previamente en la tesis de licenciatura. Sin embargo, en los meses posteriores, se rehicieron cálculos y figuras, culminando en la escritura de un artículo corto que fue aceptado en un proceeding de un congreso[23].

3.1. Normalización de los datos

Para poder comparar los datos de las diferentes regiones, es necesario normalizarlos. Esto lo hacemos tomando logaritmo natural de los datos, y luego restando la media poblacional y dividiendo por la desviación estándar poblacional σ_V , σ_A y σ_E para el volumen, área y espesor respectivamente. Hacemos esto para cada región analizada. En la figura 3.1 se muestra un ejemplo de los datos antes de normalizar, y en la figura 3.2 se muestra el mismo ejemplo después de normalizar. El ejemplo se trata del área de la región inferior parietal del hemisferio derecho.

La hipótesis para la distribución de probabilidad de estos datos normalizados es que sea una distribución Gaussiana multivariada. Esto se puede ver en la figura 3.2. Al normalizar los datos previamente, se espera una media de cero y varianza uno para cada variable.

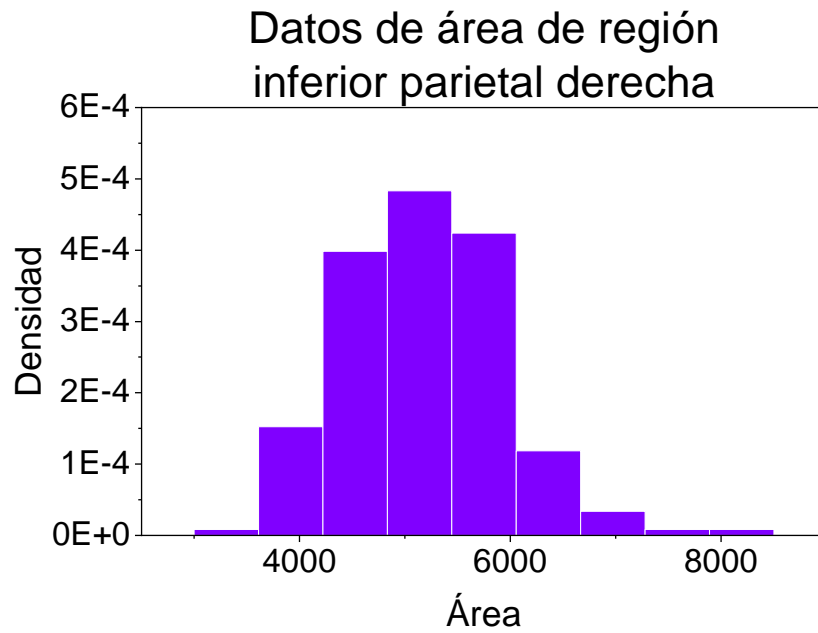


Figura 3.1: Datos de área de la región inferior parietal del hemisferio derecho. Los datos no están normalizados y se observa asimetría en la distribución de los datos.

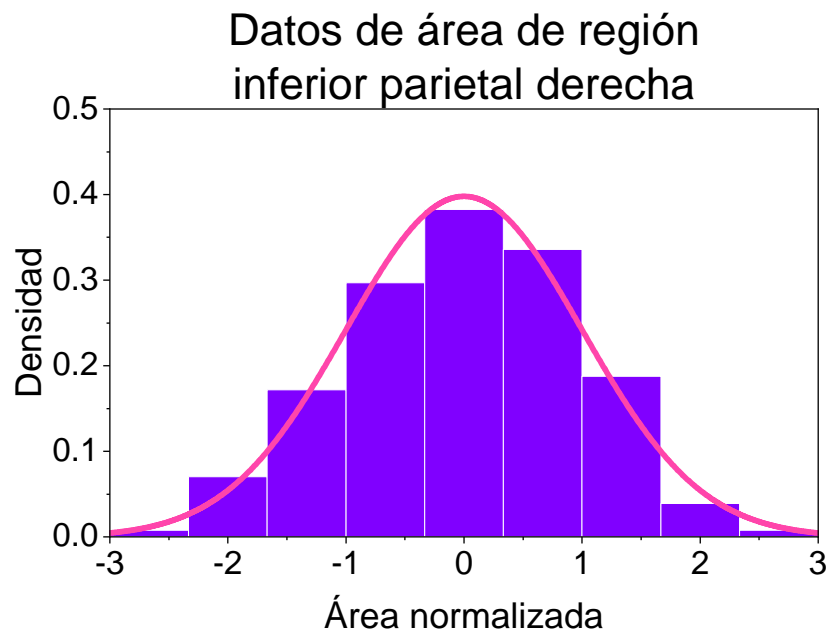


Figura 3.2: Datos de área de la región inferior parietal del hemisferio derecho. Los datos son el logaritmo de los originales, están normalizados y manifiestan un buen ajuste a una distribución normal.

3.2. Análisis por región cortical

Si bien los datos tienen dimensión producto de 62 regiones y 3 parámetros, separamos el análisis a los 3 parámetros de cada región, esperando poder realizar un análisis más simple que permita disminuir el número de parámetros necesarios.

Cada sujeto está asociado a una colección de 62 vectores tridimensionales \vec{x}^i , donde el índice superior i representa una región cortical del atlas de Desikan-Killiany, con $i \in \{1, 2, \dots, 62\}$. Las tres componentes del vector \vec{x}^i son el logaritmo del volumen V , el logaritmo del área A y el logaritmo del espesor E de la región i . Al emplear una representación logarítmica, nos aseguramos que (a) cada componente puede tomar valores positivos y negativos, implicando que (b) los valores obtenidos pueden ser descritos por una distribución Gaussiana multivariada, (c) las diferentes unidades asociadas a volumen, área y espesor afectan sólo como constantes aditivas, y (d) cerebros que difieren únicamente en un factor de escala global, como suele ser el caso entre sujetos masculinos y femeninos, están representados por vectores relacionados sólo por una constante aditiva. Los vectores \vec{x}^i correspondiente a la i -ésima región para distintos sujetos están estandarizados poblacionalmente para tener media cero y varianza uno.

El vector resultante \vec{x}^i se toma como muestra de la distribución Gaussiana multivariada mostrada en la ecuación 3.1:

$$p(\vec{x}^i | C^i) = \frac{1}{(2\pi)^{3/2} \sqrt{\det C^i}} \exp \left[-\frac{1}{2} (\vec{x}^i)^t (C^i)^{-1} \vec{x}^i \right], \quad (3.1)$$

donde C^i es la matriz de correlaciones, de manera que $C_{k\ell}^i$ representa la tendencia de x_k^i a variar con x_ℓ^i , y el índice superior t representa transposición del vector. Los parámetros del modelo son los elementos de matriz C_{jk}^i . Como hay 62 regiones, y C^i es simétrica con elementos de la diagonal unitarios, el modelo tiene $62 \times 3 = 186$ parámetros. Nuestro objetivo es reducir este número estudiando la geometría del espacio de parámetros.

Para tener una primera impresión de cómo son las 62 matrices asociadas a cada región, calculamos los autovalores y autovectores de cada una de ellas (figura 3.3). Los autovalores describen la varianza de los datos a lo largo de las dimensiones de los autovectores. Siendo C^i una matriz de 3×3 , sus autovalores y autovectores representan a la matriz como un elipsoide cuyos ejes tienen la dirección de los autovectores y el largo de cada eje es proporcional a la raíz cuadrada del autovalor correspondiente.

Cada C^i tiene 3 autovalores positivos λ_1^i, λ_2^i y λ_3^i . Promediando estos autovalores sobre las regiones corticales, obtuvimos $\bar{\lambda}_1 = 1.95 \pm 0.09$, $\bar{\lambda}_2 = 1.03 \pm 0.08$ y $\bar{\lambda}_3 = 0.02 \pm 0.02$. Estos autovalores están ampliamente separados entre sí, dado que la distancia entre sus medias es mucho mayor al desvío estándar entre regiones (figura 3.3). Sus autovectores asociados también se agrupan a lo largo de 3 regiones bien definidas del espacio. Además, en todas las regiones λ_3^i es al menos 13 veces menor que λ_1^i y λ_2^i ,

implicando que todas las distribuciones Gaussianas pueden ser representadas por un elipsoide semejante a un disco (figura 3.4), con una de sus direcciones principales mucho menor que las otras dos. En otras palabras, los datos están casi confinados en un plano del espacio tridimensional.

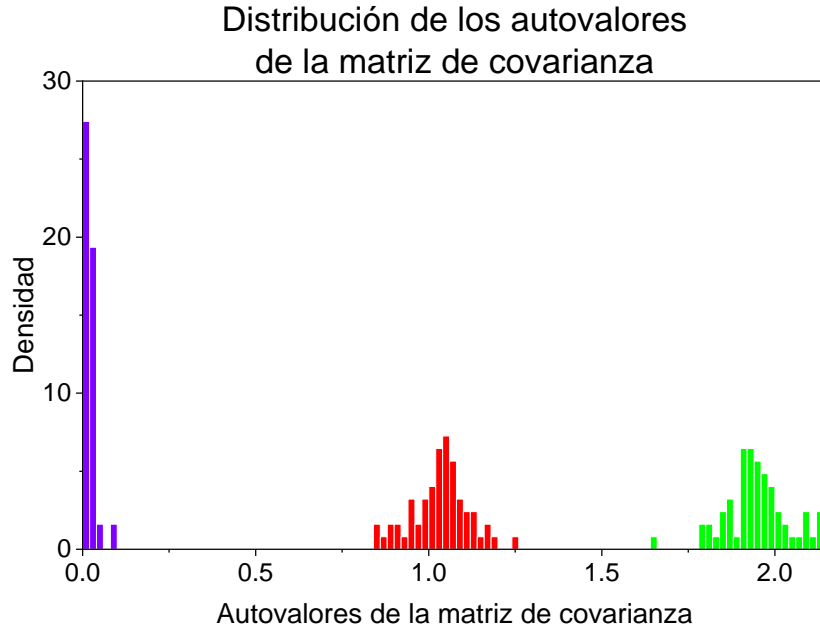


Figura 3.3: Distribución de los autovalores de la matriz de correlación para distintas regiones corticales. Un autovalor es mucho menor que los otros dos, lo que indica que el elipsoide que representa la distribución de los datos es similar a un disco.

La similitud de los 62 conjuntos de autovalores y autovectores entre distintas regiones, implica que cada una de las 62 matrices C^i se desvía tan sólo ligeramente del promedio $\langle C_i \rangle$ sobre regiones corticales. Para evaluar si tal es el caso, se definen la matriz promedio C^0 y la matriz desvío estándar S según sus componentes como:

$$C_{kl}^0 := \frac{1}{62} \sum_{i=1}^{62} C_{kl}^i \quad S_{kl} := \sqrt{\frac{1}{62} \sum_{i=1}^{62} (C_{kl}^i - C_{kl}^0)^2}.$$

Usando un estimador de maximum likelihood de C_{kl}^i , los valores experimentales dan

$$C^0 \pm S = \begin{pmatrix} 1 \pm 0 & 0.86 \pm 0.07 & 0.4 \pm 0.1 \\ 0.86 \pm 0.07 & 1 \pm 0 & 0.0 \pm 0.1 \\ 0.4 \pm 0.1 & 0.0 \pm 0.1 & 1 \pm 0 \end{pmatrix}, \quad (3.2)$$

donde la base fue elegida para que los índices 1, 2, 3 representen las variables normalizadas $\ln V$, $\ln A$, $\ln T$ respectivamente. La ecuación 3.2 implica que el volumen V está significativamente correlacionado tanto con el área A como con el espesor E , pero que A y E están casi descorrelacionadas.

La corteza cerebral tiene estructura aproximadamente laminar. Si su espesor fuera

estrictamente constante, en cada región, V sería estrictamente igual al producto $A \cdot E$, por lo que $\ln V = \ln A + \ln E$. En este caso, alcanzan dos parámetros (por ejemplo A y E) para predecir el valor del tercero (V). Sin embargo, el hecho de que el espesor no sea estrictamente constante hace que en general, V sea proporcional al producto $A \cdot E$, con una constante de proporcionalidad k que depende de la geometría de esa región en particular. La figura 3.5 muestra el promedio poblacional de $\ln V$ en función del promedio poblacional de $\ln A + \ln E$, para cada región. Se hace un ajuste lineal de $\ln V$ en función de $\ln A + \ln E$ suponiendo que sólo difieren en la ordenada al origen. El ajuste resulta muy bueno y da una ordenada al origen de 0.107 ± 0.009 . Esto implica que el volumen de la corteza cerebral vale $V = kAE$ con $k = 1.11 \pm 0.01$.

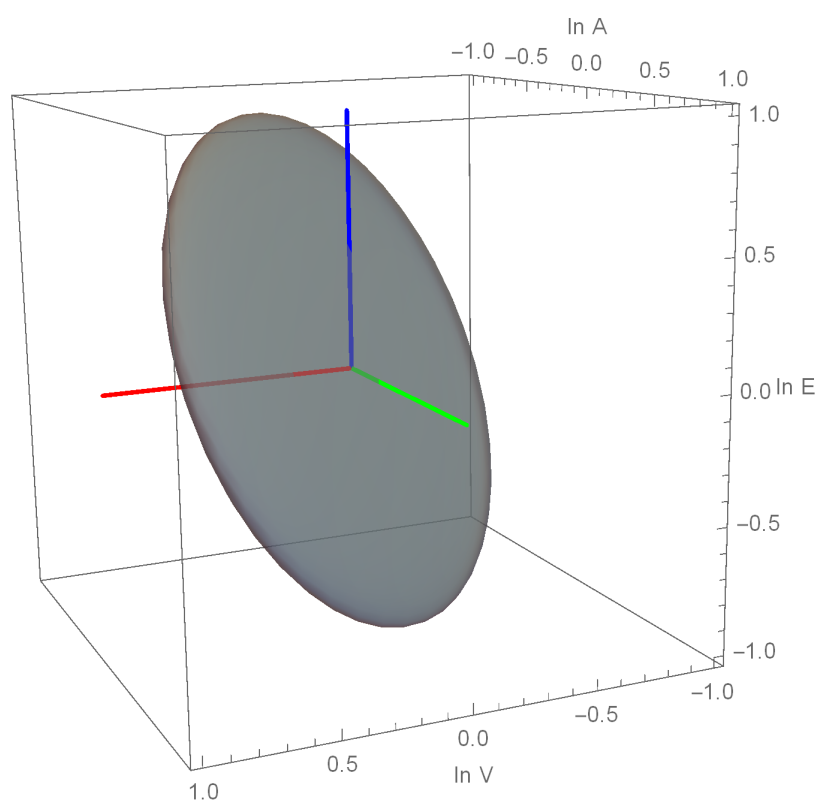


Figura 3.4: Elipsoide correspondiente a la matriz de covarianza promedio C_o . Se observa que el elipsoide se asemeja a un disco.

Una forma drástica de reducir el número de parámetros y así obtener una descripción simplificada es reemplazar las 62 matrices C^i por la matriz promedio de la ecuación 3.2. Esta estrategia es el caso más extremo que consideraremos en esta tesis, y corresponde a eliminar todos los parámetros de la descripción. Una estrategia menos extrema es ajustar un único parámetro de la matriz de cada región cerebral. Una todavía más flexible es ajustar 2 parámetros. Si ajustamos 3 parámetros, recuperamos la descripción completa, en la que cada región requiere hacer el ajuste de los coeficientes C_{VA}^i , C_{VE}^i y C_{AE}^i .

Cuando se opta por una descripción de complejidad intermedia, es necesario decidir

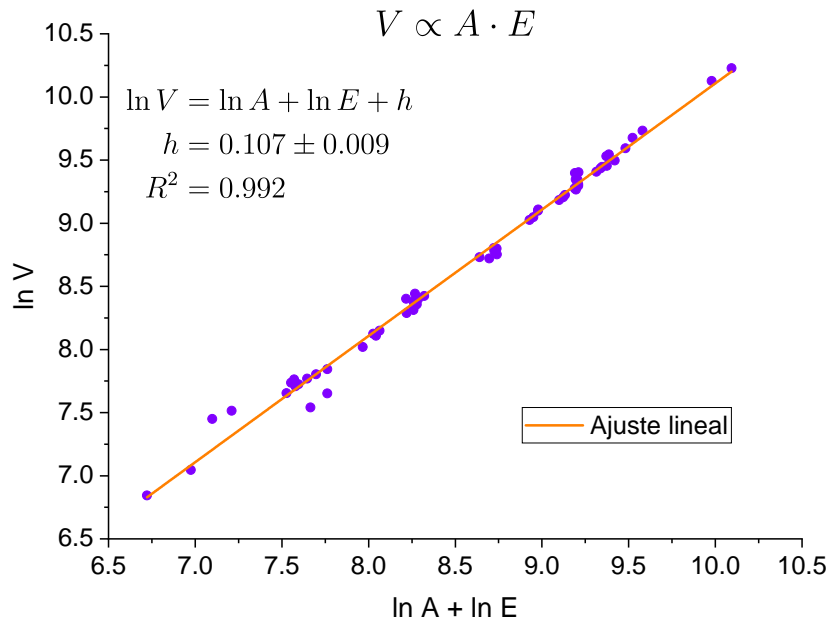


Figura 3.5: Ajuste lineal de $\ln V$ en función de $\ln A + \ln E$, bajo la hipótesis de que $V \propto A \cdot E$. El ajuste es muy bueno y da una ordenada al origen de 0.107 ± 0.009 .

qué parámetros ajustar, y qué parámetros dejar fijos. Esta elección no necesariamente debe hacerse eligiendo ajustar uno o más coeficientes de C^i ; también es posible optar por ajustar una combinación lineal de tales coeficientes. En las próximas secciones utilizaremos técnicas basadas en información de Fisher, todas ellas inspiradas en el trabajo de Machta et al., para determinar cuáles son los parámetros que conviene ajustar.

3.3. Cálculo de la información de Fisher

Para decidir cuáles son las direcciones más informativas del espacio de parámetros calcularemos la información de Fisher en función de los coeficientes C_{VA}^i , C_{VE}^i y C_{AE}^i .

La matriz C^i es una matriz de 3x3 simétrica, y los datos están normalizados para que los elementos diagonales de C^i valgan 1. Por lo tanto, el espacio de parámetros está generado por los elementos C_{VA}^i , C_{VE}^i y C_{AE}^i , y la matriz de Fisher es de 3x3.

La información de Fisher asociada a los elementos de la matriz de covarianza de una Gaussiana multivariada es (Apéndice A)

$$[J(C)]_{C_{ij}, C_{kl}} = \frac{1}{2} \text{Tr} \left[C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{ij}} C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{kl}} \right]. \quad (3.3)$$

Para desarrollar intuición acerca del comportamiento cualitativo de la información de Fisher, debemos evaluar la expresión 3.3 en la matriz C^i que nos interesa, y estudiar sus propiedades. Elegimos entonces estudiar la información de Fisher evaluada en matrices C^i que provienen de datos en los cuales $\ln V$ es igual a $\ln A + \ln E + \epsilon$, donde

ϵ es un término de ruido. Además, supondremos que no hay correlación entre área y espesor. En este caso, la matriz de correlación C^i se puede aproximar por

$$C_p^i = \begin{pmatrix} 1 & a & b \\ a & 1 & 0 \\ b & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (3.4)$$

Los valores de a y b pueden escribirse en función del desvío estándar σ_ϵ del ruido ϵ , y del desvío σ_V , σ_A y σ_E de $\ln V$, $\ln A$ y $\ln E$ previo a normalizar, respectivamente, es decir,

$$\begin{aligned} a &= \frac{\sigma_A}{\sigma_V} = \left(1 + \frac{\sigma_E^2 + \sigma_\epsilon^2}{\sigma_A^2}\right)^{-1/2} \\ b &= \frac{\sigma_E}{\sigma_V} = \left(1 + \frac{\sigma_A^2 + \sigma_\epsilon^2}{\sigma_E^2}\right)^{-1/2}. \end{aligned} \quad (3.5)$$

Además, en esta aproximación, los autovalores de C_p^i son

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= 1 - \sqrt{a^2 + b^2} \\ \lambda_2 &= 1 \\ \lambda_3 &= 1 + \sqrt{a^2 + b^2}. \end{aligned} \quad (3.6)$$

Definimos $R := \sqrt{a^2 + b^2}$. Cuando $R \rightarrow 1$ se espera tener un autovalor casi nulo, otro igual a 1 y el tercero tendiendo a 2. Esto es similar a la situación exhibida en la figura 3.3.

Empíricamente, encontramos para la matriz C_o promedio de la ecuación 3.2, que la correlación entre área y espesor no es exactamente cero, y que $a/b \approx 2.2$ y $R \approx 0.95$. En base a esta aproximación, se calcula la información de Fisher de la matriz C_p^i fijando $a/b = 2.2$ y variando R entre 0 y 1. Cuando $R = 0$, la matriz C_p^i es la matriz identidad, y cuando $R = 1$, la matriz C_p^i deja de ser definida positiva y tenemos el límite de un disco de espesor nulo, debido a que se anula el menor autovalor de C_p^i , que corresponde al espesor del disco. Para la matriz de información de Fisher correspondiente, se calculan sus autovalores y se grafican en la figura 3.6. Se observa que los 3 autovalores divergen cuando $R \rightarrow 1$, pero que existe uno de ellos que diverge más que los demás. El autovector E_1 asociado al autovalor que primero diverge corresponde a un cambio en el espesor del disco.

Gracias a la interpretación del caso para C_p^i , realizamos el mismo análisis en particular para la matriz promedio C_o , en cuyo caso los autovalores correspondientes a la matriz de información de Fisher valen

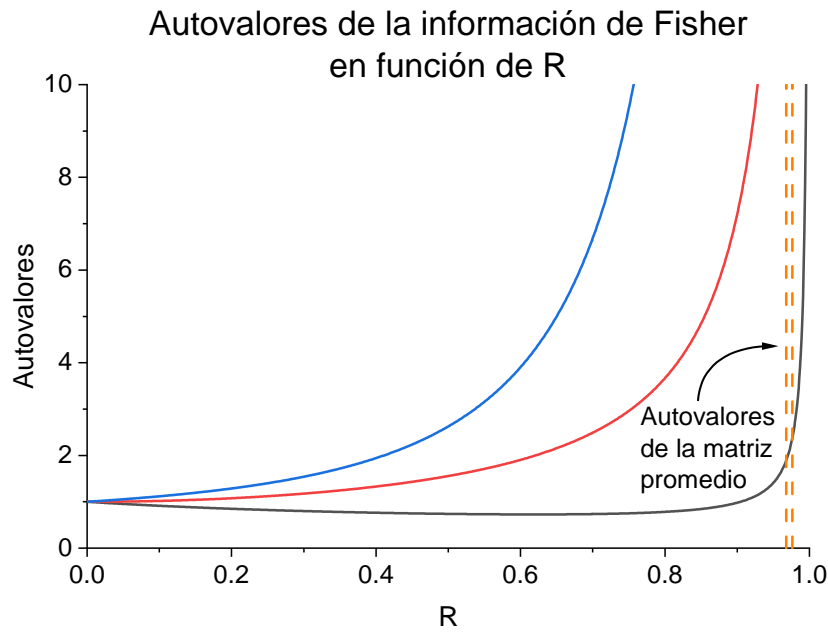


Figura 3.6: Autovalores de la matriz de información de Fisher a medida que se varía el valor de $R = \sqrt{a^2 + b^2}$ desde 0 (matriz identidad) hasta 1 (disco de espesor nulo). También se muestra el R correspondiente a los autovalores de la matriz de correlación C_o de la ecuación 3.2.

$$\begin{aligned}\lambda_1 &= 696.127 \\ \lambda_2 &= 22.1283 \\ \lambda_3 &= 2.37621.\end{aligned}\tag{3.7}$$

Los autovalores de la ecuación 3.7 son consistentes con un R entre 0.968 y 0.976 para $a/b = 2.2$, y se marca en la figura 3.6 el valor de R que corresponde.

Para el mayor autovalor, que es mucho mayor a los otros dos, el autovector de la matriz de Fisher asociado es

$$E_1 = \begin{pmatrix} 0 & 0.820127 & 0.421424 \\ 0.820127 & 0 & -0.387033 \\ 0.421424 & -0.387033 & 0 \end{pmatrix}.\tag{3.8}$$

El autovector E_1 tiene sus componentes diagonales nulas, ya que la diagonal de la matriz C^i no se modifica al estar los datos normalizados. En la figura 3.7 se muestra el elipsoide de $C_o + \lambda E_1$ para $\lambda \in \{-0.026; 0; 0.026\}$, con el mayor de ellos en el límite de dejar de ser definida positiva. El elipsoide se asemeja a un disco plano cuyo espesor es menor cuando λ es mayor. Esto es consistente con la interpretación del autovector E_1 como un cambio en el espesor del disco, incluso cuando la matriz no es el caso idealizado que consideramos antes.

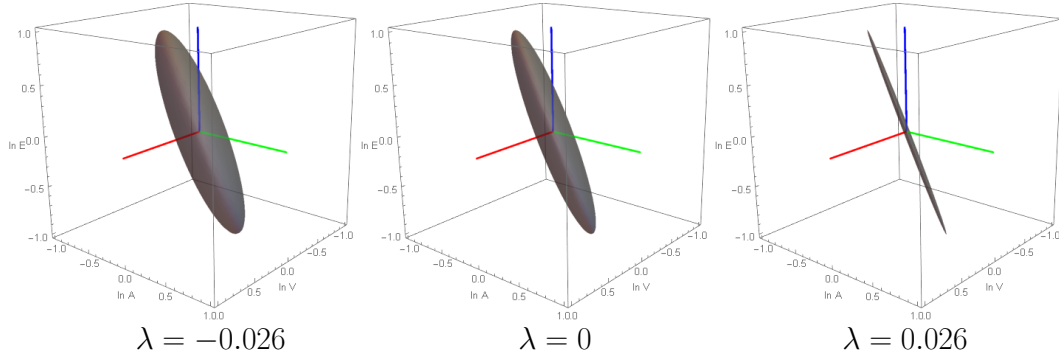
Matriz C con distintos λ 

Figura 3.7: Elipsoides para la matriz de covarianza del modelo reducido con $C_{red}^i = C_o + \lambda^i E_1$ para distintos λ^i . La modulación al variar λ^i cambia el espesor del disco, haciéndolo más plano cuando $\lambda^i > 0$.

3.4. Construcción de un modelo reducido

En esta sección construimos un modelo reducido para la matriz de correlación de los datos C^i , que se puede utilizar para estimar la matriz C^i en un espacio de menor dimensión. Tomando la matriz C_o y el autovector de la matriz de Fisher asociado al mayor autovalor E_1 , proponemos que la matriz de correlación correspondiente a la región i se aproxime por

$$C_{red}^i = C_o + \lambda^i E_1. \quad (3.9)$$

Para proponer una buena matriz C_{red}^i es necesario encontrar un criterio para elegir el valor de λ^i . Para esto, calculamos la likelihood para la matriz C_{red}^i , y buscamos el valor de λ^i que la maximiza. Para eso maximizamos el logaritmo de la likelihood para la matriz C_{red}^i . Para una distribución Gaussiana de matriz de correlación C^i la log-likelihood ℓ es:

$$\ell = -\frac{n}{2} [\text{Tr}(KC^{-1}) + \ln \det C], \quad (3.10)$$

donde K se define como $K = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \vec{y}_j \vec{y}_j^T$, con \vec{y}_j el vector de las variables de una muestra j , y n el número de muestras.

El método común de maximizar la likelihood es derivar la log-likelihood respecto al parámetro (en este caso λ^i) e igualar el resultado a cero. En este caso es complicado obtener la dependencia analítica de la ℓ con el λ^i , por lo que se maximiza computacionalmente. Para ello, separamos el conjunto de datos en un conjunto de entrenamiento y un conjunto de validación. En primer lugar, se encuentra numéricamente el valor de λ^i que maximiza la likelihood para el conjunto de entrenamiento, de un 70% de los datos, conteniendo 135 muestras. Luego se calcula la likelihood para el conjunto de validación, con 30% de los datos, equivalente a 58 muestras.

De manera análoga, proponemos un modelo reducido de 2 parámetros, λ_1^i y λ_2^i para la región i , incluyendo el autovector de la matriz de Fisher asociado al segundo mayor autovalor E_2 . La matriz de covarianza de este modelo de 2 parámetros es

$$C_{red}^i = C_o + \lambda_1^i E_1 + \lambda_2^i E_2. \quad (3.11)$$

Ya obtenidos los valores de λ^i y λ_1^i y λ_2^i que maximizan la likelihood para el conjunto de entrenamiento, en la figura 3.8 se muestra la log likelihood para los modelos reducidos de 1 y 2 parámetros, evaluada en el conjunto de validación, en función de la log likelihood de la matriz de covarianza promedio. Se observa que la likelihood de la matriz reducida es mayor en la mayoría de los casos a la de la matriz promedio, con lo cual es un modelo que mejora la likelihood de una distribución Gaussiana de covarianza C_{red}^i frente a la matriz promedio. En contadas ocasiones, el modelo reducido no logra disminuir ℓ , pero la discrepancia se mantiene pequeña. Esta diferencia aparece porque el conjunto de entrenamiento utilizado para la minimización no es exactamente igual al de validación. En el conjunto de entrenamiento siempre es mayor la ℓ del modelo reducido, por lo que es una buena maximización. Comparando entre modelos reducidos, el modelo reducido de 2 parámetros aumenta la ℓ en mayor medida que el modelo reducido de 1 parámetro, lo cual es esperable, ya que el modelo de 2 parámetros tiene mayor flexibilidad que el modelo de 1 parámetro. Sin embargo, el modelo de 2 parámetros muestra mayores disminuciones de ℓ para los casos anómalos, lo que sugiere que hay más overfitting que en el modelo de 1 parámetro.

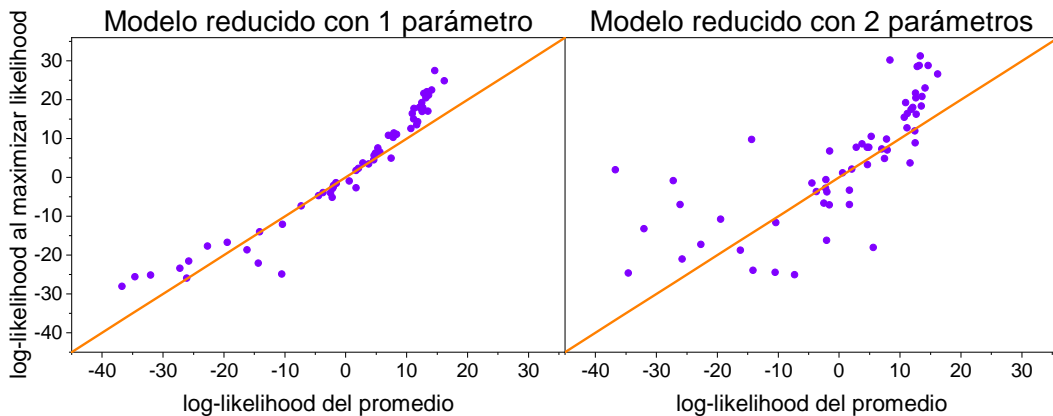


Figura 3.8: log-likelihood de los modelos reducidos frente a la log-likelihood de tomar la matriz de correlación promedio. La log-likelihood de los modelos reducidos es en general mayor a la de la matriz promedio. En naranja se muestra la identidad.

Para comprobar que la matriz C_{red}^i es una buena aproximación de la matriz C^i con el valor de λ^j de máxima likelihood, calculamos los p-values de cada individuo para la matriz C^i y para la matriz C_{red}^i . En caso de que la hipótesis de que los datos provienen de una distribución Gaussiana con matriz de correlación C_{red}^i sea correcta, los p-values deberían seguir una distribución uniforme. Para comparar la uniformidad de

la distribución de p-values se calcula la acumulada de los p-values para cada matriz y se compara con la acumulada de una distribución uniforme. Se define el error cuadrático medio E^2 de esta prueba como

$$E^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{i}{n} - \hat{F}(p_i) \right)^2, \quad (3.12)$$

donde $\hat{F}(p_i)$ es la acumulada de la distribución uniforme para el p-value p_i .

Los valores de p-values se obtienen de la distribución Gaussiana radial. Para los datos, se calcula la matriz de correlación C^i , con lo cual es posible cambiar de base los datos a una base con la matriz C' diagonal. En esta base, los datos son independientes y se puede esperar una independencia angular, con lo cual el p-value depende solamente del módulo del vector de datos \vec{w} . La distribución de probabilidad para los datos \vec{w} en la base diagonal es

$$P(w) = \sqrt{\frac{2}{\pi}} w^2 e^{-\frac{w^2}{2}}, \quad (3.13)$$

donde w es el valor de la componente radial de \vec{w} .

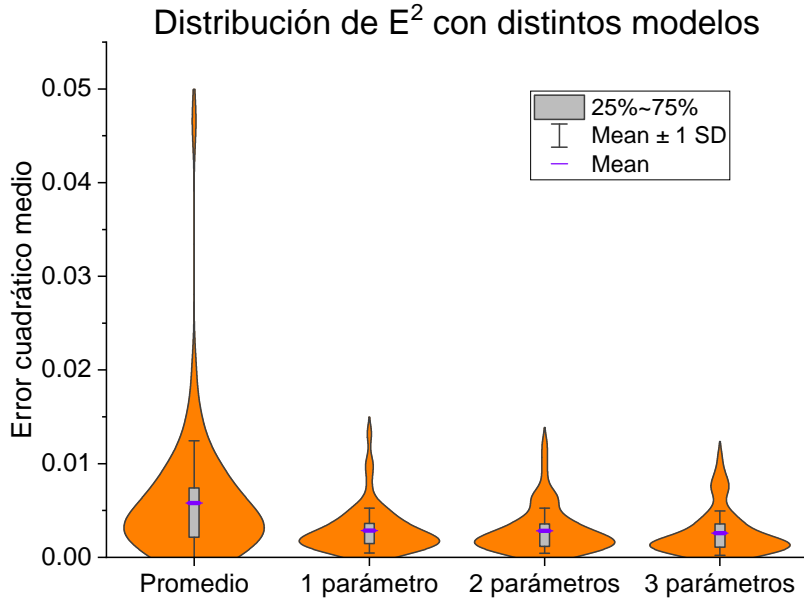


Figura 3.9: Distribución en diagrama de violín y cajas de los errores cuadráticos medios para los distintos modelos. La media y la varianza de las distribuciones disminuye a medida que aumenta la cantidad de parámetros ajustados.

Calculamos el error cuadrático medio para la matriz C_{red}^i de ambos modelos reducidos, para la matriz C_o promedio entre regiones y también para la matriz C^i empírica de usar los 3 parámetros (volumen, área y espesor) para esa dada región. Se muestra en la figura 3.9 la distribución de los errores cuadráticos medios para cada una de ellas. El valor medio de la distribución para cada modelo disminuye a medida que aumenta

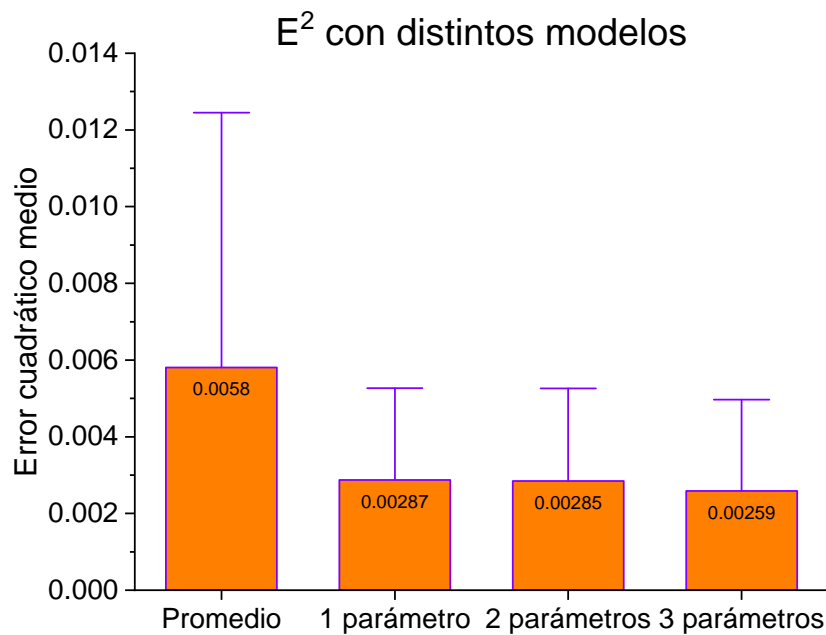


Figura 3.10: Distribución en diagrama de barras de los errores cuadráticos medios para los distintos modelos. La media y la varianza de las distribuciones disminuye a medida que aumenta la cantidad de parámetros ajustados.

la cantidad de parámetros del modelo, como muestra la figura 3.10. Sin embargo, la media de la distribución de los errores cuadráticos medios para el modelo reducido de 1 parámetro disminuye a la mitad respecto a la media del modelo usando la matriz promedio, y la media de los modelos con 1, 2 y 3 parámetros es similar, variando menos del 1% entre los primeros 2, y menos del 15% entre los últimos 2. De manera similar, el desvío estándar de las distribuciones disminuye en gran medida entre el modelo con la matriz promedio y los modelos reducidos y de tres parámetros. Sin embargo, entre utilizar 1, 2 o 3 parámetros el desvío estándar no cambia apreciablemente.

Otro análisis para el modelo reducido es la comparación del error cuadrático medio para la matriz C_{red}^i en función del error cuadrático medio para la matriz promedio C_o , que se muestra en la figura 3.11. Se observa que el E^2 de la matriz C_{red}^i es menor que el de la matriz C_o en la mayoría de los casos, con lo cual la matriz C_{red}^i logra una distribución uniforme de p-values mejor que la matriz C_o . En algunos casos el E^2 de la matriz C_{red}^i es mayor que el de la matriz C_o , pero la diferencia es pequeña y se mantiene acotada siempre por un E^2 menor a 0.01. En esta estimación también se separa el conjunto de datos en un conjunto de entrenamiento y un conjunto de validación. Nuevamente, entre modelos reducidos el modelo de 2 parámetros da una mejor aproximación que el modelo de 1 parámetro, pero la diferencia es pequeña.

En consecuencia, maximizar la likelihood para el parámetro λ^i dando un modelo reducido produce, en la mayoría de los casos, un modelo con una distribución más uniforme de p-values que si se tomara sólo la matriz de correlación promedio. Además, la uniformidad en la distribución que se obtiene con este modelo no mejora sustan-

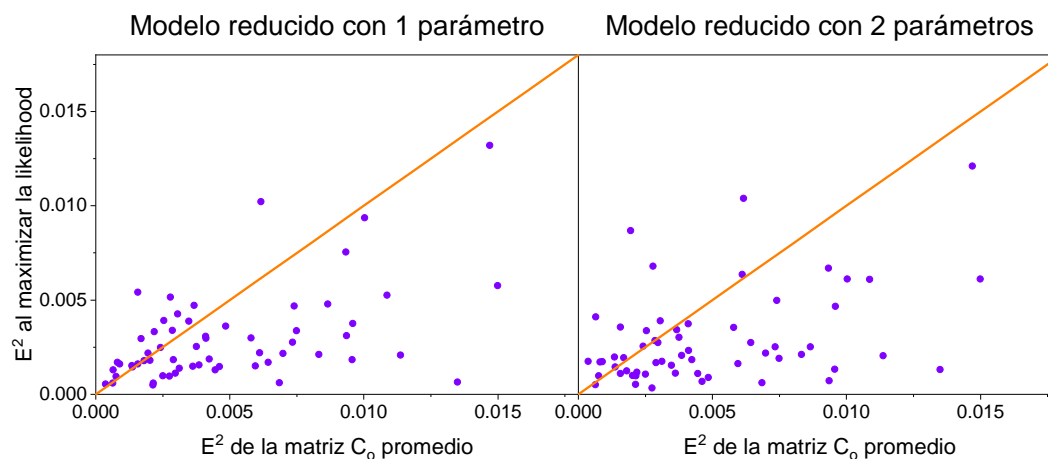


Figura 3.11: Error cuadrático medio para las matrices de los modelos reducidos en función del error cuadrático medio para la matriz promedio correspondiente a la misma región ajustada.

cialmente al pasar de un modelo de 1 parámetro a un modelo de 2 parámetros, por lo cual elegir el modelo de 1 parámetro para la estimación de la matriz de correlación es la mejor opción en cuanto a simplicidad y eficiencia. Esto quiere decir que el valor de λ^i , relacionado al espesor del disco que representa a la matriz C_{red}^i , es una variable relevante para describir la rareza de un dado individuo.

Capítulo 4

Análisis preliminar de las señales de resonancias magnéticas funcionales

“Dreams make good stories, but everything important happens when we’re awake”

— Duncan Idaho

4.1. Media y desviación estándar de las series temporales

De todos los sujetos del estudio, destacaron dos en particular que se distinguieron por la gran cantidad de mediciones disponibles. Concretamente, el Sujeto 1 ingresó 8 veces al resonador, mientras que el Sujeto 2 ingresó 9 veces. Esta situación plantea una valiosa oportunidad para realizar un análisis de las características que se mantienen constantes dentro de un sujeto. Dicho análisis reviste una importancia significativa debido a la escasez de investigaciones que cuenten con múltiples resonancias para un mismo sujeto en la literatura convencional.

En la figura 4.1, se presenta la serie temporal correspondiente a una de las mediciones del Sujeto 1, que resulta de promediar las señales de todos los vóxeles que pertenecen a la región frontal superior derecha. Se observa una señal oscilante con una media cercana a cero. En primer lugar caracterizamos la media y la desviación estándar, en diversas regiones y mediciones de los sujetos.

La figura 4.2 presenta las medias de las series temporales para múltiples mediciones de ambos sujetos en diferentes regiones cerebrales. Notablemente, los valores se mantienen cercanos a cero, lo que sugiere una normalización efectiva por parte del software utilizado para obtener las series temporales (DPABI)[18]. Además, no se aprecia a simple vista una correlación evidente entre las medias de un sujeto y las del otro.

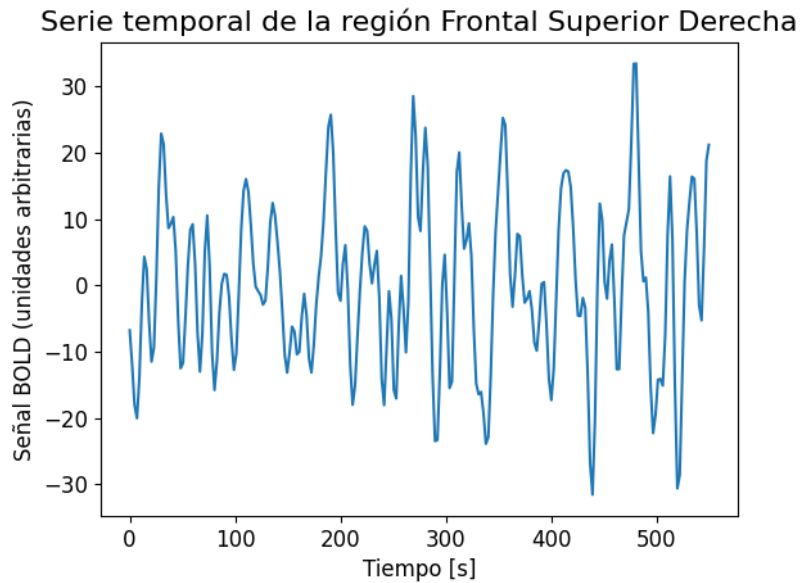


Figura 4.1: Serie temporal de la señal BOLD tomada como ejemplo de la región Frontal Superior Derecha para una realización del Sujeto 1.

En contraste, la figura 4.3 revela que las desviaciones estándar sí están correlacionadas. Este hallazgo motiva la figura 4.4, que representa la desviación estándar promedio entre mediciones de un sujeto en función de las mediciones del otro sujeto, para cada región. La dispersión de puntos alrededor de la línea de identidad sugiere que la desviación estándar de la señal BOLD es una característica distintiva de cada región. El coeficiente de Pearson entre estas variables resulta de 0.76, lo que sustenta la conclusión anterior.

La consistencia entre las múltiples realizaciones de un mismo sujeto y la coherencia de las variables para una región dada entre ambos sujetos, justifica un análisis poblacional. La figura 4.5 muestra la distribución del desvío estándar poblacional. Los valores ordenados y organizados por región se detallan en el apéndice B.1. El desvío estándar poblacional se distribuye con algunos valores notablemente mayores, correspondientes a regiones de la fosa posterior.

4.2. Transformada de Fourier de las señales temporales

Al analizar señales temporales, resulta esencial examinar su transformada de Fourier para identificar escalas de tiempo características en la actividad cerebral. En la figura 4.6, se muestra un ejemplo del espectro de la transformada de Fourier para la región Frontal Superior Derecha de una realización del Sujeto 1. Se destacan picos que sugieren la existencia de procesos dinámicos con escalas temporales de decenas de segundos.

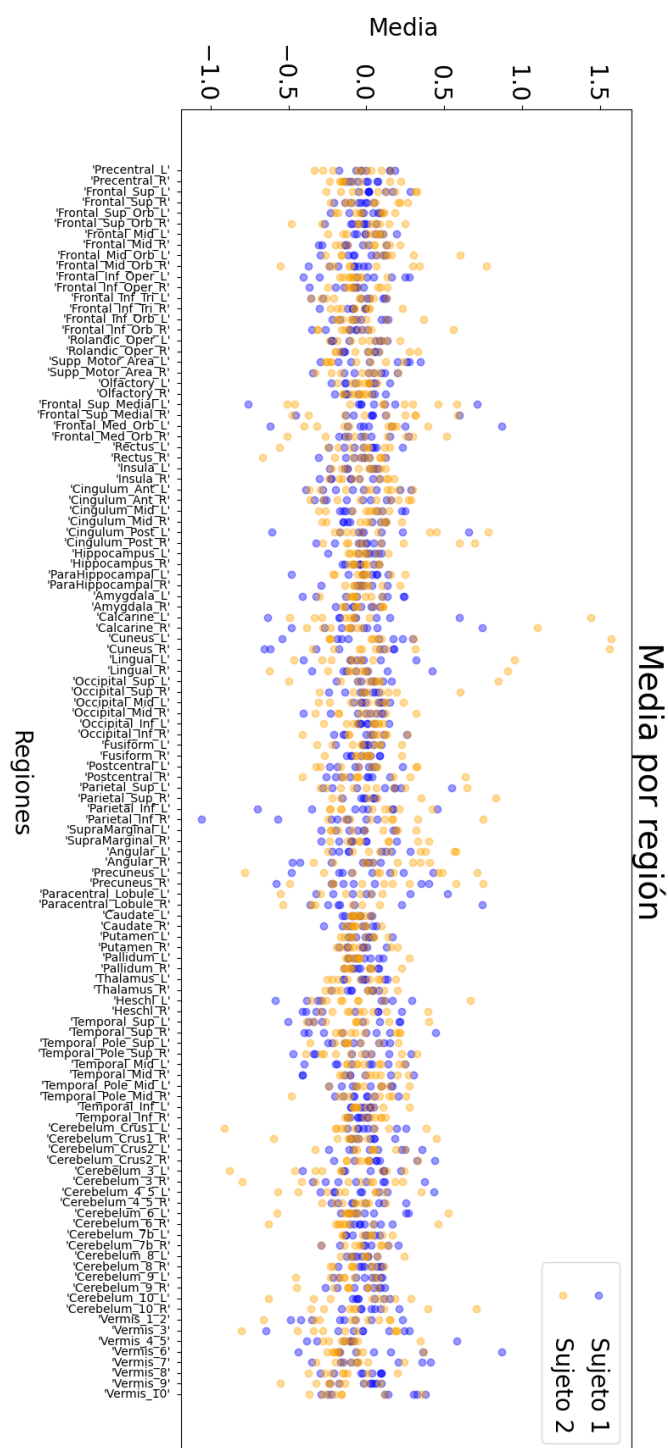


Figura 4.2: Promedio temporal de la señal para cada región, para las distintas realizaciones del Sujeto 1 (azul) y el Sujeto 2 (naranja).

Posteriormente, se calcula la frecuencia donde el pico es máximo (denominada frecuencia de máxima potencia) para varias regiones y realizaciones de ambos sujetos, como se presenta en la figura 4.7. Se observa una acumulación de frecuencias máximas

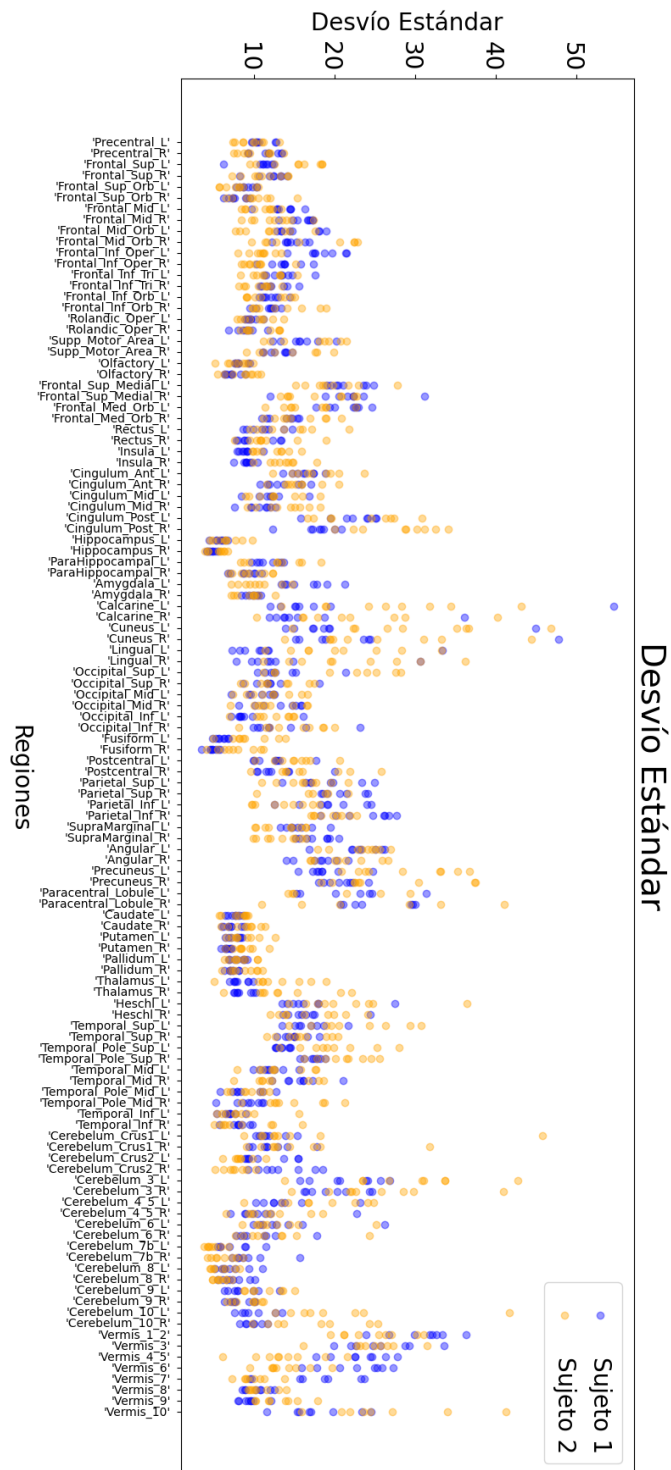


Figura 4.3: Desvío estándar en el tiempo de la señal para cada región, para las distintas realizaciones del Sujeto 1 (azul) y el Sujeto 2 (naranja).

por debajo de 0.04 Hz. La dependencia entre sujetos se visualiza en la figura 4.8, mostrando un coeficiente de Pearson de 0.55, indicando poca reproducibilidad en distintos sujetos. Las frecuencias de máxima potencia tienden a situarse por debajo de 0.07 Hz,

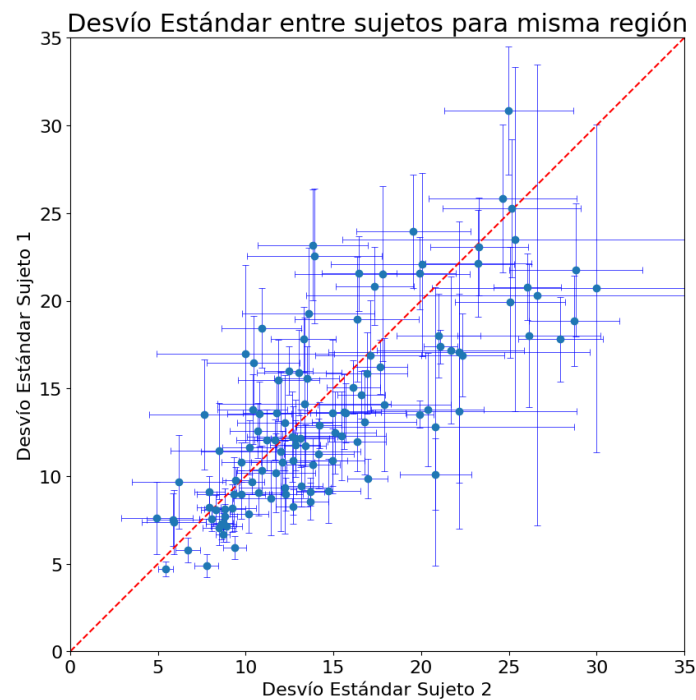


Figura 4.4: Comparación del promedio en realizaciones del desvío estándar temporal del Sujeto 1 con el del Sujeto 2. La identidad se grafica en rojo.

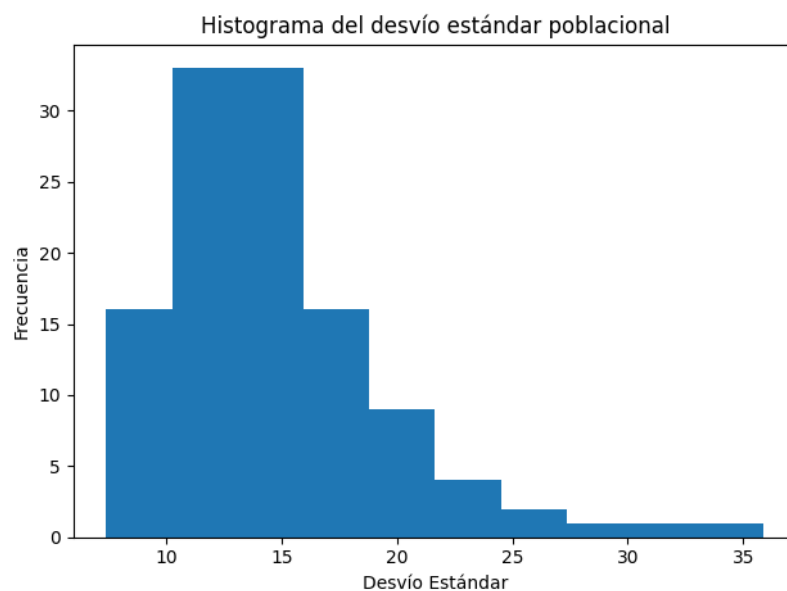


Figura 4.5: Distribución poblacional del desvío estándar de las señales temporales.

concentrándose entre 0.015 y 0.04 Hz.

A nivel poblacional, se calcula la frecuencia de máxima potencia para todos los sujetos, presentándose en la tabla B.2 del apéndice B.2. El histograma en la figura 4.9 revela una distribución poblacional centrada en torno a 0.03 Hz, con algunos pocos

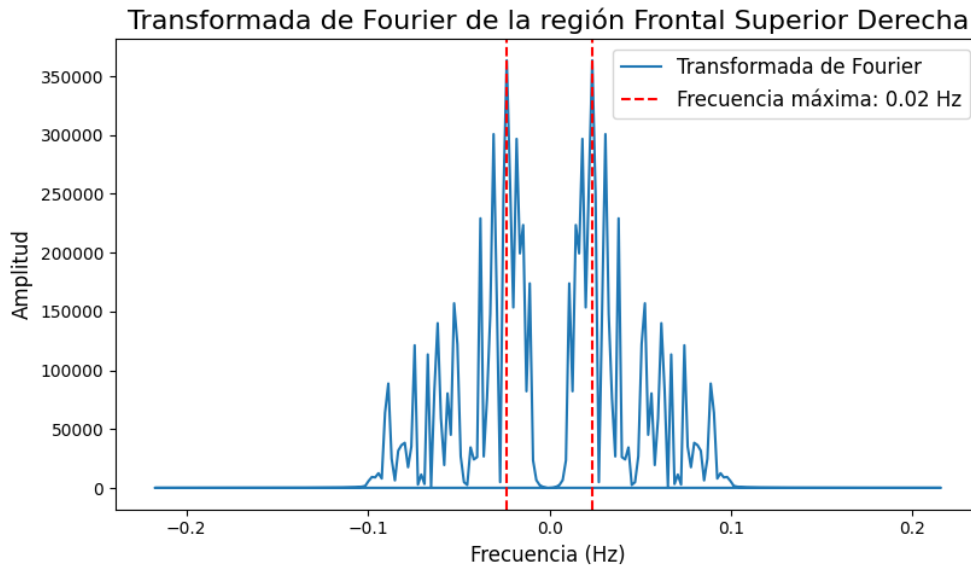


Figura 4.6: Ejemplo de la transformada de Fourier de la señal temporal de la región Frontal Superior Derecha de una realización del Sujeto 1.

valores que superan 0.04 Hz, principalmente asociados a regiones de la fosa posterior (ver tabla B.2), y valores menores, cercanos al promedio, relacionados con regiones frontales, temporales, del giro cingulado y de la fosa posterior. Estas oscilaciones indican la presencia de procesos con tiempos característicos de alrededor de 30 segundos.

4.3. Autocorrelación en las series temporales

Otro parámetro de interés en el análisis de series temporales es la autocorrelación, que proporciona información sobre la correlación de una región consigo misma a lo largo del tiempo, es decir, cuánto se correlaciona una región con su propia historia pasada o futura. La figura 4.10 ilustra la autocorrelación de la región Frontal Superior Derecha en una de las mediciones del Sujeto 1. En todas las autocorrelaciones se aprecia un patrón similar: un pico central alrededor de la mitad de la serie (en 552 s), seguido de una disminución abrupta hasta un pico negativo, y posteriormente una región más ruidosa en el gráfico. Definimos el valor τ de autocorrelación típica como el desfase temporal (lag) en el cual la autocorrelación ingresa en la región ruidosa después del pico negativo.

La figura 4.11 presenta los valores de τ para diversas mediciones de ambos sujetos en una región dada. Se observa que estos valores tienden a agruparse en el rango de 10 a 45 s, lo que sugiere que este parámetro está limitado al mismo rango en las diferentes regiones estudiadas. La figura 4.12 destaca la dependencia del valor promedio de τ entre mediciones de cada sujeto, para una misma región. Los puntos se distribuyen alrededor de la línea de identidad, aunque con barras de error significativas. El coeficiente de

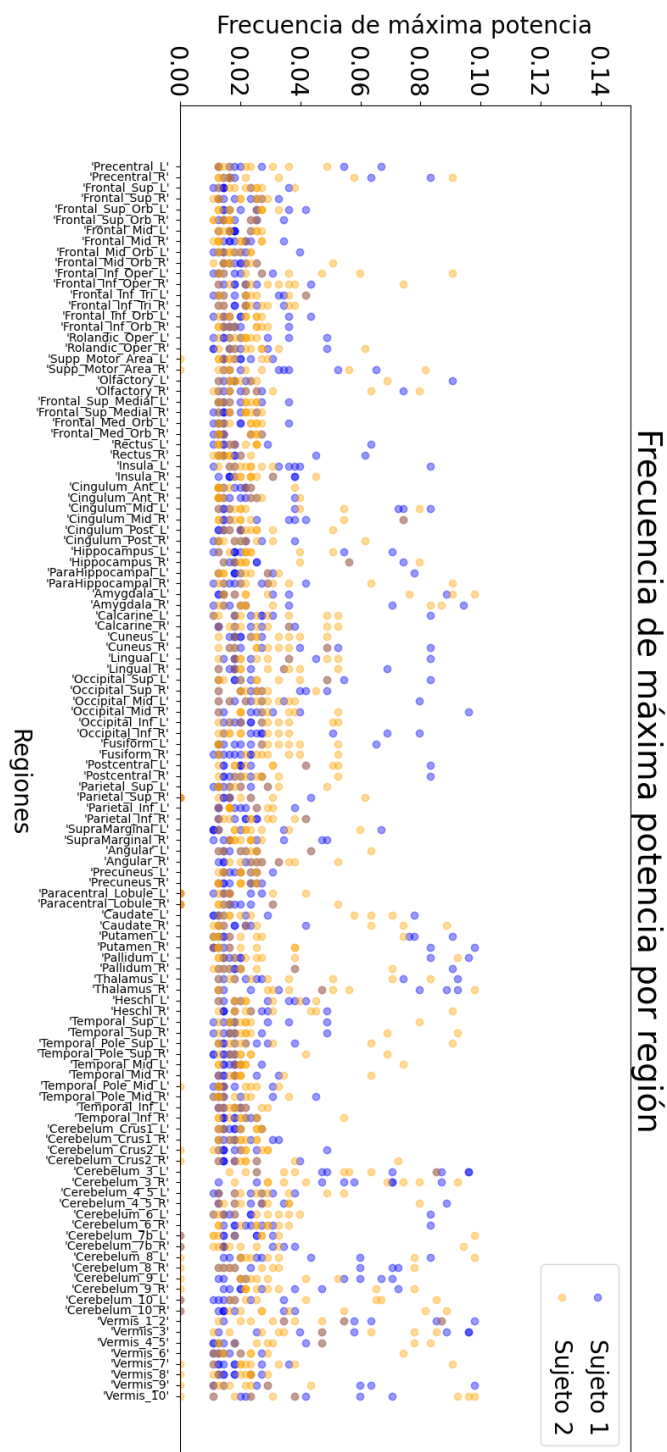


Figura 4.7: Frecuencia de máxima potencia de la señal para cada región, para las distintas realizaciones del Sujeto 1 (azul) y el Sujeto 2 (naranja).

Pearson resulta de 0.44, lo cual marca una dependencia pero mucho menor al caso anterior del desvío estándar, Por tanto, si bien no es posible afirmar con certeza la existencia de un valor específico para τ en una región común entre los sujetos, sí es

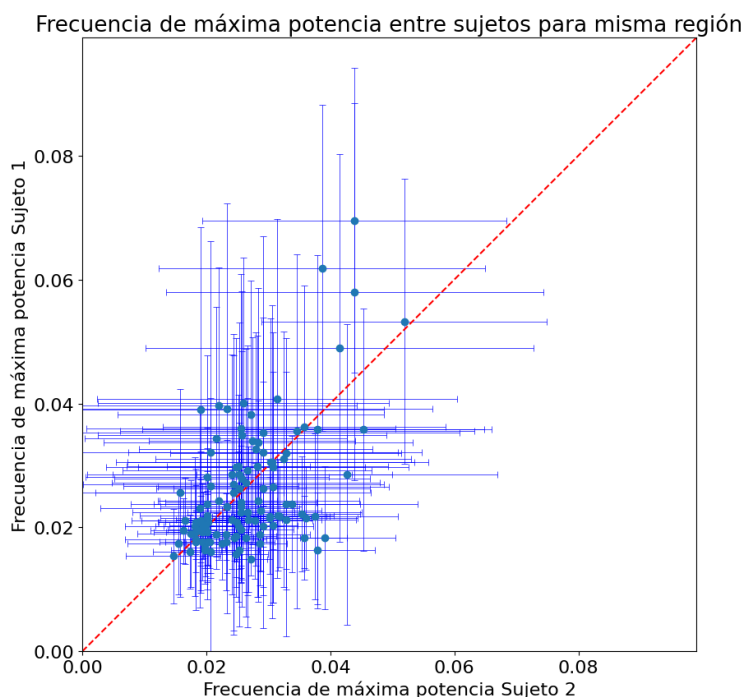


Figura 4.8: Comparación del promedio en realizaciones de la frecuencia de máxima potencia del Sujeto 1 en función del Sujeto 2. La identidad se grafica en rojo.

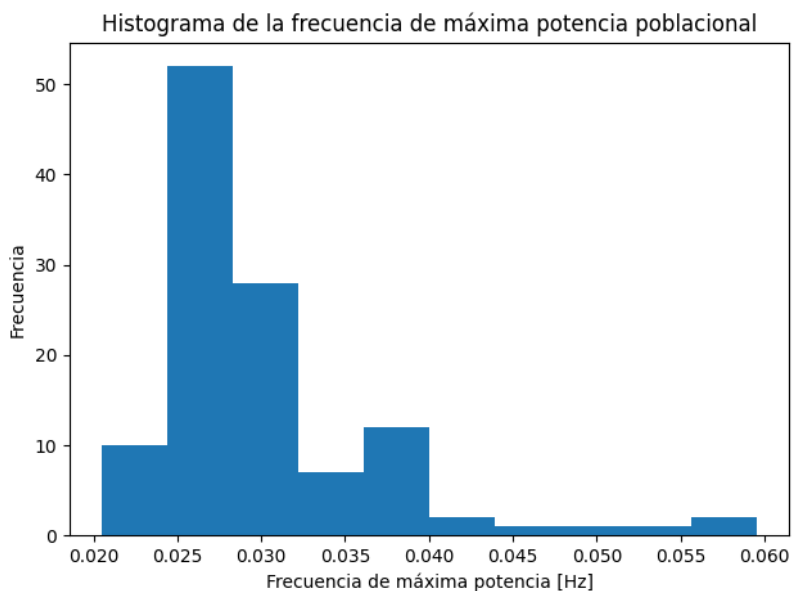


Figura 4.9: Distribución poblacional de las frecuencias donde la transformada de Fourier de las señales temporales es máxima (frecuencia de máxima potencia).

evidente que estos valores permanecen generalmente dentro del rango de lag 45 s.

La figura 4.13 muestra la distribución poblacional de la autocorrelación característica. Los valores ordenados y organizados por región se encuentran en el apéndice B.3. La autocorrelación característica poblacional se concentra entre 20 y 32 s, con excepciones

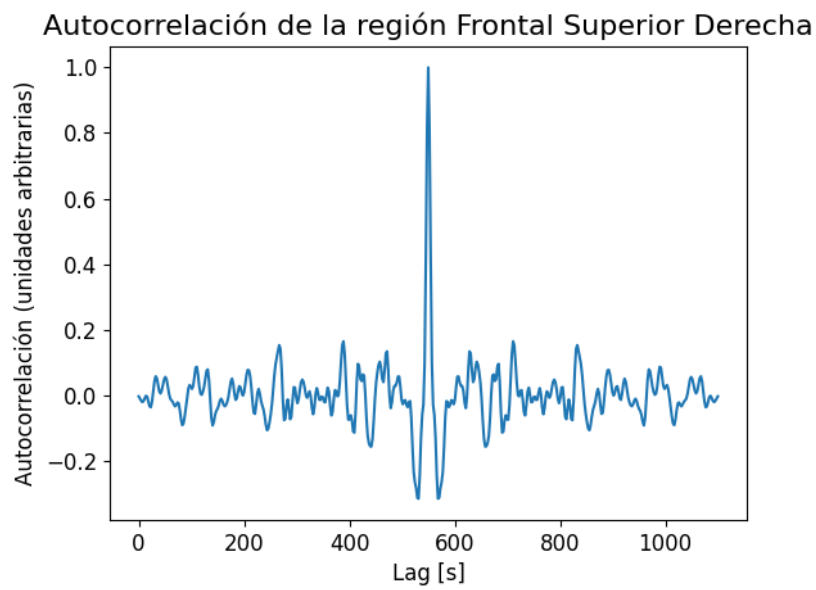


Figura 4.10: Ejemplo de la autocorrelación de la señal temporal de la región Frontal Superior Derecha de una realización del Sujeto 1. El centro del lag está a 552 segundos.

notables en valores bajos correspondientes a regiones de la fosa posterior.

Es destacable que los valores atípicos poblacionalmente de desvío estándar, autocorrelación característica y frecuencia máxima provengan principalmente de las regiones de la fosa posterior.

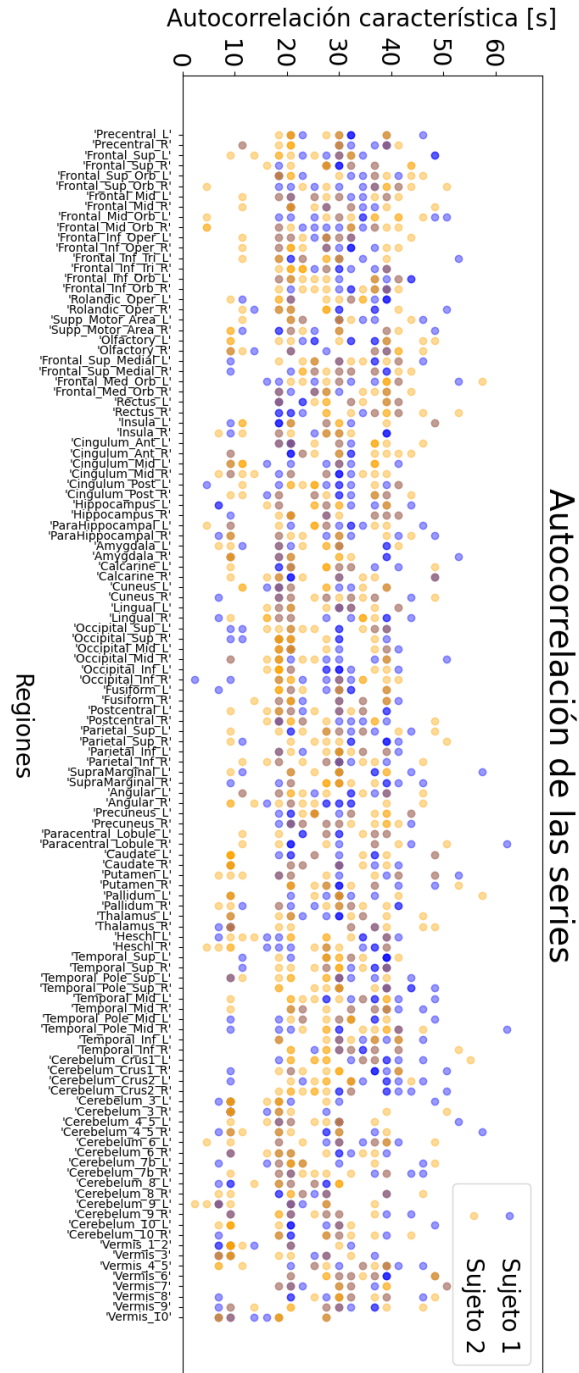


Figura 4.11: Autocorrelación característica (τ) de la señal para cada región, para las distintas realizaciones del Sujeto 1 (azul) y el Sujeto 2 (naranja).

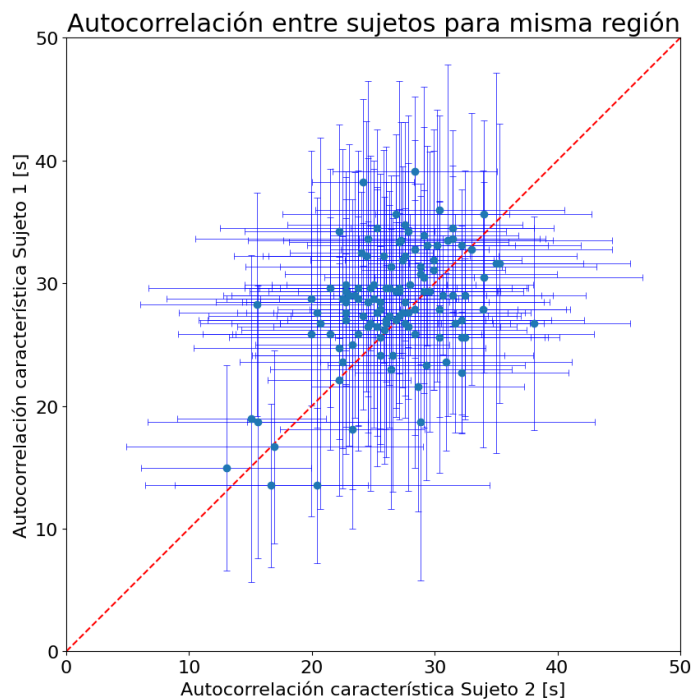


Figura 4.12: Comparación del promedio en realizaciones de la autocorrelación característica (τ) del Sujeto 1 en función del Sujeto 2. La identidad se grafica en rojo.

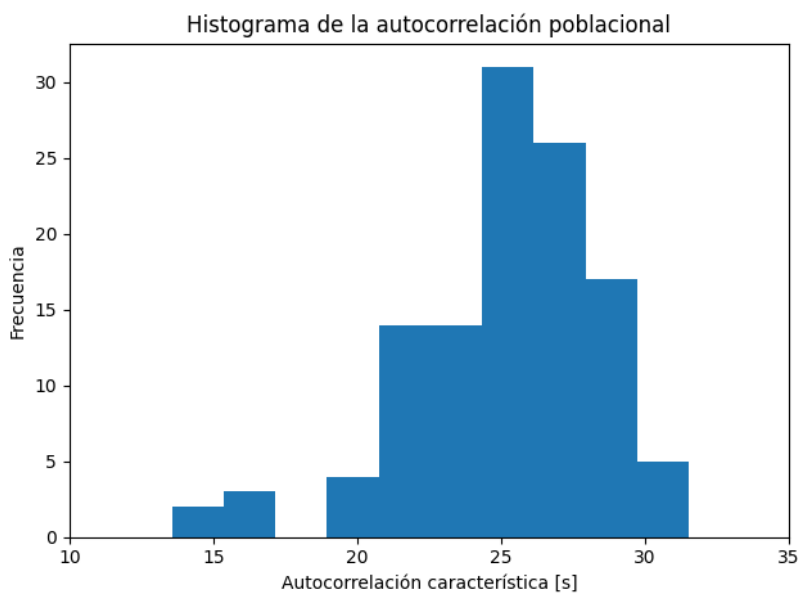


Figura 4.13: Distribución poblacional de la autocorrelación característica de las señales temporales.

4.4. Correlaciones

Finalmente, se procede al análisis de la correlación cruzada entre las regiones de los sujetos. Este enfoque permite la generación de una matriz de correlaciones entre

regiones para un sujeto dado, donde la entrada ij de la matriz representa el coeficiente de correlación de Pearson en desfase 0 (lag 0) entre las regiones i y j . Con esta matriz en mano, se examina la matriz de correlación promedio entre las mediciones del Sujeto 1 y la matriz promedio del Sujeto 2.

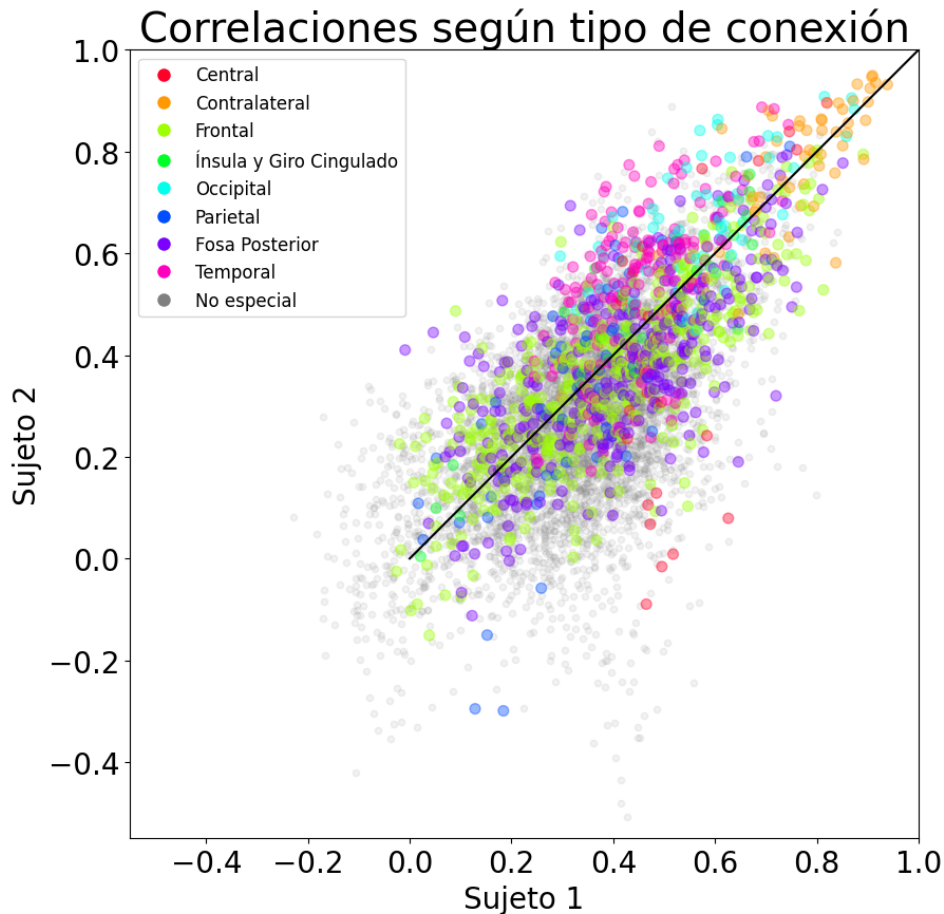


Figura 4.14: Comparación de las correlaciones promedio en realizaciones del Sujeto 2 en función del Sujeto 1. La identidad se grafica en negro. Los colores de los puntos representan el tipo de conexión según la relación entre las regiones a las cuales corresponde. Si es entre regiones homólogas entre hemisferios, es contralateral, y si es entre regiones del mismo lóbulo, indistinto del hemisferio, tiene el nombre del lóbulo.

En la figura 4.14, se observa la correlación del Sujeto 2 en función de la correlación en la misma región del Sujeto 1, con las regiones ordenadas de menor a mayor correlación. Cada punto se colorea según la relación entre las regiones. Las regiones con su homóloga en el otro hemisferio se consideran contralaterales, mientras que las regiones dentro del mismo lóbulo (independientemente del hemisferio) se etiquetan con el nombre del lóbulo respectivo. Las demás conexiones se consideran no especiales.

La figura revela que la nube de puntos se distribuye alrededor de la línea de identidad, especialmente para correlaciones altas, lo que sugiere que las matrices de correla-

ción son similares entre los sujetos y respaldan la posibilidad de realizar un promedio entre ellos. Los puntos que se alejan más de la línea de identidad corresponden a correlaciones más bajas y parecen estar asociados a regiones que no tienen características especiales, lo que sugiere que estas correlaciones podrían estar influenciadas por el ruido. Además, destaca que las correlaciones más altas se observan en las conexiones contralaterales, lo que proporciona información valiosa sobre la organización de la conectividad funcional entre hemisferios.

Capítulo 5

Información de Fisher en resonancias magnéticas funcionales

“It is a capital mistake to theorise before one has data”

— Sherlock Holmes, 1891

5.1. Conectividad funcional poblacional

Para el análisis funcional de los sujetos, nos basamos en un conjunto de datos compuesto por series temporales cerebrales de 57 sujetos, que fueron previamente segmentados con éxito de un grupo de 80 sujetos, utilizando el software DPABI. Cada sujeto aportó 116 series temporales, correspondientes a las diferentes regiones cerebrales del atlas AAL. Para analizar la conectividad funcional entre estas regiones, se calculó la correlación cruzada entre las series temporales de cada sujeto, lo que resultó en una matriz C de dimensión 116×116 que captura las relaciones interregionales de cada individuo. Definimos la matriz C según sus elementos como

$$C_{ij} = \frac{\sum_{k=1}^n (r_{ik} - \bar{r}_i)(r_{jk} - \bar{r}_j)}{\sqrt{\sum_{k=1}^n (r_{ik} - \bar{r}_i)^2} \sqrt{\sum_{k=1}^n (r_{jk} - \bar{r}_j)^2}},$$

donde r_l es la serie temporal de la región l , y \bar{x} es el valor medio de x .

La matriz C ofrece una perspectiva de la conectividad funcional intrasujeto. Posteriormente, calculamos la matriz C_0 , que representa el promedio de las matrices C individuales. La matriz C_0 se visualiza en la figura 5.1, donde está graficado en colores el valor absoluto de la correlación, proporcionando una visión general de la conectividad funcional promedio en la muestra. El análisis detallado de la matriz C_0 revela patrones y relaciones entre las regiones cerebrales, lo que contribuye a nuestro entendimiento del promedio poblacional de la conectividad funcional en este conjunto de sujetos segmentados con éxito.

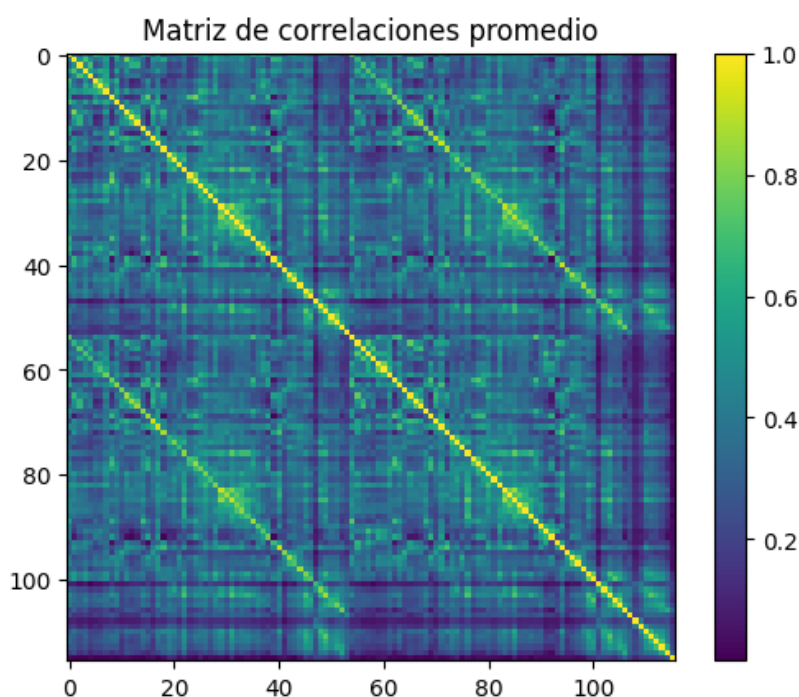


Figura 5.1: Promedio poblacional de la matriz de correlaciones temporales. Los colores identifican el valor numérico según la escala a la derecha.

Los índices de la matriz C_0 están representados en la tabla 5.1. La disposición de las regiones en la matriz sigue un orden específico, con las regiones del hemisferio izquierdo primero, seguidas de las mismas del hemisferio derecho, y finalmente las regiones de la fosa posterior que no están asignadas a ningún hemisferio en particular.

Región	Índice inicial	Índice final	Hemisferio
Frontal	0	14	Izquierdo
Ínsula y giro cingulado	15	18	Izquierdo
Temporal	19	28	Izquierdo
Occipital	29	34	Izquierdo
Parietal	35	40	Izquierdo
Central	41	44	Izquierdo
Fosa posterior	45	53	Izquierdo
Frontal	54	68	Derecho
Ínsula y giro cingulado	69	72	Derecho
Temporal	73	82	Derecho
Occipital	83	88	Derecho
Parietal	89	94	Derecho
Central	95	98	Derecho
Fosa posterior	99	107	Derecho
Fosa posterior	108	115	Ambos

Tabla 5.1: Correspondencia entre índices en la representación de las matrices de correlación con las regiones cerebrales del atlas AAL. En el apéndice B.4 se encuentra la lista completa correspondiente a cada región.

El análisis de la matriz C_0 revela patrones de conectividad funcional notables. Naturalmente, la diagonal tiene un valor alto, pero esto es esperable, ya que es un requisito necesario para que C_0 sea definida positiva. La matriz C_0 tiene una estructura de bloques, con cuatro bloques cuadrados que corresponden a las correlaciones entre regiones que pertenecen a algún hemisferio, dos rectángulos que corresponden a las correlaciones entre las regiones de algún hemisferio con las regiones sin lateralidad de la fosa posterior, y un cuadrado (inferior derecho) con las correlaciones entre las regiones sin lateralidad de la fosa posterior. La diagonal de los bloques superior derecho e inferior izquierdo se destacan en color claro, lo que indica que existe alta correlación entre regiones homólogas de ambos hemisferios. Es notable que los cuatro cuadrados sean similares entre sí, con una diagonal propia y simetría respecto a la misma. En el caso de los bloques superior derecho e inferior izquierdo, esta simetría se interpreta como que si una región i tiene una dada correlación r con otra región j , entonces sus regiones contralaterales tendrán una correlación similar a r .

Además, se observa una región altamente interconectada ipsilateralmente en las regiones de los índices 29-34 y 83-88, lo que indica una fuerte conexión interna en la región occipital. Por otro lado, se identifican regiones que parecen tener una conectividad funcional limitada con el resto del cerebro, principalmente en algunas áreas de la fosa posterior. Estos hallazgos proporcionan una visión inicial de la organización de la conectividad funcional en esta muestra.

5.2. Análisis por región de la conectividad

El análisis de las correlaciones puntuales en la matriz C_0 según el par de regiones puede proporcionar información detallada sobre la conectividad entre áreas cerebrales. Se observa que los pares de regiones con las correlaciones más altas son principalmente áreas contralaterales, con una amplia diferencia. De hecho, al ordenar las correlaciones de manera decreciente, la primera correlación que no pertenece a la misma región en ambos hemisferios se encuentra en la posición 18, como se detalla en la tabla 5.2. Este patrón sugiere una fuerte conectividad contralateral predominante en la red funcional cerebral, que también notamos en la figura 5.1 a partir de las diagonales de los bloques superior derecho e inferior izquierdo.

La figura 5.2 presenta las correlaciones entre regiones corticales contralaterales. Al analizar exclusivamente estos pares, se observa que las estructuras menos correlacionadas son las límbicas (hipocampo y amígdala) y las relacionadas con el lenguaje (Opercularis, Orbitalis, Triangularis), conocidas por su asimetría anatómica [6, 24]. En contraste, las estructuras más simétricas son las de la corteza cingular y otras áreas mediales.

Dentro del hemisferio izquierdo, se presentan las 10 correlaciones ipsilaterales más

Orden	Región 1	Región 2	Correlación
1	Cingulum_Mid_L	Cingulum_Mid_R	0.924
2	Precuneus_L	Precuneus_R	0.923
3	Calcarine_L	Calcarine_R	0.921
4	Cingulum_Ant_L	Cingulum_Ant_R	0.915
5	Lingual_L	Lingual_R	0.911
6	Cingulum_Post_L	Cingulum_Post_R	0.873
7	Cerebelum_6_L	Cerebelum_6_R	0.869
8	Cuneus_L	Cuneus_R	0.866
9	Frontal_Sup_Medial_L	Frontal_Sup_Medial_R	0.865
10	Postcentral_L	Postcentral_R	0.862
11	Frontal_Med_Orb_L	Frontal_Med_Orb_R	0.858
12	Thalamus_L	Thalamus_R	0.856
13	Calcarine_R	Lingual_R	0.853
14	Temporal_Sup_L	Temporal_Sup_R	0.853
15	Putamen_L	Putamen_R	0.852
16	Rectus_L	Rectus_R	0.851
17	Insula_L	Insula_R	0.848
18	Calcarine_L	Lingual_L	0.848
19	Calcarine_L	Lingual_R	0.839
20	Occipital_Mid_L	Occipital_Mid_R	0.824
21	Caudate_L	Caudate_R	0.824
22	Fusiform_L	Fusiform_R	0.822
23	Supp_Motor_Area_L	Supp_Motor_Area_R	0.819
24	Paracentral_Lobule_L	Paracentral_Lobule_R	0.816
25	Cerebelum_4_5_L	Cerebelum_4_5_R	0.810

Tabla 5.2: Las 25 correlaciones más altas en la matriz C_0 con el par de regiones al cual corresponde.

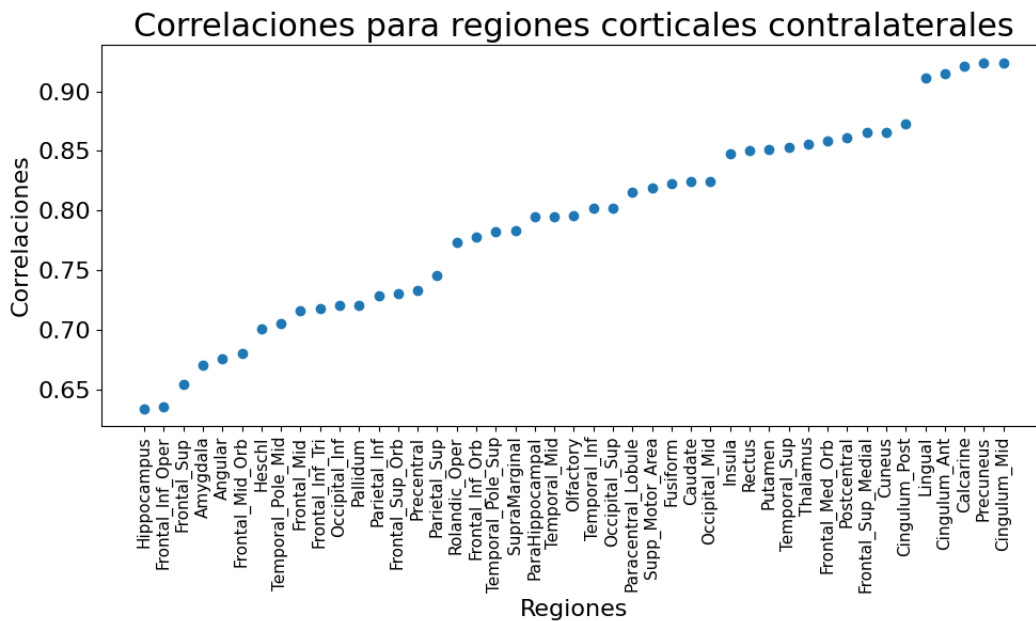


Figura 5.2: Correlaciones de pares de regiones corticales contralaterales.

Orden	Región 1	Región 2	Correlación
1	Calcarine	Lingual	0.848
2	Frontal_Sup	Frontal_Sup_Medial	0.796
3	Rolandic_Oper	Temporal_Sup	0.795
4	Occipital_Sup	Occipital_Mid	0.781
5	Cerebelum_7b	Cerebelum_8	0.779
6	Cerebelum_Crus1	Cerebelum_Crus2	0.774
7	Heschl	Temporal_Sup	0.764
8	Calcarine	Cuneus	0.758
9	Putamen	Pallidum	0.755
10	Rolandic_Oper	Insula	0.752

Tabla 5.3: Las diez correlaciones más altas entre regiones dentro del hemisferio izquierdo en la matriz C_0 .

grandes en la tabla 5.3. Un hallazgo interesante es que todas estas regiones son vecinas, sugiriendo que la vecindad anatómica favorece correlaciones funcionales.

De manera análoga, la tabla 5.4 exhibe las 10 correlaciones más grandes dentro del hemisferio derecho, confirmando que los pares de regiones ipsilaterales más correlacionados suelen ser regiones vecinas anatómicamente.

Orden	Región 1	Región 2	Correlación
1	Calcarine	Lingual	0.853
2	Occipital_Sup	Occipital_Mid	0.789
3	Frontal_Inf_Oper	Frontal_Inf_Tri	0.787
4	Calcarine	Cuneus	0.773
5	Cerebelum_Crus1	Cerebelum_Crus2	0.764
6	Cerebelum_7b	Cerebelum_8	0.762
7	Frontal_Sup	Frontal_Sup_Medial	0.757
8	Lingual	Fusiform	0.752
9	Cuneus	Occipital_Sup	0.747
10	Frontal_Med_Orb	Rectus	0.746

Tabla 5.4: Las diez correlaciones más altas entre regiones dentro del hemisferio derecho en la matriz C_0 .

Cabe destacar que el vermis (en el cerebelo) muestra anticorrelación con una gran cantidad de regiones cerebrales, activándose cuando éstas están en reposo. Este patrón se refleja en la tabla 5.5, que presenta los 40 pares de regiones más anticorrelacionados. En particular, las 26 anticorrelaciones más fuertes involucran al vermis, subrayando su papel distintivo en la red funcional cerebral.

Orden	Región 1	Región 2	Correlación
6631	Cingulum_Post_L	SupraMarginal_R	-0.0089
6632	Insula_R	Vermis_10	-0.0096
6633	Cuneus_R	Vermis_10	-0.0099
6634	Frontal_Sup_L	Vermis_10	-0.0114
6635	Olfactory_R	Vermis_10	-0.0117
6636	Supp_Motor_Area_R	Vermis_10	-0.0131
6637	Insula_R	Angular_L	-0.0144
6638	Heschl_R	Vermis_10	-0.0147
6639	Cingulum_Mid_R	Vermis_10	-0.0160
6640	Frontal_Inf_Orb_R	Vermis_10	-0.0172
6641	Occipital_Sup_R	Vermis_10	-0.0176
6642	Cuneus_L	Vermis_10	-0.0178
6643	Frontal_Mid_Orb_R	Vermis_10	-0.0192
6644	Frontal_Med_Orb_L	SupraMarginal_R	-0.0193
6645	Frontal_Mid_Orb_L	Vermis_10	-0.0210
6646	Putamen_L	Vermis_10	-0.0211
6647	Rolandic_Oper_R	Vermis_10	-0.0233
6648	Postcentral_L	Vermis_10	-0.0236
6649	Olfactory_L	Vermis_10	-0.0249
6650	Precentral_L	Vermis_10	-0.0250
6651	Parietal_Inf_R	Vermis_10	-0.0265
6652	Occipital_Mid_R	Vermis_10	-0.0281
6653	Frontal_Mid_R	Vermis_10	-0.0283
6654	Pallidum_R	Vermis_10	-0.0291
6655	Angular_R	Vermis_10	-0.0302
6656	SupraMarginal_R	Vermis_10	-0.0302
6657	Frontal_Sup_Medial_R	Vermis_10	-0.0352
6658	Temporal_Sup_R	Vermis_10	-0.0359
6659	Frontal_Sup_R	Vermis_10	-0.0360
6660	Temporal_Mid_R	Vermis_10	-0.0364
6661	Frontal_Sup_Medial_L	Vermis_10	-0.0368
6662	Postcentral_R	Vermis_10	-0.0376
6663	Cingulum_Ant_L	Vermis_10	-0.0384
6664	Putamen_R	Vermis_10	-0.0406
6665	Cingulum_Ant_R	Vermis_10	-0.0417
6666	Precentral_R	Vermis_10	-0.0422
6667	Caudate_R	Vermis_10	-0.0432
6668	Frontal_Inf_Oper_R	Vermis_10	-0.0456
6669	Caudate_L	Vermis_10	-0.0517
6670	Frontal_Inf_Tri_R	Vermis_10	-0.0547

Tabla 5.5: Las 40 menores correlaciones entre pares de regiones, que representan a los pares de regiones más anticorrelacionados, dado el signo negativo.

5.3. Información de Fisher en conectividad funcional

El objetivo es calcular la información de Fisher asociada a los elementos de la matriz de covarianza de una Gaussiana multivariada (Apéndice A), que vale

$$[J(C)]_{C_{ij}, C_{kl}} = \frac{1}{2} \text{Tr} \left[C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{ij}} C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{kl}} \right]. \quad (5.1)$$

Observamos en el capítulo 4 que las series temporales tienen bajo tiempo de autocorrelación característico, por lo que es posible pensar a la serie temporal como una muestra de una variable aleatoria gaussiana. A partir de este argumento, consideramos la matriz C_0 como una matriz de correlaciones de una variable gaussiana.

Posteriormente, calculamos la matriz de información de Fisher evaluada en C_0 , que tiene dimensiones $N(N-1)/2 \times N(N-1)/2$, con $N = 116$ y $N(N-1)/2 = 6670$, ya que los parámetros corresponden a los coeficientes distintos de la matriz de correlación, que es simétrica y tiene la diagonal normalizada a 1.

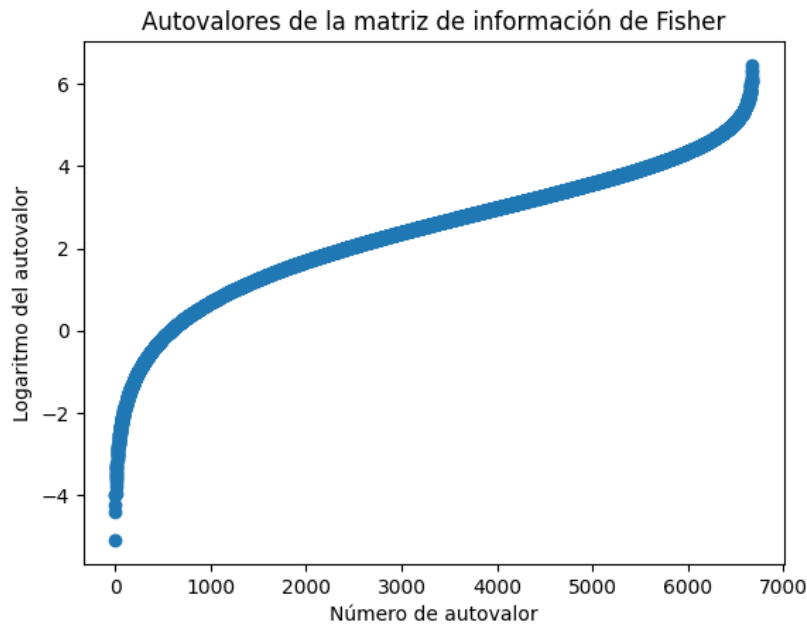


Figura 5.3: Espectro de autovalores de la matriz de información de Fisher evaluada en la matriz promedio. La escala del autovalor es logarítmica.

Una vez obtenida la matriz de información de Fisher, se procede al cálculo de su espectro de autovalores, cuyo resultado se muestra en la figura 5.3. Esta figura, en escala logarítmica, revela un conjunto reducido de autovalores significativamente superiores a los demás, lo que sugiere la posibilidad de una reducción de dimensionalidad. Este hallazgo, en línea con resultados previos obtenidos en el capítulo 3 para datos anatómicos, abre la puerta a la existencia de una reducción de dimensionalidad posible

en la conectividad funcional.

Con base en el espectro de autovalores, procedemos a llevar a cabo una descomposición de las matrices C individuales utilizando los autovectores de la matriz de información de Fisher, de acuerdo a la ecuación 5.2, con los índices ordenados de mayor a menor autovalor correspondiente. Esta descomposición proporciona una noción de apartamiento de las correlaciones individuales respecto a la poblacional.

$$C - C_0 = \sum_{i=1}^{6670} \alpha_i E_i \quad (5.2)$$

El análisis de los coeficientes α_i derivados de la descomposición de $C - C_0$ revela resultados de gran interés. Por construcción, la media poblacional de cada coeficiente α_i debe anularse.

Se procede a analizar, de manera poblacional, la distribución de los coeficientes α_i para un autovector dado de índice i (E_i) con autovalor asociado λ_i .

Definimos el desvío estándar σ_i de cada coeficiente α_i en la población

$$\sigma_i = \sqrt{\langle \alpha_i^2 \rangle - \langle \alpha_i \rangle^2},$$

donde $\langle \cdot \rangle$ representa un promedio poblacional. σ_i cuantifica la variabilidad poblacional en la dirección del autovector. Es particularmente notable el resultado que muestra la figura 5.4, donde se representa σ_i en función del autovalor correspondiente λ_i , en una escala logarítmica. Este gráfico revela una relación inversa entre ambos parámetros, lo que indica que a medida que el autovalor de la matriz de información de Fisher aumenta, la variabilidad de las matrices C con respecto a C_0 en la dirección del autovector correspondiente disminuye. En otras palabras, las direcciones asociadas a autovalores mayores son más “rígidas” a nivel poblacional, lo que podría sugerir que son direcciones donde es menos probable que ocurran cambios significativos en la conectividad funcional. Este hallazgo estimula una exploración más profunda para identificar las direcciones de máximo y mínimo autovalor, lo que arroja luz sobre las dimensiones críticas y no críticas, respectivamente, de la conectividad funcional.

En la figura 5.5, se presenta el autovector correspondiente al autovalor más grande de la matriz de información de Fisher. En la dirección de este autovector hay muy poca variabilidad poblacional. Las entradas de este autovector, representadas en valor absoluto, exhiben patrones notables que resaltan franjas de mayor magnitud, específicamente entre los índices 4-12 y 55-64 aproximadamente. Estos índices corresponden a las regiones frontales izquierda y derecha, respectivamente. La estructura de franjas implica que este autovector representa variaciones respecto a C_0 en la conectividad entre regiones frontales y todo el resto de las regiones. La baja variabilidad poblacional en la dirección de este autovector implica que la conectividad entre las regiones frontales

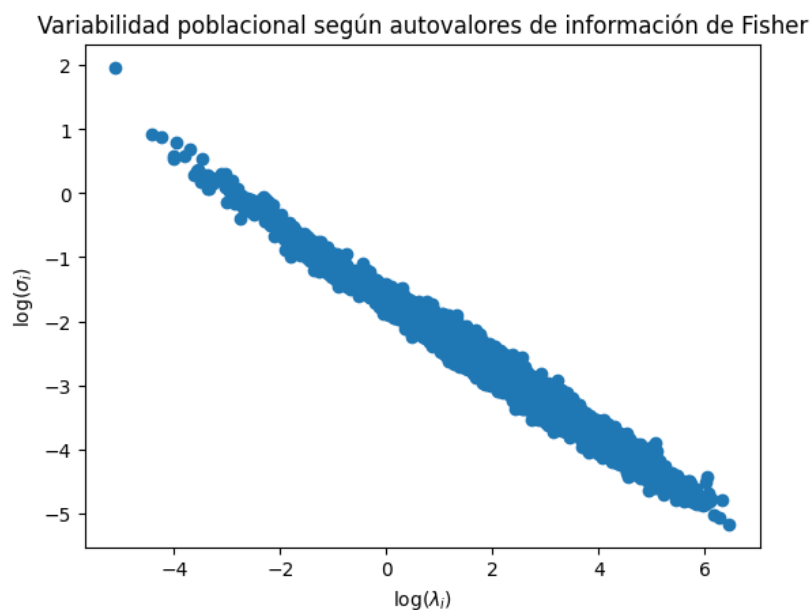


Figura 5.4: Dependencia de la variabilidad poblacional (σ_i) de los α_i con el autovalor λ_i correspondiente, en escala logarítmica.

y el resto del cerebro está altamente conservada en distintos sujetos. El hecho que la información de Fisher sea alta a lo largo de este autovector significa que la distribución de probabilidad se modifica drásticamente en esta dirección.

Dentro de las franjas de colores claros, se destacan núcleos con entradas significativamente más altas entre los índices 6-8 (frontal izquierdo) y 22-25 (temporal izquierdo), así como entre los índices 60-63 (frontal derecho) y 73-81 (temporal derecho), aunque con una amplitud ligeramente menor. Estos hallazgos sugieren que las conexiones funcionales que presentan menos variabilidad entre individuos, se encuentran predominantemente entre las regiones frontales y temporales ipsilaterales, siendo esta tendencia más acentuada en el hemisferio izquierdo.

En la figura 5.6, se exhibe el autovector asociado al menor autovalor de la matriz de información de Fisher. A simple vista, destacan los valores reducidos en los índices 0-21, que comprenden regiones frontales, la ínsula, el giro cingulado y una porción de las regiones temporales, todas ellas en el hemisferio izquierdo. Asimismo, se observan valores bajos en los índices 54-75, que corresponden a las regiones homólogas en el hemisferio derecho. Las excepciones son los índices 14 y 68, que representan el giro recto (región frontal) izquierdo y derecho, respectivamente. Estas características parecen complementar al autovector asociado al autovalor máximo.

La interpretación de este resultado sugiere que estas conexiones son las que experimentan una mayor variabilidad entre individuos. Esto podría deberse a factores no fisiológicos y podría estar relacionado con diferencias en la conectividad funcional que son más susceptibles a cambios o adaptaciones individuales. El hecho de que el autovalor asociado a este autovector sea pequeño implica que variaciones a lo largo de esta

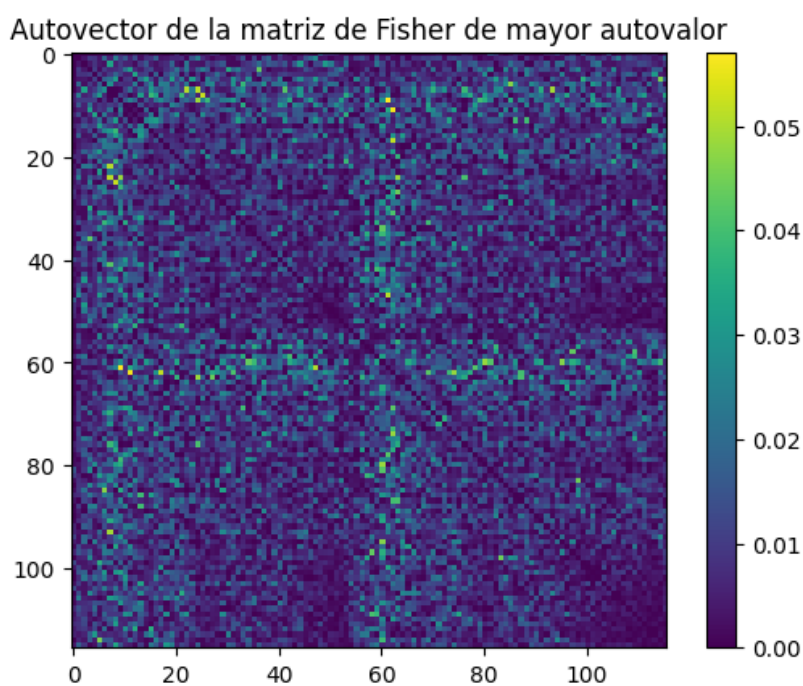


Figura 5.5: Representación matricial del autovector de la matriz de información de Fisher correspondiente al máximo autovalor. Los colores identifican el valor numérico según la escala a la derecha.

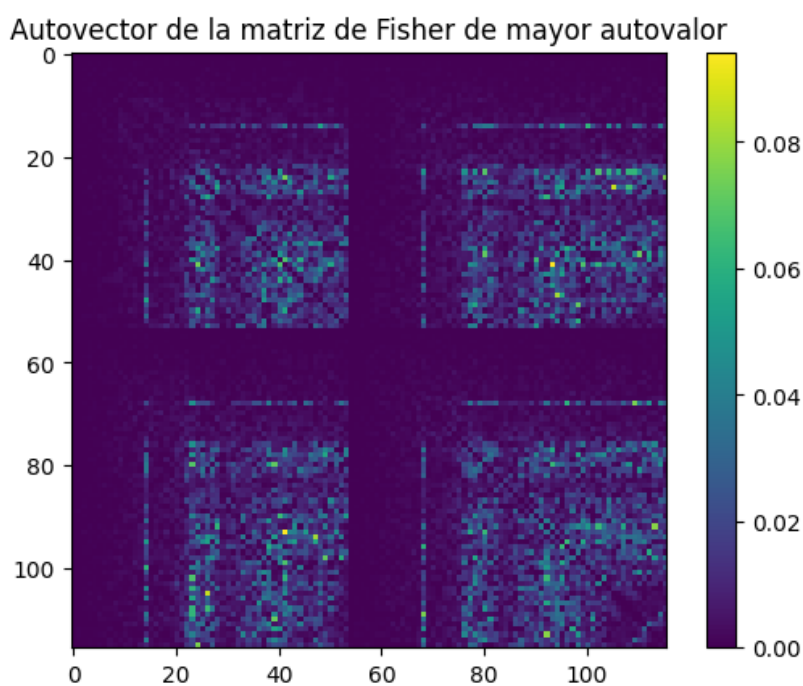


Figura 5.6: Representación matricial del autovector de la matriz de información de Fisher correspondiente al mínimo autovalor. Los colores identifican el valor numérico según la escala a la derecha.

dirección tienen poco impacto en la distribución de probabilidad.

La notable complementariedad observada entre el primer y último autovector mo-

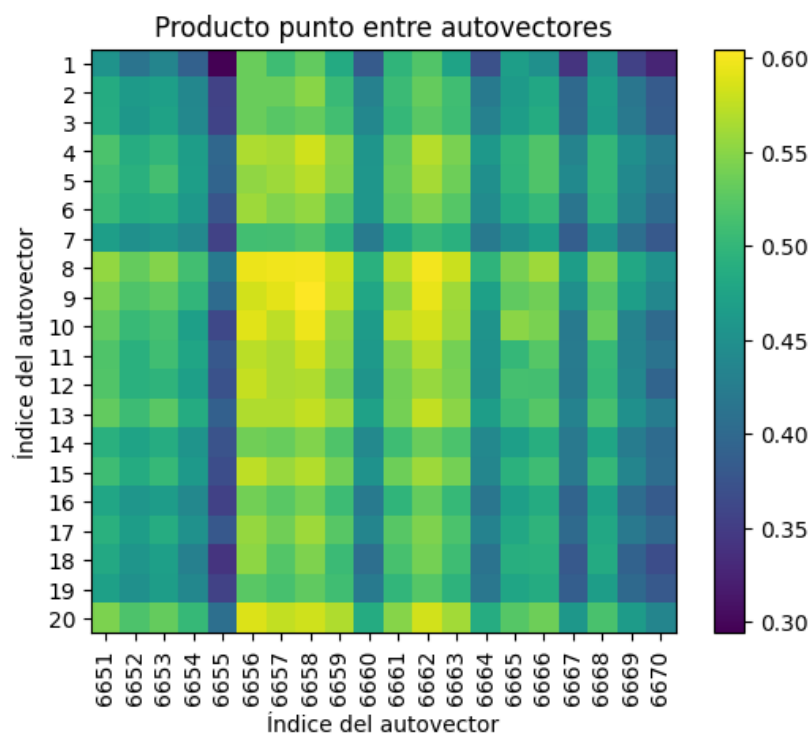


Figura 5.7: Representación del producto interno vectorial entre los módulos de los autovectores de la matriz de información de Fisher correspondientes a los primeros 20 autovalores con los correspondientes a los últimos 20 autovalores. Los colores identifican el valor numérico según la escala a la derecha.

tiva una investigación más profunda para determinar si este patrón se repite en todos los autovectores correspondientes a los máximos y mínimos autovalores. La figura 5.7 ilustra el producto interno entre los autovectores, presentados en forma vectorial y considerando sus valores absolutos, para los primeros 20 autovectores en contraste con los últimos 20.

Este análisis revela que el autovector número 1 y el número 6670 (el último) presentan una baja intersección, que es numéricamente lo analizado anteriormente. Además, se identifican varios conjuntos de autovectores que también muestran una complementariedad significativa, como el autovector 6667, 6664, 6660, y de manera especialmente notable, el autovector 6655, en comparación con los primeros autovectores. Asimismo el autovector 7 con los últimos autovectores. Estos resultados indican que ciertos autovectores que corresponden a máximos y mínimos autovalores tienden a mostrar patrones de conectividad funcional que son complementarios entre sí.

Capítulo 6

Conclusiones

“Who knows? Have patience. Go where you must go, and hope!”

— Gandalf

En este trabajo estudiamos las correlaciones poblacionales en datos neuroanatómicos y las de conectividad funcional de una muestra de poblaciones de San Carlos de Bariloche, Florencio Varela (Buenos Aires) y sus respectivas zonas de influencia. Esta muestra de 193 individuos fue provista de una tesis de maestría anterior[5, 6], recolectada de imágenes de resonancia magnética nuclear de adultos sin patologías neurológicas conocidas. Primero se analizaron los datos neuroanatómicos, de donde se obtuvieron 3 parámetros de 62 regiones de la corteza cerebral. Buscamos una descripción estadística de los cerebros, e identificar en ella los parámetros a tener en cuenta para determinar si la muestra de un dado individuo puede ser considerada normal o no, entendiendo que dichos parámetros pueden ser distintos para cada región. Para ello se suele reducir la dimensión del espacio de parámetros a los así llamados “componentes principales” o una combinación de ellos usando criterios basados en la varianza de los datos. En cambio, en este estudio desarrollamos una estrategia que justifique una reducción óptima en cuanto a información preservada.

Inicialmente desarrollado por Machta et al.[2], el método de reducción de parámetros elige preservar aquellos asociados a direcciones del espacio que son máximamente informativas. Estas direcciones son los autovectores de la matriz de Fisher correspondientes a autovalores grandes. Los autovectores con autovalores pequeños se asocian a parámetros que prácticamente no modifican la distribución de probabilidad condicionada. En este trabajo demostramos que la variabilidad poblacional se concentra a lo largo de estas direcciones.

En cada región analizada, la matriz de covarianza C entre medidas anatómicas de volúmenes, áreas y espesores se asocia a un elipsoide con forma de disco, ya que uno de sus autovalores es mucho menor a los otros dos. Los discos de distintas regiones

son similares entre sí. La información de Fisher evaluada en la matriz de covarianza de cada una de las regiones consideradas se caracteriza por tener un autovalor mucho mayor a los otros dos, lo cual justifica construir un modelo reducido que contenga un único parámetro. El modelo reducido es combinación lineal de una matriz fija y otra que modula el espesor del disco de cada región. Con este modelo se logra disminuir aproximadamente a la mitad el error cuadrático medio en comparación con un modelo sin parámetros ajustables. El agregado de uno o dos parámetros adicionales sólo modifica marginalmente el error cuadrático medio.

En el análisis de los datos de resonancias magnéticas funcionales, se encontró que la señal temporal de cada región tiene una desviación estándar característica, así como también una autocorrelación característica y una frecuencia de máxima potencia, estas últimas dos con poca variabilidad entre las regiones, exceptuando regiones cerebelares. En efecto, las regiones del cerebelo tienen mayores desviaciones estándar y frecuencias de máxima potencia, y menores autocorrelaciones que las demás regiones.

También se encontró que las correlaciones entre pares de regiones no cambian entre realizaciones de un mismo sujeto y tampoco entre sujetos, y que los pares de regiones que más se correlacionan son los pares de regiones contralaterales, con menor correlación en áreas límbicas y en áreas asociadas al lenguaje. Además de esta asimetría funcional, las áreas del lenguaje exhiben asimetrías anatómicas[6, 24]. Dentro de los pares de regiones ipsilaterales, lo más destacable es que las regiones más correlacionadas son anatómicamente contiguas.

En el análisis de la conectividad funcional se encontró que las direcciones del espacio de parámetros dadas por los autovectores de la matriz de Fisher correspondientes a máximos autovalores, que son donde más se modifica la distribución de probabilidad, son las que menos varían poblacionalmente. Más precisamente, el logaritmo de la varianza de la proyección de la matriz de conectividad a lo largo de cada autovector está anti-correlacionado con el logaritmo del autovalor correspondiente. Es decir, las matrices individuales varían en las direcciones donde la distribución de probabilidad se ve sólo marginalmente modificada. En este caso, el parámetro asociado a este cambio describe las características idiosincráticas de cada sujeto.

Se observó que el autovector de la matriz de Fisher correspondiente al máximo autovalor contiene conexiones ipsilaterales entre los lóbulos frontal y temporal. La mínima variabilidad poblacional a lo largo de esta dirección podría quizás relacionarse con el hecho que las epilepsias frontales y temporales producen alteraciones en los tractos frontotemporales, que dan déficits cognitivos[25]. Podría entonces hipotetizarse que fluctuaciones en estas características podrían dar lugar a cambios que no son viables desde el punto de vista evolutivo.

Por otro lado, el autovector correspondiente al mínimo autovalor es complementario al primero. Esta complementariedad es extensiva a varios de los autovectores

correspondientes a los autovalores grandes y pequeños.

El análisis aquí realizado permite prestar atención a un aspecto de la reducción de dimensionalidad que parece haber pasado inadvertido hasta el momento. Cuando la matriz de covarianza de un sujeto específico difiere de la del promedio poblacional, puede hacerlo en una dirección alineada con autovectores de la matriz de Fisher con autovalores grandes o pequeños. Para una misma discrepancia, el primer caso debería dar una señal de alarma, ya que dicha anomalía es muy poco frecuente en la población sana. El segundo caso debe interpretarse como normal. Una reducción de la dimensión con el objetivo de identificar casos preocupantes, por ende, debe seleccionar las direcciones con autovalores grandes. En cambio, una reducción de la dimensión que apunte a caracterizar toda la riqueza de las fluctuaciones en la población sana, como es el caso de PCA, debe concentrarse en direcciones con autovalor pequeño. Como se discutió anteriormente, estas direcciones coinciden con las de máxima varianza poblacional.

Apéndice A

Derivación de la información de Fisher para una distribución Gaussiana

Para calcular la información de Fisher de la distribución Gaussiana multivariada se evalúa la ecuación 2.5 con la distribución de probabilidad de la ecuación 3.1, con media nula. Para este caso, se debe resolver analíticamente la expresión

$$[J(C)]_{C_{ij}, C_{kl}} = - \left\langle \frac{\partial^2}{\partial C_{ij} \partial C_{kl}} \ln p(\vec{x}|C) \right\rangle. \quad (\text{A.1})$$

Reemplazando por la distribución de probabilidad correspondiente obtenemos

$$[J(C)]_{C_{ij}, C_{kl}} = \frac{1}{2} \left\langle \frac{\partial^2}{\partial C_{ij} \partial C_{kl}} \left[(\vec{x})^T C^{-1} (\vec{x}) + \ln \det(C) + \frac{n}{2} \ln(2\pi) \right] \right\rangle. \quad (\text{A.2})$$

El último término es una constante, por lo que al derivar se anulará. Calculamos para cada término por separado. Analizamos el primer término, usando las derivadas matriciales[26] y la propiedad cíclica de la traza

$$\begin{aligned}
& \frac{1}{2} \left\langle \frac{\partial^2}{\partial C_{ij} \partial C_{kl}} \left[(\vec{x})^T C^{-1} (\vec{x}) \right] \right\rangle \\
&= \frac{1}{2} \left\langle (\vec{x})^T \frac{\partial^2}{\partial C_{ij} \partial C_{kl}} C^{-1} (\vec{x}) \right\rangle \\
&= \frac{1}{2} \left\langle (\vec{x})^T \frac{\partial}{\partial C_{ij}} \left(-C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{kl}} C^{-1} \right) (\vec{x}) \right\rangle \\
&= \frac{1}{2} \left\langle (\vec{x})^T \left(C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{ij}} C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{kl}} C^{-1} + C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{kl}} C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{ij}} C^{-1} \right) (\vec{x}) \right\rangle \tag{A.3} \\
&= \frac{1}{2} \text{Tr} \left[\left(C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{ij}} C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{kl}} C^{-1} + C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{kl}} C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{ij}} C^{-1} \right) C \right] \\
&= \text{Tr} \left[C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{ij}} C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{kl}} \right].
\end{aligned}$$

Para el segundo término usamos que la matriz C es simétrica y los valores de derivadas matriciales[26], por lo que la derivada respecto a C_{kl} se calcula como

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial C_{kl}} \ln \det(C^{-1}) &= \text{Tr} \left[\left(\frac{\partial}{\partial C} \ln \det(C) \right) \left(\frac{\partial C}{\partial C_{kl}} \right) \right] \\
&= \text{Tr} \left[\frac{1}{\det(C)} \left(\frac{\partial}{\partial C} \det(C) \right) \left(\frac{\partial C}{\partial C_{kl}} \right) \right] \\
&= \text{Tr} \left[\frac{1}{\det(C)} \det(C) (C^{-1})^T \left(\frac{\partial C}{\partial C_{kl}} \right) \right] \tag{A.4} \\
&= \text{Tr} \left[C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{kl}} \right].
\end{aligned}$$

Para obtener la matriz de información de Fisher calculamos la derivada respecto a C_{ij} de este término como

$$\begin{aligned}
& \frac{1}{2} \left\langle \frac{\partial}{\partial C_{ij}} \text{Tr} \left[C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{kl}} \right] \right\rangle \\
&= \frac{1}{2} \left\langle \text{Tr} \left[\frac{\partial}{\partial C_{ij}} \text{Tr} \left[C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{kl}} \right] \frac{\partial C}{\partial C_{ij}} \right] \right\rangle \\
&= \frac{1}{2} \left\langle \text{Tr} \left[- \left(C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{kl}} C^{-1} \right)^T \frac{\partial C}{\partial C_{ij}} \right] \right\rangle \tag{A.5} \\
&= -\frac{1}{2} \left\langle \text{Tr} \left[\left(C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{kl}} C^{-1} \right) \frac{\partial C}{\partial C_{ij}} \right] \right\rangle \\
&= -\frac{1}{2} \text{Tr} \left[\left(C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{kl}} C^{-1} \right) \frac{\partial C}{\partial C_{ij}} \right].
\end{aligned}$$

Donde nuevamente utilizamos los valores de las derivadas matriciales y la simetría

de las matrices C y C^{-1} . Además utilizamos que el valor medio no cambia el resultado porque no depende de los datos \vec{x} . Finalmente, usando la propiedad cíclica de la traza, y el resultado de ambos términos, se tiene que para la distribución Gaussiana multivariada la información de Fisher se calcula analíticamente como

$$\boxed{[J(C)]_{C_{ij}, C_{kl}} = \frac{1}{2} \text{Tr} \left[C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{ij}} C^{-1} \frac{\partial C}{\partial C_{kl}} \right]}. \quad (\text{A.6})$$

Apéndice B

B.1. Desvío estándar de las señales temporales

Región	Desvío Estándar	Región	Desvío Estándar
Vermis_1.2	35.90 ± 11.96	Frontal_Inf_Tri_L	13.61 ± 3.28
Vermis_10	32.82 ± 14.50	Amygdala_R	13.57 ± 5.66
Cerebelum_3.L	27.75 ± 11.22	Occipital_Mid_R	13.53 ± 4.22
Vermis_3	25.68 ± 9.56	Frontal_Inf_Oper_L	13.49 ± 4.30
Cerebelum_3.R	25.42 ± 9.72	Frontal_Mid_Orb_L	13.43 ± 4.75
Cuneus_L	22.78 ± 9.45	Supp_Motor_Area_R	13.43 ± 4.26
Angular_L	22.77 ± 5.50	Cingulum_Mid_L	13.35 ± 4.74
Precuneus_R	22.44 ± 6.03	Cerebelum_6.L	13.20 ± 4.16
Cuneus_R	22.02 ± 8.94	Cerebelum_Crus1_R	13.17 ± 4.55
Calcarine_L	20.67 ± 8.23	Cerebelum_4.5_R	13.04 ± 4.61
Precuneus_L	20.19 ± 5.93	ParaHippocampal_L	13.02 ± 3.92
Heschl_L	20.13 ± 6.52	Frontal_Inf_Orb_R	12.96 ± 3.54
Vermis_4.5	19.70 ± 7.94	Vermis_8	12.96 ± 6.86
Cingulum_Post_R	19.70 ± 6.58	Occipital_Mid_L	12.63 ± 4.74
Parietal_Sup_R	19.67 ± 7.02	Frontal_Mid_L	12.54 ± 3.75
Angular_R	19.50 ± 4.81	Insula_R	12.49 ± 3.26
Parietal_Inf_R	19.43 ± 5.67	Temporal_Mid_R	12.48 ± 4.42
Frontal_Med_Orb_L	18.92 ± 5.80	Frontal_Inf_Orb_L	12.39 ± 3.90
Frontal_Sup_Medial_L	18.63 ± 5.48	ParaHippocampal_R	12.38 ± 4.23
Heschl_R	18.63 ± 7.43	Frontal_Inf_Tri_R	12.36 ± 3.27
Cingulum_Post_L	18.45 ± 5.11	Thalamus_R	12.31 ± 4.34
Paracentral_Lobule_R	18.36 ± 8.62	Temporal_Mid_L	12.22 ± 4.45
Calcarine_R	17.87 ± 8.28	Temporal_Pole_Mid_R	12.20 ± 4.09
Temporal_Sup_L	17.82 ± 6.22	Rolandic_Oper_L	12.15 ± 4.33
Temporal_Pole_Sup_R	17.76 ± 5.03	Rectus_L	12.02 ± 4.92
Temporal_Pole_Sup_L	17.69 ± 5.44	Rolandic_Oper_R	11.88 ± 3.64
Lingual_L	17.19 ± 6.75	Frontal_Sup_L	11.80 ± 3.68
Lingual_R	17.08 ± 6.97	Cerebelum_6_R	11.76 ± 4.34
Parietal_Sup_L	16.79 ± 5.41	Frontal_Sup_R	11.66 ± 3.25
Occipital_Sup_L	16.35 ± 7.70	Cerebelum_Crus2_L	11.49 ± 4.29
Cingulum_Ant_L	16.31 ± 5.16	Thalamus_L	11.22 ± 3.63
Frontal_Sup_Medial_R	16.25 ± 4.43	Precentral_R	11.18 ± 3.80
Parietal_Inf_L	16.13 ± 4.27	Frontal_Sup_Orb_R	11.18 ± 4.08
Frontal_Med_Orb_R	16.03 ± 4.28	Precentral_L	11.08 ± 3.81
Frontal_Mid_Orb_R	15.95 ± 6.49	Rectus_R	11.02 ± 4.99
Vermis_9	15.90 ± 5.61	Cerebelum_9_R	10.97 ± 3.76
Vermis_6	15.65 ± 9.16	Insula_L	10.94 ± 3.14
Cerebelum_10.L	15.51 ± 6.99	Caudate_L	10.73 ± 3.62
Paracentral_Lobule_L	15.20 ± 6.85	Caudate_R	10.65 ± 2.87
SupraMarginal_R	14.92 ± 4.52	Cerebelum_Crus2_R	10.60 ± 4.68
Cerebelum_4.5.L	14.91 ± 4.91	Fusiform_L	10.39 ± 4.29
Occipital_Sup_R	14.89 ± 6.66	Cerebelum_9.L	10.28 ± 3.47
Amygdala_L	14.88 ± 5.90	Frontal_Sup_Orb_L	10.21 ± 3.78
SupraMarginal_L	14.71 ± 4.19	Cerebelum_7b_R	9.93 ± 5.53
Occipital_Inf_R	14.52 ± 5.97	Olfactory_R	9.78 ± 3.02
Supp_Motor_Area_L	14.40 ± 4.46	Olfactory_L	9.62 ± 2.83
Cerebelum_10.R	14.38 ± 7.84	Putamen_L	9.29 ± 2.50
Occipital_Inf_L	14.38 ± 5.88	Putamen_R	9.17 ± 2.38
Frontal_Mid_R	14.27 ± 3.72	Pallidum_L	9.04 ± 2.83
Cingulum_Ant_R	14.21 ± 4.79	Cerebelum_8_R	8.96 ± 5.33
Postcentral_L	14.19 ± 6.75	Cerebelum_8.L	8.77 ± 3.68
Temporal_Sup_R	14.13 ± 5.10	Fusiform_R	8.74 ± 3.66
Vermis_7	13.97 ± 8.65	Temporal_Inf_R	8.69 ± 3.22
Cingulum_Mid_R	13.80 ± 4.00	Hippocampus_L	8.66 ± 3.00
Postcentral_R	13.78 ± 6.31	Cerebelum_7b.L	8.58 ± 3.43
Cerebelum_Crus1.L	13.73 ± 4.79	Temporal_Inf.L	8.40 ± 2.39
Temporal_Pole_Mid.L	13.69 ± 5.41	Pallidum_R	8.38 ± 2.48
Frontal_Inf_Oper_R	13.67 ± 4.03	Hippocampus.R	7.41 ± 2.90

Tabla B.1: Valores por región del desvío estándar de cada señal temporal, promediado poblacionalmente.

B.2. Frecuencia máxima de la transformada de Fourier de las señales temporales

Región	Frecuencia máxima [Hz]	Región	Frecuencia máxima [Hz]
Cerebelum_3_L	0.060 ± 0.029	Olfactory_L	0.028 ± 0.019
Vermis_10	0.057 ± 0.027	Cerebelum_6_L	0.028 ± 0.018
Vermis_1_2	0.054 ± 0.025	Cingulum_Post_R	0.028 ± 0.014
Cerebelum_3_R	0.049 ± 0.028	Precentral_R	0.028 ± 0.020
Vermis_3	0.047 ± 0.027	Temporal_Sup_L	0.028 ± 0.019
Cerebelum_10_L	0.043 ± 0.027	SupraMarginal_R	0.028 ± 0.017
Pallidum_R	0.042 ± 0.027	Cingulum_Mid_R	0.028 ± 0.016
Thalamus_R	0.040 ± 0.024	Cerebelum_7b_L	0.027 ± 0.018
Heschl_L	0.039 ± 0.026	Calcarine_R	0.027 ± 0.016
Caudate_R	0.039 ± 0.024	Occipital_Inf_R	0.027 ± 0.018
Cerebelum_10_R	0.039 ± 0.024	Temporal_Pole_Sup_R	0.027 ± 0.018
Thalamus_L	0.039 ± 0.024	Occipital_Sup_L	0.027 ± 0.017
Amygdala_L	0.038 ± 0.023	Parietal_Sup_R	0.027 ± 0.014
Cerebelum_4_5_R	0.037 ± 0.024	Postcentral_R	0.027 ± 0.017
Cerebelum_9_R	0.037 ± 0.024	Temporal_Mid_R	0.027 ± 0.017
Putamen_R	0.037 ± 0.026	Vermis_4_5	0.027 ± 0.017
Putamen_L	0.037 ± 0.026	Angular_L	0.026 ± 0.011
Cerebelum_9_L	0.037 ± 0.023	Temporal_Pole_Mid_R	0.026 ± 0.019
Vermis_9	0.036 ± 0.023	Precuneus_L	0.026 ± 0.011
Heschl_R	0.036 ± 0.025	Temporal_Pole_Sup_L	0.026 ± 0.017
Caudate_L	0.035 ± 0.022	Postcentral_L	0.026 ± 0.015
Amygdala_R	0.035 ± 0.026	Frontal_Sup_Medial_L	0.026 ± 0.015
Hippocampus_R	0.035 ± 0.023	Frontal_Mid_Orb_R	0.026 ± 0.015
Pallidum_L	0.034 ± 0.021	Cerebelum_Crus2_L	0.026 ± 0.014
Cerebelum_4_5_L	0.033 ± 0.022	Frontal_Sup_Medial_R	0.026 ± 0.015
ParaHippocampal_L	0.033 ± 0.024	Cerebelum_Crus1_L	0.026 ± 0.016
Insula_L	0.032 ± 0.021	Frontal_Sup_Orb_L	0.026 ± 0.015
Cingulum_Post_L	0.031 ± 0.016	Fusiform_R	0.026 ± 0.018
Frontal_Sup_L	0.031 ± 0.019	Cerebelum_7b_R	0.026 ± 0.017
Occipital_Mid_R	0.031 ± 0.022	Parietal_Inf_L	0.026 ± 0.012
Occipital_Sup_R	0.031 ± 0.021	Precuneus_R	0.026 ± 0.012
Hippocampus_L	0.031 ± 0.022	Paracentral_Lobule_R	0.026 ± 0.014
Vermis_7	0.031 ± 0.019	Lingual_R	0.025 ± 0.015
Frontal_Inf_Tri_L	0.031 ± 0.018	Vermis_8	0.025 ± 0.017
Temporal_Sup_R	0.031 ± 0.022	Cuneus_R	0.025 ± 0.016
Cingulum_Mid_L	0.030 ± 0.020	Lingual_L	0.025 ± 0.016
Calcarine_L	0.030 ± 0.019	Temporal_Pole_Mid_L	0.025 ± 0.018
Insula_R	0.030 ± 0.020	Supp_Motor_Area_R	0.025 ± 0.015
Frontal_Mid_L	0.030 ± 0.020	Frontal_Inf_Orb_R	0.025 ± 0.018
Occipital_Inf_L	0.030 ± 0.020	Frontal_Med_Orb_L	0.025 ± 0.015
Rolandic_Oper_R	0.030 ± 0.021	Supp_Motor_Area_L	0.025 ± 0.015
Cerebelum_6_R	0.030 ± 0.021	Rectus_L	0.025 ± 0.017
SupraMarginal_L	0.030 ± 0.018	Angular_R	0.025 ± 0.011
Rolandic_Oper_L	0.030 ± 0.018	Parietal_Inf_R	0.025 ± 0.013
Frontal_Inf_Oper_L	0.030 ± 0.015	Olfactory_R	0.025 ± 0.017
Frontal_Inf_Oper_R	0.030 ± 0.018	Temporal_Mid_L	0.025 ± 0.014
Cuneus_L	0.030 ± 0.018	Frontal_Med_Orb_R	0.024 ± 0.016
ParaHippocampal_R	0.029 ± 0.022	Temporal_Inf_L	0.024 ± 0.014
Cerebelum_8_L	0.029 ± 0.020	Frontal_Mid_Orb_L	0.024 ± 0.014
Occipital_Mid_L	0.029 ± 0.020	Cingulum_Ant_L	0.024 ± 0.016
Fusiform_L	0.029 ± 0.020	Frontal_Mid_R	0.023 ± 0.015
Paracentral_Lobule_L	0.029 ± 0.018	Cingulum_Ant_R	0.023 ± 0.016
Cerebelum_8_R	0.028 ± 0.019	Cerebelum_Crus2_R	0.022 ± 0.010
Parietal_Sup_L	0.028 ± 0.016	Vermis_6	0.022 ± 0.013
Precentral_L	0.028 ± 0.016	Frontal_Sup_R	0.022 ± 0.009
Frontal_Inf_Orb_L	0.028 ± 0.019	Rectus_R	0.022 ± 0.013
Cerebelum_Crus1_R	0.028 ± 0.016	Temporal_Inf_R	0.021 ± 0.011
Frontal_Inf_Tri_R	0.028 ± 0.017	Frontal_Sup_Orb_R	0.021 ± 0.010

Tabla B.2: Valores por región de la frecuencia donde la transformada de Fourier de la señal temporal tiene su pico máximo, promediado poblacionalmente.

B.3. Autocorrelación característica de las señales temporales

Región	Autocorrelación Característica [s]	Región	Autocorrelación característica [s]
Rectus_R	31.53 ± 12.57	Cuneus_R	25.62 ± 12.56
Frontal_Inf_Orb_R	30.81 ± 11.93	Rolandic_Oper_L	25.46 ± 11.23
Olfactory_R	30.46 ± 13.82	Insula_R	25.38 ± 10.89
Frontal_Med_Orb_R	30.46 ± 11.92	Parietal_Inf_L	25.30 ± 11.83
Cingulum_Ant_R	29.86 ± 10.94	Temporal_Mid_R	25.22 ± 12.00
Frontal_Sup_Orb_R	29.70 ± 11.45	Paracentral_Lobule_L	25.22 ± 9.83
Temporal_Inf_L	29.58 ± 12.34	Cerebelum_7b_R	25.06 ± 10.83
Fusiform_L	29.54 ± 12.27	Precuneus_R	25.06 ± 8.27
Frontal_Inf_Tri_R	29.50 ± 13.18	SupraMarginal_L	24.98 ± 10.99
Frontal_Mid_Orb_R	29.31 ± 11.81	Frontal_Mid_L	24.90 ± 12.16
Temporal_Pole_Mid_R	29.27 ± 12.08	Cerebelum_8_L	24.90 ± 12.66
Frontal_Med_Orb_L	29.27 ± 12.60	Occipital_Sup_R	24.86 ± 10.89
Frontal_Sup_Orb_L	29.27 ± 13.06	Cerebelum_6_R	24.86 ± 12.05
Temporal_Inf_R	29.23 ± 12.32	Rolandic_Oper_R	24.78 ± 14.06
Frontal_Inf_Orb_L	28.99 ± 11.32	Frontal_Inf_Oper_L	24.78 ± 12.89
Cingulum_Ant_L	28.99 ± 12.27	Cuneus_L	24.67 ± 10.68
Cerebelum_Crus2_R	28.75 ± 12.23	Vermis_8	24.43 ± 12.04
Temporal_Pole_Mid_L	28.63 ± 13.31	Cerebelum_6_L	24.39 ± 11.05
Frontal_Sup_Medial_R	28.43 ± 11.56	Parietal_Sup_L	24.39 ± 9.83
Cerebelum_Crus2_L	28.31 ± 11.47	Angular_L	24.35 ± 11.04
Occipital_Inf_L	28.08 ± 12.82	Vermis_7	24.35 ± 12.63
Rectus_L	28.08 ± 12.21	Cerebelum_7b_L	24.31 ± 11.98
SupraMarginal_R	27.80 ± 11.97	Occipital_Mid_R	24.27 ± 10.68
Cerebelum_Crus1_L	27.76 ± 11.84	Cingulum_Mid_R	24.23 ± 10.74
Frontal_Inf_Oper_R	27.76 ± 11.66	Frontal_Inf_Tri_L	24.23 ± 10.16
Vermis_4_5	27.68 ± 11.36	Hippocampus_L	24.19 ± 11.51
Occipital_Sup_L	27.44 ± 11.49	Angular_R	24.11 ± 8.98
Frontal_Mid_R	27.44 ± 12.82	Calcarine_L	23.95 ± 8.98
Frontal_Sup_Medial_L	27.44 ± 11.22	Cingulum_Mid_L	23.83 ± 11.74
Temporal_Pole_Sup_R	27.36 ± 12.43	Insula_L	23.79 ± 11.28
Lingual_R	27.32 ± 10.74	ParaHippocampal_R	23.67 ± 11.47
Supp_Motor_Area_R	27.28 ± 10.90	Cingulum_Post_L	23.56 ± 8.38
Frontal_Sup_R	27.28 ± 11.12	Postcentral_L	23.52 ± 9.40
Olfactory_L	27.08 ± 12.76	Cingulum_Post_R	23.04 ± 11.56
Paracentral_Lobule_R	27.04 ± 10.16	Cerebelum_9_R	22.64 ± 12.00
Fusiform_R	27.01 ± 12.58	Occipital_Mid_L	22.52 ± 10.56
Parietal_Inf_R	26.85 ± 10.66	Precentral_L	22.52 ± 9.87
Postcentral_R	26.69 ± 10.94	Heschl_R	22.52 ± 12.81
Precuneus_L	26.49 ± 11.14	Putamen_L	22.29 ± 10.65
Frontal_Mid_Orb_L	26.45 ± 11.17	Pallidum_L	21.73 ± 12.33
Cerebelum_4_5_L	26.41 ± 13.93	Pallidum_R	21.73 ± 11.23
Frontal_Sup_L	26.41 ± 10.54	Vermis_9	21.65 ± 11.88
Lingual_L	26.41 ± 10.73	Cerebelum_4_5_R	21.53 ± 14.03
Supp_Motor_Area_L	26.37 ± 8.96	Putamen_R	21.22 ± 10.40
Calcarine_R	26.37 ± 9.07	Amygdala_L	21.18 ± 12.08
Occipital_Inf_R	26.33 ± 12.73	Caudate_R	21.18 ± 11.83
Parietal_Sup_R	26.25 ± 10.41	Thalamus_R	21.10 ± 13.13
Precentral_R	26.21 ± 11.87	Cerebelum_9_L	20.98 ± 9.97
Temporal_Pole_Sup_L	26.13 ± 11.80	Thalamus_L	20.90 ± 12.11
Cerebelum_Crus1_R	26.09 ± 11.73	Cerebelum_10_L	20.66 ± 13.03
Cerebelum_8_R	26.05 ± 11.64	Heschl_L	20.58 ± 12.34
Temporal_Sup_R	26.01 ± 12.50	Cerebelum_10_R	20.46 ± 11.94
Temporal_Mid_L	25.97 ± 11.96	Caudate_L	19.99 ± 12.16
Vermis_6	25.74 ± 12.13	Cerebelum_3_R	16.34 ± 11.31
Amygdala_R	25.70 ± 13.59	Vermis_3	16.22 ± 10.44
Temporal_Sup_L	25.70 ± 10.40	Cerebelum_3_L	15.47 ± 12.35
Hippocampus_R	25.66 ± 12.66	Vermis_10	14.51 ± 8.99
ParaHippocampal_L	25.66 ± 11.09	Vermis_1_2	13.56 ± 7.79

Tabla B.3: Valores por región de la autocorrelación característica de cada señal temporal, promediado poblacionalmente.

B.4. Regiones ordenadas para el capítulo 5.1

In.	Región	Lóbulo	Hemisferio	In.	Región	Lóbulo	Hemisferio
0	Precentral_L	Frontal	Izquierdo	58	Frontal_Mid_Orb_R	Frontal	Derecho
1	Frontal_Sup_L	Frontal	Izquierdo	59	Frontal_Inf_Oper_R	Frontal	Derecho
2	Frontal_Sup_Orb_L	Frontal	Izquierdo	60	Frontal_Inf_Tri_R	Frontal	Derecho
3	Frontal_Mid_L	Frontal	Izquierdo	61	Frontal_Inf_Orb_R	Frontal	Derecho
4	Frontal_Mid_Orb_L	Frontal	Izquierdo	62	Rolandic_Oper_R	Frontal	Derecho
5	Frontal_Inf_Oper_L	Frontal	Izquierdo	63	Supp_Motor_Area_R	Frontal	Derecho
6	Frontal_Inf_Tri_L	Frontal	Izquierdo	64	Olfactory_R	Frontal	Derecho
7	Frontal_Inf_Orb_L	Frontal	Izquierdo	65	Frontal_Sup_Medial_R	Frontal	Derecho
8	Rolandic_Oper_L	Frontal	Izquierdo	66	Frontal_Med_Orb_R	Frontal	Derecho
9	Supp_Motor_Area_L	Frontal	Izquierdo	67	Rectus_R	Frontal	Derecho
10	Olfactory_L	Frontal	Izquierdo	68	Paracentral_Lobule_R	Frontal	Derecho
11	Frontal_Sup_Medial_L	Frontal	Izquierdo	69	Insula_R	Ínsula y giro cingulado	Derecho
12	Frontal_Med_Orb_L	Frontal	Izquierdo	70	Cingulum_Ant_R	Ínsula y giro cingulado	Derecho
13	Rectus_L	Frontal	Izquierdo	71	Cingulum_Mid_R	Ínsula y giro cingulado	Derecho
14	Paracentral_Lobule_L	Frontal	Izquierdo	72	Cingulum_Post_R	Ínsula y giro cingulado	Derecho
15	Insula_L	Ínsula y giro cingulado	Izquierdo	73	Hippocampus_R	Temporal	Derecho
16	Cingulum_Ant_L	Ínsula y giro cingulado	Izquierdo	74	ParaHippocampal_R	Temporal	Derecho
17	Cingulum_Mid_L	Ínsula y giro cingulado	Izquierdo	75	Amygdala_R	Temporal	Derecho
18	Cingulum_Post_L	Ínsula y giro cingulado	Izquierdo	76	Fusiform_R	Temporal	Derecho
19	Hippocampus_L	Temporal	Izquierdo	77	Heschl_R	Temporal	Derecho
20	ParaHippocampal_L	Temporal	Izquierdo	78	Temporal_Sup_R	Temporal	Derecho
21	Amygdala_L	Temporal	Izquierdo	79	Temporal_Pole_Sup_R	Temporal	Derecho
22	Fusiform_L	Temporal	Izquierdo	80	Temporal_Mid_R	Temporal	Derecho
23	Heschl_L	Temporal	Izquierdo	81	Temporal_Pole_Mid_R	Temporal	Derecho
24	Temporal_Sup_L	Temporal	Izquierdo	82	Temporal_Inf_R	Temporal	Derecho
25	Temporal_Pole_Sup_L	Temporal	Izquierdo	83	Calcarine_R	Occipital	Derecho
26	Temporal_Mid_L	Temporal	Izquierdo	84	Cuneus_R	Occipital	Derecho
27	Temporal_Pole_Mid_L	Temporal	Izquierdo	85	Lingual_R	Occipital	Derecho
28	Temporal_Inf_L	Temporal	Izquierdo	86	Occipital_Sup_R	Occipital	Derecho
29	Calcarine_L	Occipital	Izquierdo	87	Occipital_Mid_R	Occipital	Derecho
30	Cuneus_L	Occipital	Izquierdo	88	Occipital_Inf_R	Occipital	Derecho
31	Lingual_L	Occipital	Izquierdo	89	Postcentral_R	Parietal	Derecho
32	Occipital_Sup_L	Occipital	Izquierdo	90	Parietal_Sup_R	Parietal	Derecho
33	Occipital_Mid_L	Occipital	Izquierdo	91	Parietal_Inf_R	Parietal	Derecho
34	Occipital_Inf_L	Occipital	Izquierdo	92	SupraMarginal_R	Parietal	Derecho
35	Postcentral_L	Parietal	Izquierdo	93	Angular_R	Parietal	Derecho
36	Parietal_Sup_L	Parietal	Izquierdo	94	Precuneus_R	Parietal	Derecho
37	Parietal_Inf_L	Parietal	Izquierdo	95	Caudate_R	Central	Derecho
38	SupraMarginal_L	Parietal	Izquierdo	96	Putamen_R	Central	Derecho
39	Angular_L	Parietal	Izquierdo	97	Pallidum_R	Central	Derecho
40	Precuneus_L	Parietal	Izquierdo	98	Thalamus_R	Central	Derecho
41	Caudate_L	Central	Izquierdo	99	Cerebelum_Crus1_R	Fosa posterior	Derecho
42	Putamen_L	Central	Izquierdo	100	Cerebelum_Crus2_R	Fosa posterior	Derecho
43	Pallidum_L	Central	Izquierdo	101	Cerebelum_3_R	Fosa posterior	Derecho
44	Thalamus_L	Central	Izquierdo	102	Cerebelum_4_5_R	Fosa posterior	Derecho
45	Cerebelum_Crus1_L	Fosa posterior	Izquierdo	103	Cerebelum_6_R	Fosa posterior	Derecho
46	Cerebelum_Crus2_L	Fosa posterior	Izquierdo	104	Cerebelum_7b_R	Fosa posterior	Derecho
47	Cerebelum_3_L	Fosa posterior	Izquierdo	105	Cerebelum_8_R	Fosa posterior	Derecho
48	Cerebelum_4_5_L	Fosa posterior	Izquierdo	106	Cerebelum_9_R	Fosa posterior	Derecho
49	Cerebelum_6_L	Fosa posterior	Izquierdo	107	Cerebelum_10_R	Fosa posterior	Derecho
50	Cerebelum_7b_L	Fosa posterior	Izquierdo	108	Vermis_1_2	Fosa posterior	-
51	Cerebelum_8_L	Fosa posterior	Izquierdo	109	Vermis_3	Fosa posterior	-
52	Cerebelum_9_L	Fosa posterior	Izquierdo	110	Vermis_4_5	Fosa posterior	-
53	Cerebelum_10_L	Fosa posterior	Izquierdo	111	Vermis_6	Fosa posterior	-
54	Precentral_R	Frontal	Derecho	112	Vermis_7	Fosa posterior	-
55	Frontal_Sup_R	Frontal	Derecho	113	Vermis_8	Fosa posterior	-
56	Frontal_Sup_Orb_R	Frontal	Derecho	114	Vermis_9	Fosa posterior	-
57	Frontal_Mid_R	Frontal	Derecho	115	Vermis_10	Fosa posterior	-

Tabla B.4: Correspondencia de los índices usados en las matrices del capítulo 5, con su respectiva región, lóbulo y hemisferio.

Bibliografía

- [1] Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., Tank, D. W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **87** (24), 9868–9872, 1990. URL <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.87.24.9868>. 1
- [2] Machta, B. B., Chachra, R., Transtrum, M. K., Sethna, J. P. Parameter space compression underlies emergent theories and predictive models. *Science*, **342** (6158), 604–607, 2013. URL <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1238723>. 2, 5, 6, 51
- [3] Smith, N. B., Webb, A. Introduction to medical imaging : physics, engineering and clinical applications. Cambridge texts in biomedical engineering. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. 4
- [4] Faro, S. H., Mohamed, F. B. (eds.) BOLD fMRI: A Guide to Functional Imaging for Neuroscientists. Springer New York, 2010. 4
- [5] Arenaza Manzo, J. B. Análisis estadístico de la variación poblacional de las características estructurales del encéfalo humano. Tesis de maestría, Instituto Balseiro, 2021. 4, 7, 51
- [6] Vallejo-Azar, M., Arenaza, B., Elizalde Acevedo, B., Alba-Ferrara, L., Samengo, I., Bendersky, M., *et al.* Hemispheric asymmetries in cortical grey matter of gyri and sulci in modern human populations from south america. *Journal of Anatomy*, 2023. 4, 41, 51, 52
- [7] Kardar, M. Statistical Physics of Particles. Cambridge University Press, 2007. 5
- [8] Pathria, R., Beale, P. D. Statistical Mechanics. Elsevier Academic Press, 2011. 5
- [9] Reuter, M., Rosas, H. D., Fischl, B. Highly accurate inverse consistent registration: A robust approach. *NeuroImage*, **53** (4), 1181–1196, 2010. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811910009717>. 7

- [10] Ségonne, F., Dale, A., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H., *et al.* A hybrid approach to the skull stripping problem in mri. *NeuroImage*, **22** (3), 1060–1075, 2004. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811904001880>. 7
- [11] Sled, J., Zijdenbos, A., Evans, A. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in mri data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **17** (1), 87–97, 1998. 7
- [12] Fischl, B., Sereno, M. I., Dale, A. M. Cortical surface-based analysis: Ii: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *NeuroImage*, **9** (2), 195–207, 1999. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811998903962>. 7
- [13] Dale, A. M., Fischl, B., Sereno, M. I. Cortical surface-based analysis: I. segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage*, **9** (2), 179–194, 1999. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811998903950>.
- [14] Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B., Dale, A. M. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human Brain Mapping*, **8** (4), 272–284, 1999. URL [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)8:4<272::AID-HBM10>3.0.CO;2-4](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:4<272::AID-HBM10>3.0.CO;2-4). 7
- [15] Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., *et al.* An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on mri scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, **31** (3), 968–980, 2006. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811906000437>. 6, 7
- [16] Jao, C.-W., Lau, C.-i., Lien, L.-M., Tsai, Y. F., Chu, K.-E., Hsiao, C.-Y., *et al.* Using fractal dimension analysis with the desikan–killiany atlas to assess the effects of normal aging on subregional cortex alterations in adulthood. *Brain Sciences*, **11**, 107, 01 2021. 6
- [17] Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., *et al.* Automated anatomical labeling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the mni mri single-subject brain. *NeuroImage*, **15** (1), 273–289, 2002. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811901909784>. 7
- [18] Yan, C.-G., Wang, X.-D., Zuo, X.-N., Zang, Y.-F. Dpabi: Data processing & analysis for (resting-state) brain imaging. *Neuroinformatics*, **14** (3), 339–351, July 2016. URL <https://doi.org/10.1007/s12021-016-9299-4>. 7, 25

- [19] Collins, D., Zijdenbos, A., Kollokian, V., Sled, J., Kabani, N., Holmes, C., *et al.* Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **17** (3), 463–468, 1998. 7
- [20] Fisher, R. A. On the mathematical foundations of theoretical statistics. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical or Physical Character*, **222**, 309–368, 1922. 9
- [21] Rao, C. R. Information and accuracy attainable in the estimation of statistical parameters. *Bulletin of the Calcutta Mathematical Society*, **37** (3), 81–91, 1945. URL <http://bulletin.calmathsoc.org/article.php?ID=B.1945.37.14>. 10
- [22] Cramér, H. *Mathematical Methods of Statistics*. Princeton Landmarks in Mathematics. Princeton University Press, 1999. 10
- [23] Díaz Celauro, L., Arenaza, B., Vallejo-Azar, M., Elizalde Acevedo, B., Alba-Ferrara, L., Bendersky, M., *et al.* A formal framework to construct simplified models of probabilistic descriptions or neuroanatomical data. *Matemática Aplicada, Computacional e Industrial (MACI)*, **9**, 541, 2023. URL <https://asamaci.org.ar/revista-maci/>. 11
- [24] Toga, A. W., Thompson, P. M. Mapping brain asymmetry. *Nature Reviews Neuroscience*, **4** (1), 37–48, 2003. URL <https://doi.org/10.1038/nrn1009>. 41, 52
- [25] Lin, H., Leng, X., Qin, C., Wang, W., Zhang, C., Qiu, S. Altered white matter structural network in frontal and temporal lobe epilepsy: A graph-theoretical study. *Frontiers in Neurology*, **11**, 561, 2020. URL <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00561>. 52
- [26] Petersen, K. B., Pedersen, M. S. *The Matrix Cookbook*. 2012. 55, 56

Publicaciones asociadas

1. A formal framework to construct simplified models of probabilistic descriptions of neuroanatomical data, **Revista Matemática Aplicada, Computacional e Industrial (MACI) Vol. 9**, 2023

Presentaciones en congresos

1. A formal framework to construct simplified models of probabilistic descriptions of neuroanatomical data, **15th International Workshop on Neural Coding**, 2023
2. A formal framework to construct simplified models of probabilistic descriptions of neuroanatomical data, **IX Congreso de Matemática Aplicada, Computacional e Industrial (MACI)**, 2023
3. Un marco teórico para construir modelos simplificados de descripciones probabilísticas de datos neuroanatómicos, **108^a Reunión de la Asociación Física Argentina (RAFA)**, 2023

Agradecimientos

Al igual que la última vez que escribí un capítulo de agradecimientos, la gente a la que debo agradecer es numerosa, por su influencia de manera directa o indirecta en lo que convergió en este trabajo de maestría en ciencias físicas. Agradezco a todos ellos, y de manera puntual a las personas que voy a nombrar ahora.

Primero que nada a mi directora Inés, por guiarme en el final de este camino, proponer las líneas por las que investigamos, darle sentido y forma a este trabajo, y además por acompañar en decisiones personales y académicas de la carrera presente y futura, por aguantar las veces que te pido cartas de recomendación. A Bauti, que sigue siendo mi co-director honoris causa, por guiar de la misma manera el trabajo, aportar ideas, escribir formalmente las cosas que se nos iban por las ramas.

Un especial agradecimiento al equipo del Hospital El Cruce, de Estudios en Neurociencias y Sistemas Complejos, (ENyS), en particular a Lucía Alba Ferrara y a Bautista Elizalde Acevedo, que me dedicaron 2 días de trabajo a compartir sus experiencias, sus herramientas y sus consejos que utilicé en el análisis computacional de los datos.

De la misma manera, quiero agradecer a Nicolás Fuentes y Ana Poma, de INTECNUS, por compartir su experiencia con el programa DPABI, junto con el software para lograr obtener las señales temporales a partir de las imágenes. Además de mostrarme su trabajo y compartir papers relacionados. Si no fuera por ellos, no estoy seguro si existiría mi trabajo como tal.

A mis compañeros y amigos, por compartir momentos de vida, escucharme quejarme y alegrarme del proceso que fue hacer esta tesis, por las comidas, por las juntadas, por las risas, por los partidos. En especial al equipo de RK5, por iluminar los domingos con los emocionantes partidos de torneo. También al grupo de Discord por distraerme con juegos durante más noches de las que debería admitir.

A mi familia, a Cami, a mamá y a papá por acompañar todos estos años, por escuchar mientras tenía las clases virtuales en casa, por siempre creer en mí y apoyarme en lo que quería lograr. Por darme los valores que me hacen sentir que soy más que el título que me da esta tesis. No sólo no estaría escribiendo esto hoy sin ellos, sino que tampoco sería la persona que soy hoy.

A Amanda, por apostar a compartir estos años a mi lado, por motivarme y acompañarme en cada paso. Estudiar juntos, apoyarme y celebrar juntos cada logro siempre

fue invaluable. Gracias por estar acá para ver la llegada a esta meta e iluminar el camino con tu presencia.