

DEPARTAMENTO DE TEORÍA DE LA SEÑAL Y COMUNICACIONES

UNIVERSIDAD CARLOS III DE MADRID

ESCUELA POLITÉCNICA SUPERIOR

INGENIERÍA TÉCNICA DE TELECOMUNICACIÓN

SISTEMAS DE TELECOMUNICACIÓN



PROYECTO FINAL DE CARRERA

**VERSIONES DISPERSAS DE MÁQUINAS DE VECTORES
SOPORTE PARA LA RECONSTRUCCIÓN DE MAPAS DE
ACTIVACIÓN EN fMRI**

AUTOR: ALEXANDRA CRISTÓBAL HUERTA

TUTOR: VANESSA GÓMEZ VERDEJO

22 de Junio de 2011

TÍTULO: *VERSIONES DISPERSAS DE MÁQUINAS DE VECTORES SOPORTE PARA LA RECONSTRUCCIÓN DE MAPAS DE ACTIVACIÓN EN fMRI.*

AUTOR: *ALEXANDRA CRISTÓBAL HUERTA*

TUTOR: *VANESSA GÓMEZ VERDEJO*

La defensa del presente Proyecto Fin de Carrera se realizó el día 22 de Junio de 2011; siendo calificada por el siguiente tribunal:

PRESIDENTE: *Manel Martínez Ramón*

SECRETARIO *Carlos Guerrero Mosquera*

VOCAL *Jesús Arias Fisteus*

Habiendo obtenido la siguiente calificación:

CALIFICACIÓN:

Presidente

Secretario

Vocal

Agradecimientos

Gracias a mi familia, por haberme brindado la oportunidad de estudiar una carrera, por apoyarme y soportarme en los malos momentos, por hacer posible que pueda continuar cumpliendo mis metas.

Gracias a uno de mis pilares fundamentales, por su apoyo incondicional, su paciencia y comprensión, por siempre recordarme que puedo crear y moldear mi propia realidad, que me debo visualizar consiguiendo mis sueños para que estos se hagan realidad.

Gracias a mis dos grandes amigas de la universidad, a las que las estoy enormemente agradecida por estos años de gran amistad. Nada hubiera sido igual sin vosotras.

Gracias a todos mis compañeros y amigos de clase, pero en especial a la persona que siempre ha estado conmigo en estos años de carrera, por haber compartido y haber hecho más llevaderas innumerables horas de prácticas y clases.

Gracias a mis compañeros de trabajo, por mostrarme otra perspectiva de la vida, y gracias en especial a mi 'gordita' por haberme hecho partícipe de momentos importantes de su vida, por ser un gran apoyo para mí.

Gracias a mi profesora y compañeras de danza, por adentrarme y enseñarme otras culturas, por todos los buenos momentos vividos con vosotras.

Gracias a mi tutora, por haberme dado la oportunidad de realizar este proyecto con el que he podido adentrarme en el mundo de la bioingeniería.

En definitiva, gracias a todos los que durante estos años habéis compartido conmigo tantas horas, me habéis escuchado, comprendido y aconsejado .

Muchas gracias de corazón.

Solamente una vida dedicada a los demás merece ser vivida

Albert Einstein

Sólo sé que no sé nada

Sócrates

El gran libro de la naturaleza está escrito en símbolos matemáticos.

Galileo Galilei

Resumen

La técnica de Imágenes de Resonancia Magnética (MRI) está cobrando especial importancia en el campo de la medicina y de la investigación, ya que es una técnica muy útil para el diagnóstico médico porque permite detectar una variedad de afecciones, desde rupturas de ligamentos hasta tumores. La técnica de Imágenes de Resonancia Magnética Funcional (fMRI) permite analizar la actividad cerebral y detectar las áreas cerebrales relacionadas con una determinada tarea. Para ello, empleando una secuencia de imágenes de Resonancia magnética obtenidas mientras que el paciente está realizando una determinada tarea fijada, se pueden emplear métodos estadísticos capaces de obtener un mapa de activación cerebral que indique que zona del cerebro se encarga o está relacionada con la tarea en cuestión.

Actualmente, para la reconstrucción de estos mapas, la técnica más empleada es el mapeo estadístico paramétrico (SPM), el cual es un software que haciendo uso de técnicas de regresión lineal, permite la reconstrucción de los mapas de activación. El problema de esta técnica es que utiliza métodos univariantes, no teniéndose en cuenta así las relaciones existentes entre las diferentes áreas e, incluso, entre los diferentes voxels que componen el mapa de activación. Al ignorarse esta propiedad, los mapas de activación obtenidos mediante la técnica del SPM presentan una fuerte componente de ruido, que obliga a emplear al GLM un posprocesado basado en un test estadístico que permite eliminar todos los voxels irrelevantes y detectar las zonas de activación relacionadas con la tarea.

El objetivo de este proyecto es analizar la viabilidad del uso de las técnicas de Máquinas de Vectores Soporte para Regresión (SVR) para la reconstrucción de los mapas de activación cerebrales, las cuales sí tienen en cuenta esta propiedad de los datos fMRI. Además, se proponen métodos dispersos que permitan de una forma automática eliminar del mapa de activación los

voxels no relevantes, asignando únicamente valores no nulos a aquellos voxels relacionados con la tarea funcional asociada al estudio. Como se verá, esta técnicas permitirán la obtención de mapas de activación muy focalizados, que de forma clara y concisa determinan el voxel o los voxels más relevantes para la tarea en estudio.

Además de ello, se estudiará otro factor muy importante en un estudio fMRI: el número de datos necesarios para obtener un mapa de activación en el que se pueda concluir el área relevante. Esto es de vital importancia debido, entre otras razones, al coste económico del estudio fMRI, el cual depende directamente de su duración, por lo que es necesario obtener métodos que con pocos datos de entrada sean capaces de detectar y reconstruir correctamente el área o áreas de actividad cerebral asociadas a la tarea.

Por último se propone una nueva arquitectura para la obtención de los mapas de activación cerebrales, mediante el cual se consigue una reducción del coste computacional. Este esquema presenta una estructura jerárquica con un primer bloque en el que se emplea un conjunto de máquinas SVR lineales no dispersas, cada una de ellas especializada en un área funcional cerebral, cuya división se realiza mediante el uso de un mapa de división funcional cerebral (ej. Brodmann, AAL, etc), y un segundo bloque encargado de realizar la combinación de las salidas anteriores mediante el empleo de una máquina dispersa, para así obtener el área relevante en el estudio fMRI.

La viabilidad del empleo de estos métodos para la reconstrucción de mapas de activación cerebral, se comprueba sobre un experimento real, en el que se analiza un estímulo motor. Los sistemas empleados para la reconstrucción de los mapas, son capaces de obtener el área cerebral activada así como de dar como resultado unos mapas de activación con solamente los voxels más relevantes en el estudio.

Índice general

1. Introducción	21
1.1. Motivación del proyecto	21
1.2. Objetivo	22
2. Imágenes de Resonancia Magnética Funcional (fMRI)	25
2.1. Adquisición de datos fMRI	27
2.1.1. Adquisición de datos en MR	27
2.1.2. Propiedades estadísticas de imágenes MR	28
2.1.3. De MRI a fMRI	29
2.2. Comprensión de los datos fMRI	30
2.2.1. BOLD fMRI	30
2.2.2. Limitación Espacial y Temporal	31
2.2.3. Comprensión de la señal y el ruido	32
2.3. Diseño experimental	34
2.3.1. Diseño en bloques	34
2.3.2. Diseño de eventos relacionados	34
2.4. Preprocesado	35
2.4.1. Corrección del tiempo de adquisición de corte	36
2.4.2. Corrección del movimiento	36
2.4.3. Corregistro y normalización	36
2.4.4. Suavizado espacial	37
2.5. Análisis de los datos	37

2.5.1.	Modelado de la señal fMRI	38
2.5.2.	Localización de la actividad cerebral	40
2.5.3.	Evaluación del grado de conectividad cerebral	42
2.5.4.	Áreas funcionales	43
2.5.5.	Áreas de Brodmann	45
3.	Técnicas de aprendizaje máquina	47
3.1.	Introducción	47
3.2.	Máquinas de vectores soporte para clasificación.	47
3.2.1.	C-SVM	49
3.3.	Máquinas de vectores soporte lineales para regresión.	49
3.3.1.	SVR-Norma 2	50
3.3.2.	SVR-Norma 1	52
3.3.3.	SVR doblemente regularizada	53
4.	Arquitectura propuesta	55
4.1.	Descripción general	55
4.2.	Arquitectura de una única etapa	56
4.3.	Arquitectura jerárquica	56
4.3.1.	División en áreas funcionales	56
4.3.2.	Fusión de áreas	57
5.	Experimentos y Resultados	59
5.1.	Introducción	59
5.2.	Adquisición y preprocesado de datos	60
5.2.1.	Adquisición de datos	60
5.2.2.	Preprocesado de datos	60
5.3.	Entrenamiento y evaluación de los sistemas	61
5.3.1.	Validación de parámetros	61
5.3.2.	Evaluación del sistema	63
5.4.	Análisis de Resultados	64
5.4.1.	Experimento 1: Comparativa entre métodos	65
5.4.2.	Experimento 2: Influencia del número de datos en los distintos métodos	69

5.4.3. Experimento 3: Influencia de los parámetros de validación en los métodos dispersos	77
5.4.4. Experimento 4: Caso Multisujeto	83
5.4.5. Experimento 5: Versiones Jerárquicas	86
6. Conclusiones y Líneas Futuras	95
6.1. Conclusiones	95
6.2. Líneas Futuras	98
APÉNDICES	103
A. PRESUPUESTO DEL PROYECTO	103
B. Áreas de Brodmann	107
Bibliografía	110

Lista de Figuras

2.1. Diagrama de bloques de los diferentes pasos involucrados en un experimento estándar fMRI.	27
2.2. Descripción de los diferentes elementos de una Máquina de Resonancia Magnética.	29
2.3. Modelo estándar de la HRF canónica utilizada en el análisis de los datos de fMRI.	30
2.4. Respuesta BOLD es modelada como la convolución de la función estímulo con la HRF.	33
2.5. Las dos clases más comunes de diseño experimental son los diseños de bloques y diseños de eventos relacionados. En un diseño de bloques (arriba) las condiciones experimentales se dividen en intervalos de tiempo prolongado, o bloques, del mismo tipo. En un diseño de eventos relacionados (abajo) el estímulo consta de cortos eventos discretos, cuyo orden y duración puede ser aleatorio.	35
2.6. División del cerebro según los lóbulos.	44
2.7. Organización Funcional del cerebro.	45
2.8. Áreas de Brodmann.	46
3.1. Hiperplano óptimo general de separación.	48
3.2. Funciones de coste utilizadas en SVR.	50
3.3. Figura que muestra como se penalizan las muestras que caen fuera del tubo de radio ϵ en una SVR con margen suave.	51
3.4. Comparativa curvas de penalización para norma 1 y norma 2.	53
3.5. Curvas de dos dimensiones de la función de penalización. Norma 2 corresponde a $\ w\ _2^2 = 1$. Norma 1 corresponde a $\ w\ _1 = 1$ y <i>Mixture</i> a $\ w\ _2^2 + \ w\ _1 = 0,5$	54

4.1. Arquitectura propuesta con una única etapa.	56
4.2. Esquema jerárquico propuesto para la reconstrucción de imágenes.	58
5.1. Mapas de activación del sujeto 3 con los métodos t-map, Norma 2, Norma 1 y DR para N=160.	67
5.2. Mapas de activación del sujeto 4 con los métodos t-map, Norma 2, Norma 1 y DR para N=160.	67
5.3. Mapas de activación del sujeto 5 con los métodos t-map, Norma 2, Norma 1 y DR para N=160.	68
5.4. Mapas de activación del sujeto 3 con el método t-map para N=40, N=80 y N=160.	72
5.5. Mapas de activación del sujeto 3 con el método Norma 2 para N=40, N=80 y N=160.	72
5.6. Mapas de activación del sujeto 3 con el método Norma 1 para N=40, N=80 y N=160.	72
5.7. Mapas de activación del sujeto 3 con el método DR para N=40, N=80 y N=160.	73
5.8. Mapas de activación del sujeto 4 con el método t-map para N=40, N=80 y N=160.	73
5.9. Mapas de activación del sujeto 4 con el método Norma 2 para N=40, N=80 y N=160.	74
5.10. Mapas de activación del sujeto 4 con el método Norma 1 para N=40, N=80 y N=160.	74
5.11. Mapas de activación del sujeto 4 con el método DR para N=40, N=80 y N=160.	74
5.12. Mapas de activación del sujeto 5 con el método t-map para N=40, N=80 y N=160.	75
5.13. Mapas de activación del sujeto 5 con el método Norma 2 para N=40, N=80 y N=160.	75
5.14. Mapas de activación del sujeto 5 con el método Norma 1 para N=40, N=80 y N=160.	76
5.15. Mapas de activación del sujeto 5 con el método DR para N=40, N=80 y N=160.	76
5.16. Mapas de activación del sujeto 5 con el método DR para las 4 máquinas con menor error de validación con N=40.	80
5.17. Mapas de activación del sujeto 5 con el método DR para las 4 máquinas con menor error de validación con N=80.	80

5.18. Mapas de activación del sujeto 5 con el método DR para las 4 máquinas con menor error de validación con N=160.	81
5.19. Mapas de activación del sujeto 5 con el método Norma 1 para las 4 máquinas con menor error de validación con N=40.	81
5.20. Mapas de activación del sujeto 5 con el método Norma 1 para las 4 máquinas con menor error de validación con N=80.	82
5.21. Mapas de activación del sujeto 5 con el método Norma 1 para las 4 máquinas con menor error de validación con N=160.	82
5.22. Mapas de activación para Multisujeto con el método Norma 2 para N=40, N=80 y N=160.	85
5.23. Mapas de activación para Multisujeto con el método Norma 1 para N=40, N=80 y N=160.	85
5.24. Mapas de activación para Multisujeto con el método DR para N=40.	85
5.25. Pesos obtenidos para cada área para la versión jerárquica con máquinas Norma 2-DR, para el sujeto 3, 4, 5 y multisujeto.	88
5.26. Mapas de activación para versiones jerárquicas con máquinas Norma 2-DR, para el sujeto 3, 4, 5 y multisujeto.	89
5.27. Pesos obtenidos para cada área para la versión jerárquica con máquinas Norma 2-Norma 1, para el sujeto 3, 4, 5 y multisujeto.	90
5.28. Mapas de activación para versiones jerárquicas con máquinas Norma 2-Norma 1, para el sujeto 3, 4, 5 y multisujeto.	91
B.1. División de las áreas de Brodmann.	111

Lista de Tablas

5.1. Cortes coronales de los mapas de activación para el experimento 1.	66
5.2. Tasas de errores de test para el sujeto 3 con los métodos Norma 2, Norma 1 y DR para N=40, N=80 y N=160.	69
5.3. Tasas de errores de test para el sujeto 4 con los métodos Norma 2, Norma 1 y DR para N=40, N=80 y N=160.	70
5.4. Tasas de errores de test para el sujeto 5 con los métodos Norma 2, Norma 1 y DR para N=40, N=80 y N=160.	70
5.5. Cortes coronales de los mapas de activación para el sujeto 3 en el experimento 2.	71
5.6. Cortes coronales de los mapas de activación para el sujeto 4 en el experimento 2.	73
5.7. Cortes coronales de los mapas de activación para el sujeto 5 en el experimento 2.	75
5.8. Tasas de errores de test para el sujeto 5 con el método DR para el experimento 3.	78
5.9. Tasas de errores de test para el sujeto 5 con el método Norma 1 para el experimento 3.	78
5.10. Tasas de errores de test para Multisujeto con DR y Norma 1.	84
5.11. Cortes coronales de los mapas de activación en el experimento Multisujeto.	84
5.12. Tasas de errores de test con el esquema jerárquico con máquinas Norma 2-DR y Norma 2-Norma 1.	93
A.1. Fases del Proyecto.	104
A.2. Costes de personal.	104
A.3. Costes de material.	104
A.4. Presupuesto.	105

B.1. Áreas de Brodmann. 107

Introducción

1.1. Motivación del proyecto

El diagnóstico clínico por imágenes ha tenido un rápido desarrollo durante las últimas tres décadas, con particular relevancia en el campo de las neuroimágenes, en gran medida por el desarrollo de nuevos instrumentos así como de nuevas técnicas de adquisición y análisis de los datos. Cada uno de los métodos de adquisición de imágenes tiene aplicaciones y limitaciones específicas, mas todos proporcionan un medio de obtener información precisa sobre la anatomía o fisiología del paciente. Una de las técnicas de adquisición de imágenes más nuevas y estudiadas en la última década es la técnica de Resonancia Magnética Funcional (fMRI). Esta técnica, parte de los fundamentos de la técnica de Resonancia Magnética (RM), la cual utiliza campos magnéticos para alinear la magnetización nuclear de, usualmente, átomos de hidrógeno de agua en el cuerpo. Los campos de radiofrecuencia (RF) se usan para sistemáticamente alterar el alineamiento de esa magnetización, causando que los núcleos de hidrógeno produzcan un campo magnético rotacional detectable por el escáner. La imagen por Resonancia Magnética Funcional ('Functional Magnetic Resonance Imaging', fMRI) es un procedimiento clínico y de investigación que permite mostrar en imágenes las regiones cerebrales que ejecutan una tarea determinada. El procedimiento se realiza en el mismo resonador utilizado para los exámenes de diagnóstico con MR, pero con modificaciones especiales del software y del hardware. Por tanto, en fMRI, se obtienen secuencias temporales de imágenes que revelan los cambios de actividad cerebral en respuesta a tareas sensoriales, motoras, cognitivas o emocionales.

Hasta la fecha, el método dominante para el procesado, análisis y reconstrucción de neuro-

imágenes es el llamado Mapeo Estadístico Paramétrico (Statistical Parametric Mapping, SPM) [7], cuya finalidad es la obtención de un mapa de actividad cerebral asociado a un estímulo para la búsqueda de efectos de interés en imágenes funcionales. El análisis estadístico mediante SPM, está basado en el Modelo General Lineal (GLM) [7], el cual es una generalización de la regresión lineal. El mapa de activación obtenido mediante regresión lineal, presenta una fuerte componente de ruido, que es solventado mediante la aplicación de un test estadístico. Estos mapas se conocen como Mapas Estadísticos Paramétricos (SPMs), los cuales son imágenes o campos con valores que están distribuidos, bajo hipótesis nula, de acuerdo a una función densidad de probabilidad conocida, usualmente la *t* de Student o distribuciones *F*. Estos son conocidos de forma coloquial como *t*-maps o *F*-maps, respectivamente. El éxito del mapeo estadístico paramétrico es debido a la simplicidad de la idea, la cual se basa en un análisis de todos y cada uno de los voxels con cualquier prueba estadística estándar univariante.

Sin embargo, esta aproximación puede resultar subóptima para los datos fMRI. Esto es debido a que los métodos univariantes tratan cada serie temporal de voxels como sucesos independientes, ignorando la abundante correlación espacial de los datos de fMRI sin poder así aprovechar el hecho de que bastantes regiones del cerebro pueden responder al estímulo funcional al mismo tiempo. Por ello, puede resultar de utilidad el uso de métodos multivariantes [2][3] para descubrir las activaciones cerebrales coherentes, pero espacialmente distribuidas.

En las últimas décadas, varios métodos multivariantes han sido usados en el análisis de datos fMRI, incluyéndose el Principal Component Analysis (PCA) [4], Partial Least Square (PLS), Canonical Variate Analysis (CVA) y Independent Component Analysis (ICA) [5]. El método de máquinas de vectores soporte ('Support Vector Machines', SVM) es cada vez más empleado como método multivariante para predicción y clasificación de la respuesta cerebral.

1.2. Objetivo

Como el título del proyecto indica, el objetivo de este proyecto es estudiar la aplicación de métodos de aprendizaje máquina, como son las Máquinas de Vectores Soporte (SVM), para la obtención de mapas de activación neuronal. En particular, se estudiarán versiones dispersas de las SVRs que permitan de una manera automática, y sin necesidad de usar test estadísticos, eliminar el ruido presente en los mapas de activación.

Para poderse entender este proyecto en su totalidad, en el Capítulo 2 se presentan los diferentes pasos o etapas involucrados en un estudio de fMRI. Se continúa, en el Capítulo 3 presentando el funcionamiento de las SVMs y las versiones dispersas que se emplearán. Además se propondrán dos esquemas distintos en el Capítulo 4 que harán uso de los diferentes tipos de SVMs para la obtención de los mapas de activación, tanto a nivel global como por áreas funcionales. En el siguiente Capítulo, 5, se procederá a la evaluación de estas arquitecturas y métodos a través de varios experimentos en los que se analizan la influencia del número de datos y el valor de los parámetros para la reconstrucción de un mapa de activación de un estímulo motor; esta evaluación se realizará comparando con los mapas obtenidos mediante el software SPM [1] (t-maps). Además, para la obtención de mapas de activación por áreas funcionales, se empleará un esquema jerárquico con división de los voxels por áreas funcionales donde se seleccionará el área de activación del experimento fMRI usado para la evaluación de las técnicas empleadas en el proyecto.

Por último, este Proyecto Fin de Carrera finaliza con el Capítulo 6 donde se presentan las conclusiones extraídas y posibles líneas futuras de investigación.

Capítulo 2

Imágenes de Resonancia Magnética Funcional (fMRI)

El acelerado desarrollo de las técnicas de neuroimágenes funcionales, como las tomografías de emisión (PET y SPECT), propocionaron importantes herramientas para la investigación de las funciones cerebrales humanas aunque tenían una baja resolución espacial, además de requerir trazadores radioactivos para su realización. Transcurrieron casi dos décadas desde que el químico ganador del premio Nobel de Medicina en 2003, Paul Lauterbur, propusiera la obtención de imágenes estructurales de tejidos basadas en el fenómeno de Resonancia Magnética (MR), hasta que casi simultáneamente en 1992, grupos de la Universidad de Minesota y del Medical College of Wisconsin, mostraran un registro funcional existoso de activación cerebral por MR en humanos. En la última década, el estudio de Imágenes de Resonancia Magnética funcional (fMRI) se ha convertido en la técnica más promisoría para medir los cambios hemodinámicos en el cerebro y mapear la respuesta neurofisiológica ante estímulos sensoriales, motores y cognitivos. Su éxito se debe a que utiliza los principios generales que relacionan estrechamente la actividad neuronal con el metabolismo y el flujo sanguíneo, una resolución temporal y espacial superiores a otras modalidades de imágenes, y a su naturaleza no invasiva al no usar marcadores radioactivos u otro tipo de agentes exógenos. Estas ventajas pueden ser explotadas en el diseño de los paradigmas de activación, permitiendo alteraciones más rápidas y complejas del estado del cerebro, tanto normal como patológico.

El origen de los cambios en la señal de fMRI ha sido tópico de investigación de múltiples

estudios. Ogawa S. [6] en experimentación con ratas había probado que la deoxihemoglobina en la sangre podría ser usada como un medio de contraste intrínseco en imágenes obtenidas por MR, fenómeno que recibió la denominación de contraste BOLD o dependiente del nivel de oxigenación sanguínea. Este fue el modelo más aceptado ya que explica el origen de estos cambios debido a alteraciones locales en la oxigenación del tejido, relacionadas con variaciones en la actividad neuronal. Los cambios en el contraste BOLD (Blood oxygenation level-dependent) se basan en los cambios en la concentración local de deoxihemoglobina en los vasos sanguíneos. La presencia en la sangre de deoxihemoglobina paramagnética permite diferenciarla de la sangre totalmente oxigenada, debido a las diferencias de susceptibilidad magnética en la señal de MR y fMRI. Mediante secuencias de adquisición rápidas, como las imágenes ecoplanares (EPI), es posible medir estos cambios en el cerebro.

En fMRI se generan cientos de volúmenes cerebrales con tiempos de repetición entre 1 y 6 segundos mientras un sujeto realiza una serie de tareas. Estos datos se transforman en mapas estadísticos utilizando una técnica conocida como mapeo paramétrico estadístico [7], el cual se basa en técnicas de regresión multilineal robustas. Los mapas representan las áreas del cerebro (usualmente corticales) que se activan ante la presentación de los estímulos, perdiendo en el proceso la información anatómica asociada. De ahí que en el análisis de la activación cerebral sea imprescindible el corregistro de estos mapas con imágenes estructurales de alta resolución. En la mayoría de los procedimientos implementados esto se logra proyectando la actividad funcional sobre cortes anatómicos bidimensionales (2D), y la localización de estas activaciones se reportan típicamente en coordenadas estandarizadas de Talairach [9]. Sin embargo, la naturaleza altamente complicada de la corteza cerebral, debido a la abundancia de surcos y pliegues, conlleva inevitablemente al suavizamiento de la señal, reduciendo el poder de discriminación espacial. El estudio de varias propiedades de la corteza cerebral humana, como son su organización columnar y laminar, o la organización topográfica de las áreas corticales, requiere la representación explícita y exacta de la información funcional sobre la superficie cortical tridimensional (3D) de sujetos individuales.

Los procesos automatizados de reconstrucción, corregistro y visualización de los mapas corticales consumen gran cantidad de tiempo y recursos máquina. Esto ha sido una limitante para el uso rutinario de modelos 3D en las neuroimágenes.

En las siguientes secciones, se analizarán las distintas etapas presentes en un diseño experi-

mental de fMRI. La figura 2.1 muestra los diferentes pasos que participan en un experimento de fMRI estándar, desde el diseño experimental inicial para la adquisición y reconstrucción de los datos, su procesamiento previo hasta el análisis de los datos.

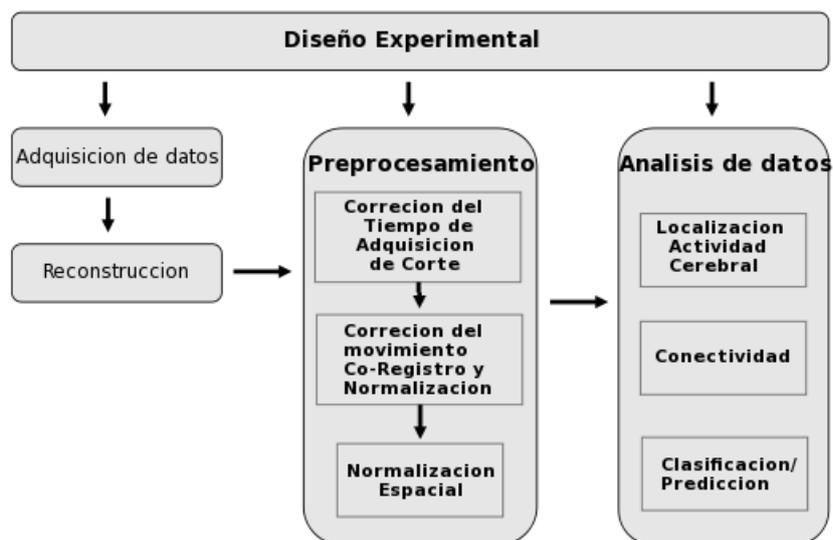


Figura 2.1: Diagrama de bloques de los diferentes pasos involucrados en un experimento estándar fMRI.

2.1. Adquisición de datos fMRI

Los datos recogidos durante un experimento fMRI consisten en una secuencia de imágenes individuales de resonancia magnética, adquiridas de manera que permita el estudio de los patrones de oxigenación del cerebro. Aunque, para entender la naturaleza de los datos fMRI y como estas imágenes son usadas para entender la actividad neuronal, se debe primero estudiar la adquisición de imágenes individuales de MR.

2.1.1. Adquisición de datos en MR

Para construir una imagen, el sujeto es colocado dentro del campo de un largo electroimán. El imán tiene un campo magnético muy fuerte, típicamente entre 1.5 a 7.0 Teslas, el cual produce la alineación de los átomos de hidrógeno en el cerebro. A continuación, se utiliza un pulso de radiofrecuencia dentro de un sector del cerebro para volcar los núcleos alineados. Cuando se retira

este pulso, los núcleos se esfuerzan por regresar a sus posición de alineación, y por tanto, esto induce una corriente en la bobina receptora, generandose así la señal básica de MR. Se utiliza un sistema de bobinas de gradiente para controlar de forma secuencial la falta de homogeneidad espacial del campo magnético, de modo que cada medición de la señal puede ser expresada como la transformada de Fourier de la densidad del spin en un punto en el dominio de frecuencia, o comúnmente llamado el k-space. Matemáticamente, la medición de la señal de RM en el punto j -ésimo del tiempo del período de lectura se puede escribir como:

$$S(t_j) \approx \int_x \int_y M(x, y) e^{(-2\pi i(k_x(t_j)x + k_y(t_j)y))} dx dy, \quad (2.1)$$

donde $M(x, y)$ es la densidad del spin en el punto (x, y) , y $(k_x(t_j), k_y(t_j))$ es el punto en el dominio de la frecuencia (k-space) el cual es la transformada de Fourier en el instante de medida t_j .

Para reconstruir una sola imagen de MR, se necesita muestrear un gran número de medidas individuales del k-space, dependiendo este número de la resolución de la imagen deseada. Hay un coste de tiempo que participan en cada punto de muestreo, y por lo tanto el tiempo necesario para adquirir una imagen está directamente relacionada con su resolución espacial. Mientras que la descripción hasta la fecha se ha centrado en el muestreo de cortes del cerebro a solamente dos dimensiones (2D), la mayoría de los estudios requieren la adquisición de un volumen del cerebro en 3D. La aproximación estándar hacia imágenes en 3D consiste en adquirir en una serie rápida una pila de cortes adyacentes. Dado que los núcleos deben ser re-excitados antes de muestrear un nuevo corte, existe una limitación en el tiempo necesario para adquirir un volumen cerebral. como alternativa, es posible diseñar un muestreo en trayectoria que directamente muestrea puntos k-space en 3D [10].

2.1.2. Propiedades estadísticas de imágenes MR

Como la señal en 2.1 es medida sobre dos canales, los datos en bruto del k-space son complejos de evaluar. Se asume que las componentes real e imaginaria de la señal son medidas con una distribución normal del error independiente. Como la transformada de Fourier es una operación lineal, los datos del voxel reconstruido serán también complejos de evaluar siguiendo ambas partes una distribución normal. En la etapa final del proceso de reconstrucción, los valores de estas complejas mediciones se separan en componentes de magnitud y fase. En la gran mayoría

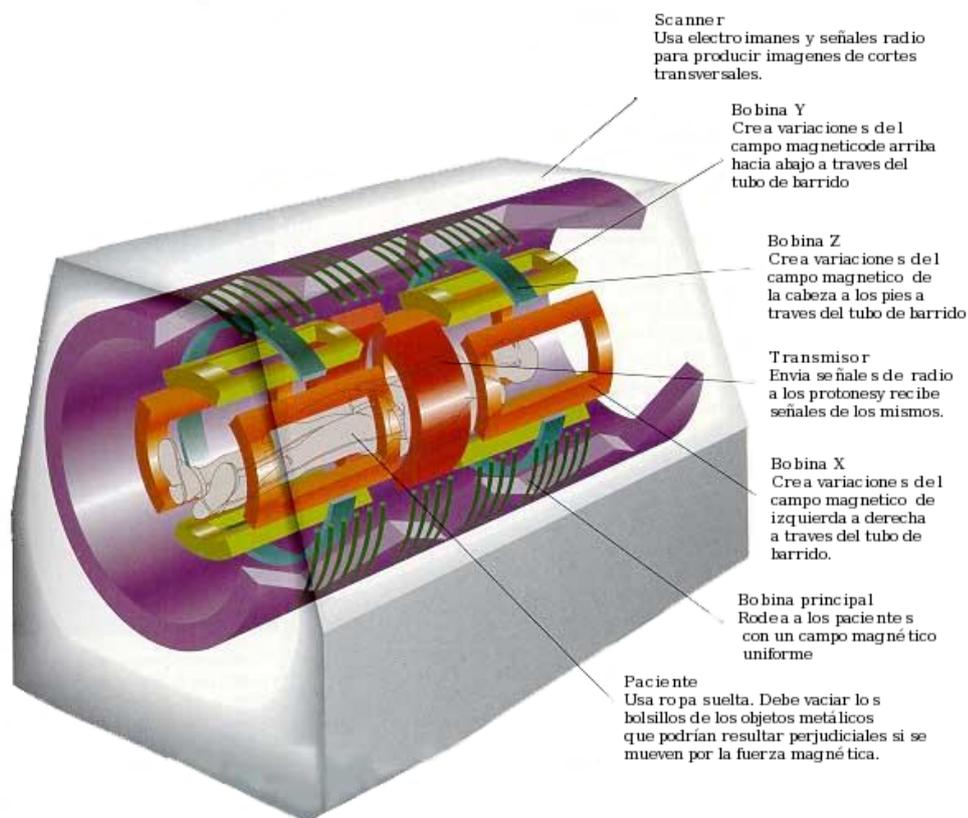


Figura 2.2: Descripción de los diferentes elementos de una Máquina de Resonancia Magnética.

de estudios, solamente la magnitud de la señal es utilizada en el análisis de datos, eliminándose la fase.

2.1.3. De MRI a fMRI

Un estudio de fMRI consiste en una rápida adquisición de una sucesión de volúmenes del cerebro. La resolución temporal de los datos adquiridos dependerá del tiempo entre adquisiciones de cada volumen individual. Típicamente, dimensiones de volúmenes cerebrales de $64 \times 64 \times 30$ se adquieren en T puntos separados del tiempo durante el transcurso del experimento, donde el valor de T varía entre 100 y 2000. El experimento es a menudo repetido para M sujetos, donde M varía entre 10 y 20.

2.2. Comprensión de los datos fMRI

2.2.1. BOLD fMRI

La técnica de imagen por resonancia magnética funcional es realizada comúnmente usando la técnica del contraste BOLD (blood oxygenation level-dependent) para estudiar los cambios locales en la concentración de desoxihemoglobina en el cerebro. La técnica BOLD se aprovecha de las diferencias inherentes entre la hemoglobina oxigenada y la desoxigenada. Cada uno de estos estados de la hemoglobina, tiene diferentes propiedades magnéticas, diamagnéticas y paramagnéticas respectivamente, y producen diferentes campos magnéticos locales. Debido a sus propiedades paramagnéticas, la desoxihemoglobina tiene el efecto de suprimir la señal de MR, mientras que la oxihemoglobina no la tiene. El flujo sanguíneo cerebral actualiza con la sangre oxigenada las zonas del cerebro que se activan durante la ejecución de una tarea mental, cambiando así la susceptibilidad magnética local y la señal de RM medida en las regiones cerebrales activas. Por lo tanto, una serie de imágenes de RM debidamente adquiridas pueden ser usadas para estudiar los cambios en la oxigenación de la sangre para inferir la actividad cerebral.

La respuesta hemodinámica evocada a un evento neuronal se conoce como la función de la respuesta hemodinámica (HRF). La figura 2.3 muestra la forma estándar usada para modelar la HRF, llamada HRF canónica.

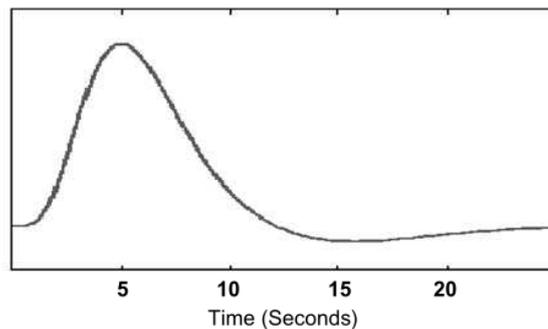


Figura 2.3: Modelo estándar de la HRF canónica utilizada en el análisis de los datos de fMRI.

El aumento de las demandas metabólicas debido a la actividad neuronal conduce a un incremento en la afluencia de sangre oxigenada a las regiones activas del cerebro. Ya que se suministra más oxígeno del realmente consumido, se produce una disminución en la concentración de desoxihemoglobina, lo cual implica un aumento en la señal. Este aumento positivo en la señal se inicia aproximadamente 2 segundos después del inicio de la actividad neuronal y los picos de 5 a

8 segundos después de que la actividad neuronal ha llegado a su nivel máximo. Después de ello, la señal BOLD disminuye por debajo del nivel base manteniéndose durante unos 10 segundos. Este efecto, conocido como el *post-stimulus undershoot*, es debido al hecho de que el flujo sanguíneo decrece más rápidamente que el volumen de sangre, permitiendo así una mayor concentración de desoxihemoglobina en las regiones cerebrales previamente activas.

2.2.2. Limitación Espacial y Temporal

Existe un número de limitaciones que restringe qué puede ser medido y qué puede ser inferido de un estudio de fMRI. Muchas de estas limitaciones están unidas directamente con la resolución espacial y temporal del estudio.

La resolución temporal determina la habilidad para separar eventos cerebrales en el tiempo, mientras que la resolución espacial determina la habilidad para distinguir cambios en la imagen a través de localizaciones espaciales. La manera en la cual los datos de fMRI son recogidos, hace que sea imposible incrementar los dos tipos de resoluciones.

Uno de los beneficios del uso de MRI como una técnica de imagen, es su capacidad para proporcionar información detallada del cerebro con una resolución espacial por debajo de 1mm. Sin embargo, el tiempo necesario para adquirir tales imágenes es demasiado alto, por lo que la resolución espacial que típicamente es usada es del orden de 3x3x5 mm, que corresponderá a lo que se denomina voxel (unidad cúbica que compone una imagen tridimensional), correspondiente a una imagen de dimensiones del orden de 64x64x30, la cual puede ser muestreada en sólo 2 segundos. A pesar de ello, fMRI proporciona una alta resolución espacial en comparación con muchas otras técnicas de imágenes funcionales. Sin embargo, es importante resaltar que esta alta resolución espacial está limitada por algunos factores. Primeramente, es habitual suavizar espacialmente los datos antes del análisis, lo cual reduce la resolución efectiva de los datos. En segundo lugar, realizar una inferencia poblacional requiere el análisis de grupos de sujetos con diferentes tamaños y formas de cerebro. Con el fin de comparar datos de diferentes sujetos, se realiza un procedimiento de normalización para obtener un cerebro estándar, igual en todos los pacientes.

La resolución temporal de un estudio de fMRI depende del tiempo entre adquisiciones de cada imagen individual, o del tiempo de repetición (TR). En la mayoría de los estudios de fMRI, los rangos del TR oscilan entre 0.5-4.0 segundos. Estos valores indican un elemento fundamental

de conexión entre la actividad neuronal subyacente, la cual ocurre en el orden de 10 milisegundos, y la resolución temporal del estudio. Sin embargo, el análisis estadístico de los datos fMRI se centra principalmente en el uso de la respuesta positiva BOLD para estudiar la actividad neuronal subyacente. Aquí, el factor limitante en la determinación de la resolución temporal adecuada no es la consideración de la velocidad de adquisición de datos, sino más bien la velocidad de la respuesta hemodinámica evocada subyacente a un evento neuronal. Dado que la inferencia se basa en los patrones de oxigenación que tienen lugar cada 5-8 segundos después de la activación, valores de TR en el rango de 2 segundos son generalmente considerados adecuados. Ya que el tiempo de pico de la respuesta positiva BOLD ocurre en una escala de tiempo mayor que la velocidad de las operaciones cerebrales, hay un riesgo de confusión de factores desconocidos que influyen en el orden del tiempo de pico relativo a las órdenes de activaciones del cerebro en diferentes regiones de interés.

2.2.3. Comprensión de la señal y el ruido

Antes de modelar datos fMRI, es útil obtener una mejor comprensión de los componentes presentes en una serie temporal fMRI. En general, esta consiste en una señal BOLD (la cual es la componente de interés), un número de parámetros molestos y ruido.

- *Señal BOLD.* La respuesta evocada BOLD en fMRI es una función no lineal y compleja resultante de los cambios neuronales y vasculares. La forma de la respuesta depende tanto del estímulo aplicado como de la respuesta hemodinámica a los eventos neuronales. Podemos diferenciar entre modelos no lineales basados en la fisiología, como el modelo Ballon [11], el cual describe la dinámica del volumen sanguíneo cerebral así como la desoxigenación y sus efectos sobre el resultado de la señal BOLD, y modelos que asumen un sistema lineal e invariante en el tiempo (LTI), en el cual se asume que la actividad neuronal (basada en tareas) constituye la entrada, o impulso, y la HRF es la función de respuesta al impulso. Los modelos no lineales basados en la fisiología tienden a ser más plausibles biofísicamente que los modelos lineales pero, sin embargo, tienen algunos inconvenientes: requieren la estimación de un gran número de parámetros del modelo, no siempre proporcionan estimaciones fiables si existe ruido ni ofrecen un marco directo para realizar una inferencia.

Por otro lado, los modelos lineales ofrecen caracterizaciones robustas e interpretables en los sistemas ruidosos. Por tanto, comúnmente se supone una relación lineal entre la actividad

neuronal y la respuesta BOLD, donde linealidad implica que la magnitud y la forma de la HRF no dependen de ninguno de los estímulos anteriores. Algunos estudios han demostrado que bajo ciertas condiciones, la respuesta BOLD puede ser considerada lineal con respecto a los estímulos, particularmente si los eventos están espaciados al menos 5 segundos. En un sistema lineal, la señal de tiempo t , $x(t)$, es modelada como la convolución de la función de estímulos, $v(t)$, y la respuesta hemodinámica, $h(t)$, de esta forma:

$$x(t) = (v * h)(t) \quad (2.2)$$

donde es asumido que $h(t)$ toma la forma canónica, o alternatively es modelada usando un conjunto de funciones lineales básicas.

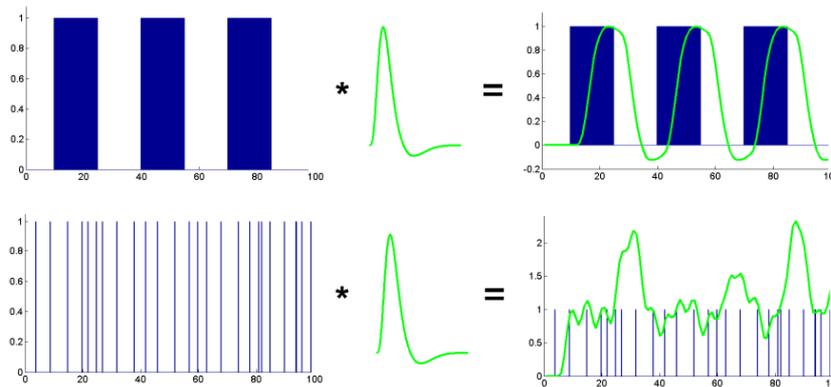


Figura 2.4: Respuesta BOLD es modelada como la convolución de la función estímulo con la HRF.

- *Señales de ruido y molestas.* La medida de la señal fMRI está contaminada por el ruido aleatorio y varias componentes molestas que surgen debido tanto a razones de hardware como de los sujetos mismos. Una variación en la señal puede ser debida al ruido térmico, el cual aumenta linealmente en función de la intensidad de campo del escáner. Otra fuente de variación de la señal puede ser causada por inestabilidades del escáner, lo que se traduce en cambios lentos en la intensidad del voxel en el tiempo. Finalmente, el ruido fisiológico debido al movimiento del paciente, como la respiración y el latido del corazón, son también causantes de fluctuaciones en la señal en el espacio y en el tiempo. Este ruido puede ser modelado y filtrado, eliminando así la mayoría de sus efectos sobre la señal.

2.3. Diseño experimental

No todos los diseños con el mismo número de pruebas dado un conjunto de condiciones son iguales, y el espaciamiento y el orden de los acontecimientos es fundamental.

Un buen diseño experimental tratará de maximizar tanto el potencial estadístico como la validez psicológica. El rendimiento estadístico puede ser caracterizado por su estimación eficiente (ej. la habilidad de estimar la HRF) y su detección de la energía (ej. la habilidad de detectar una activación significativa). Cuando se diseña un experimento, debe haber un equilibrio entre la eficiencia de estimación, el poder de detección y la aleatoriedad. El equilibrio óptimo depende de las metas del experimento y de la combinación de las condiciones que uno está interesado en estudiar.

Hay dos principales clases de diseños experimentales en fMRI: diseño en bloques y diseño de eventos relacionado.

2.3.1. Diseño en bloques

En un diseño en bloques las distintas condiciones experimentales se dividen en intervalos de tiempo prolongado, o bloques. Por ejemplo, se debe repetir el proceso de interés durante un bloque del experimento (A) y tener al sujeto descansado durante un bloque de control (B) (ver Figura 2.5). La comparación A-B puede ser usada para comparar diferencias en la señal entre las condiciones. En general, incrementar la longitud de cada bloque conducirá a una mayor respuesta evocada durante la tarea. Esto incrementa la separación de la señal entre bloques, el cual, lleva al poder de detección más alto.

La principal ventaja de usar un diseño de bloque es que ofrece un alto potencial estadístico para detectar activaciones y son robustos ante incertidumbres en la forma de HRF.

2.3.2. Diseño de eventos relacionados

En un diseño de eventos relacionados, el estímulo consiste en una serie de eventos discretos de corta duración cuyo tiempo de duración puede ser aleatorizado. Este tipo de diseños son atractivos a causa de su flexibilidad y de permitir la estimación de características claves de la HRF que pueden ser usadas para hacer inferencia sobre el tiempo relativo de duración de la activación a través de las condiciones y de la actividad mantenida. El diseño de eventos

relacionados nos permite discriminar los efectos de las diferentes condiciones siempre que se entremezcle eventos de diferentes tipos o varíe el intervalo inter-estímulo entre pruebas. Otra ventaja del diseño de eventos relacionados es que los efectos del cansancio, del aburrimiento y patrones sistemáticos de pensamientos ajenos a la tarea durante grandes intervalos entre pruebas pueden ser evitados. Un inconveniente es que el poder de detectar activación es típicamente menor que en el diseño en bloques, aunque la capacidad para obtener imágenes de más pruebas por minuto puede contrarrestar esta pérdida de poder.

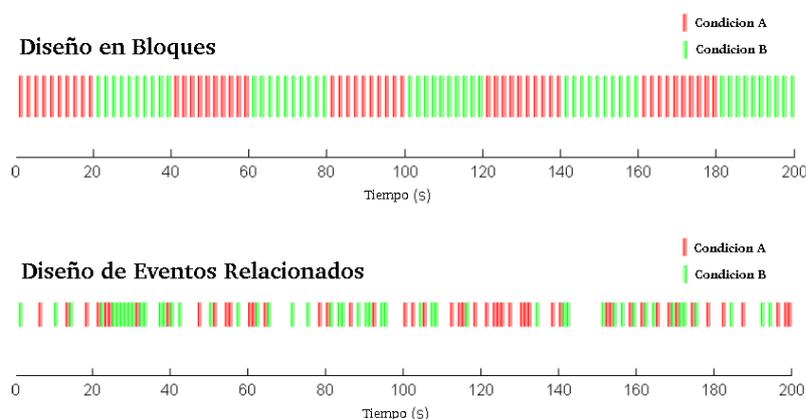


Figura 2.5: Las dos clases más comunes de diseño experimental son los diseños de bloques y diseños de eventos relacionados. En un diseño de bloques (arriba) las condiciones experimentales se dividen en intervalos de tiempo prolongado, o bloques, del mismo tipo. En un diseño de eventos relacionados (abajo) el estímulo consta de cortos eventos discretos, cuyo orden y duración puede ser aleatorio.

2.4. Preprocesado

Anterior al análisis estadístico, se suele someter a los datos fMRI a una serie de varias etapas de preprocesamiento con el objetivo de eliminar ruido y supuestos acerca del modelo a validar. Las metas principales son minimizar la influencia de la adquisición de los datos y ruido fisiológico, para validar supuestos estadísticos y estandarizar las localizaciones de las regiones cerebrales a fin de lograr mayor validez y sensibilidad en el grupo de análisis. Cuando analizamos datos de fMRI, es típico asumir que todos los vóxeles en un volumen de cerebro particular están adquiridos simultáneamente. Finalmente, cuando realizamos análisis de grupos y realizamos inferencia poblacional se asume que todos los cerebros individuales están analizados de tal manera

que cada vóxel se localiza en la misma región anatómica para todos los sujetos.

Los pasos principales involucrados en el preprocesamiento de datos en fMRI son:

- Corrección temporal de los cortes.
- Reordenación.
- Corregistro de imágenes estructurales y funcionales.
- Normalización y suavizado.

2.4.1. Corrección del tiempo de adquisición de corte

Cuando se analizan datos fMRI en 3D, se suele asumir que todo el cerebro es medido simultáneamente. En realidad, ya que el volumen cerebral consiste en múltiples cortes que son muestreados secuencialmente y por tanto en diferentes tiempos, periodos de tiempos similares para diferentes cortes estarán desplazados en relación uno de otro. Debido al hecho de que son muestreados en diferentes tiempos relativos, el correspondiente intervalo de medición parecerá diferente. La corrección del tiempo de adquisición de corte, involucra el desplazamiento temporal de cada voxel de tal manera que se pueda asumir que son medidos simultáneamente. Esto puede ser realizado usando interpolación o el teorema de desplazamiento de Fourier para corregir las diferencias en los tiempos de adquisición.

2.4.2. Corrección del movimiento

Una importante cuestión que aparece en cualquier estudio fMRI, es manejar adecuadamente cualquier movimiento del sujeto que pueda haber tenido lugar durante la adquisición de los datos. Cuando un movimiento ocurre, la señal de un voxel específico podrá estar contaminada por los voxels vecinos, y los datos resultantes pueden ser inútiles. Por lo tanto, es de gran importancia estimar con precisión la cantidad de movimiento y usar esta información para corregir las imágenes. Si la cantidad de movimiento se considera demasiado grave, se eliminará completamente al sujeto del estudio.

2.4.3. Corregistro y normalización

Los datos de resonancia magnética funcional suelen ser de baja resolución espacial y proporcionan pocos detalles anatómicos. El proceso de alineación de imágenes estructurales y funcio-

nales, llamado correregistro, se realiza utilizando un cuerpo rígido o una transformación afín.

Para un grupo de análisis, es importante que cada voxel se encuentre dentro de la misma estructura cerebral para cada sujeto. Cada cerebro tiene diferente forma y características, pero existen regularidades compartidas por todos los cerebros sanos. La normalización intenta establecer la anatomía de los sujetos en un espacio normalizado estereotáxica (que utiliza una referencia precisa en los tres planos del espacio) definido por una plantilla de cerebro (ej. The Talairach or Montreal Neurological Institute (MNI) brain).

Los principales beneficios de la normalización de los datos es que se puede informar e interpretar localizaciones espaciales de una manera consistente, los resultados puede ser generalizados para una gran población y pueden ser comparados a través de estudios y sujetos. Los inconvenientes son que esto reduce la resolución espacial y puede introducir errores debido a la interpolación.

2.4.4. Suavizado espacial

Existen varias razones por las cuales es común suavizar los datos fMRI. Primeramente, realizar un suavizado de los datos puede mejorar el registro entre los sujetos y superar las limitaciones en la normalización espacial por confusión de las diferencias anatómicas residuales. En segundo lugar, se garantiza que los supuestos de *Random Field Theory (RFT)*, comúnmente usada para corregir comparaciones múltiples, son válidos, y en tercer lugar, si la extensión espacial de la región de interés es mayor que la resolución espacial, el suavizado puede introducir ruido aleatorio en los voxels e incrementar la relación señal a ruido dentro de la región.

El proceso de suavizado espacial en una imagen, es equivalente a aplicar un filtro paso bajo a los datos de muestreo antes de la reconstrucción. Esto implica que muchos de los datos adquiridos son descartados como producto del suavizado.

2.5. Análisis de los datos

Existen varios objetivos comunes en el análisis de datos fMRI. En ellos se incluyen la localización de actividad en regiones del cerebro a través de una cierta tarea, determinar las redes distribuidas que corresponden al funcionamiento cerebral, y hacer predicciones sobre estados psicológicos o de enfermedad. Todos estos objetivos están relacionados con entender como la aplicación de ciertos estímulos conduce a cambios en la actividad neuronal. El análisis estadístico

de datos fMRI, implica trabajar con grandes cantidades de datos que presentan una complicada estructura de ruido espacial y temporal. La complejidad del tamaño de los datos hace que sea difícil crear un modelo estadístico completo para describir su comportamiento, y por tanto, son necesarias una serie de atajos para equilibrar la viabilidad del cálculo con la eficiencia del modelo.

2.5.1. Modelado de la señal fMRI

En esta sección se introduce un modelo genérico para describir los datos fMRI. Se asume que los datos se componen de un volumen cerebral con N voxels que son medidos repetidamente en T diferentes instantes temporales, siendo además repetido el experimento para M sujetos. Como se mencionó en la sección 2.2, los componentes presentes en una serie temporal fMRI son la respuesta BOLD y señales de ruido. Incorporando todas estas componentes, el modelo de activación fMRI en un sólo voxel para un sólo sujeto puede ser expresada como:

$$y_{ij}(t) = \sum_{g=1}^G z_{ijg}(t)\gamma_{ijg} + \sum_{k=1}^K x_{ijk}(t)\beta_{ijk} + \varepsilon_{ij}(t), \quad (2.3)$$

para $i = 1, \dots, N$, $j = 1, \dots, M$ y $t = 1, \dots, T$. Aquí, $z_{ijg}(t)$ representa la contribución de las variables molestas en el tiempo t , incluyendo los términos de modelado de la deriva del escáner, fluctuaciones periódicas debido a la frecuencia cardíaca y la respiración, y el movimiento de la cabeza. Por otro lado, $x_{ijk}(t)$ representa las tareas relacionadas con la respuesta BOLD (la señal de interés) correspondiente a la k^{th} condición en el instante t . Los términos β_{ijk} y γ_{ijg} representan la amplitud desconocida de x_{ijk} y z_{ijg} , respectivamente, y $\varepsilon_{ij}(t)$ el proceso de ruido. Los modos adecuados para modelar cada uno de estos componentes de la señal se describen a continuación.

La componente de la deriva: en fMRI, la señal se desplaza lentamente con el tiempo debido a la inestabilidad del escáner. Para eliminar los efectos del desplazamiento, se suelen eliminar las fluctuaciones de frecuencia por debajo de un límite especificado mediante un filtro paso alto. Esto se puede realizar mediante la aplicación de un filtro temporal como un paso de preprocesamiento, o incluyendo covariables sin interés en el modelo. La cuestión más importante cuando usamos un filtro paso alto es garantizar que las fluctuaciones provocadas por el diseño de la tarea no están en el rango de frecuencias eliminadas por el filtro, ya que no se quiere eliminar la señal de interés.

Componentes temporales: covariables adicionales pueden ser incluidas para considerar el ruido presente en la señal, como la frecuencia cardíaca y la respiración. El ruido fisiológico puede,

en ciertas circunstancias, ser directamente estimado de los datos o ser eliminado usando un filtro paso banda apropiado.

Ruido: en el análisis estándar de series temporales, las técnicas de identificación de modelo se utilizan para determinar el tipo apropiado y el orden de un proceso de ruido. En el análisis de los datos de fMRI, este enfoque no es factible debido al gran número de series temporales que son analizadas, siendo los modelos de ruido especificados a priori.

La respuesta BOLD: la relación entre el estímulo y la respuesta BOLD es usualmente modelada usando un sistema lineal e invariante en el tiempo (LTI), donde el estímulo actúa como la entrada y la HRF actúa como la función de respuesta al impulso. Un sistema lineal e invariante en el tiempo está caracterizado por las siguientes propiedades: escalado, superposición y la invarianza temporal. El escalado implica que si la entrada está escalada por un factor b , entonces la respuesta BOLD estará escalada por ese mismo factor. Esto es importante ya que implica que la amplitud de la señal medida proporciona una medida de la amplitud de la actividad neuronal. Superposición implica que la respuesta de dos estímulos diferentes aplicados juntos, es igual a la suma de las respuestas individuales. Finalmente, la invarianza temporal implica que si un estímulo es desplazado en un tiempo t , la respuesta también es desplazada en un tiempo t . Estas tres propiedades permiten diferenciar entre respuestas en diversas regiones cerebrales a múltiples estímulos muy seguidos. La respuesta BOLD puede ser escrita como:

$$s_{ij}(t) = \sum_{k=1}^K \beta_{ijk} \int h_{ij}(u) v_k(t-u) du \quad (2.4)$$

donde $h_{ij}(t)$ es la HRF, $v_k(t)$ es la función estímulo y β_{ijk} es la amplitud de la señal para la condición k del voxel i en el j -ésimo sujeto.

Resumen del modelo: en la mayoría de los experimentos fMRI, podemos resumir el modelo como:

$$y_{ij}(t) = \sum_{g=1}^p \gamma_{ijg} t^{g-1} + \sum_{k=1}^K \beta_{ijk} \int h_{ij}(u) v_k(t-u) du + \varepsilon_{ij}(t) \quad (2.5)$$

donde se asume que el ruido ε_{ij} sigue un proceso AR(2). En forma matricial, se puede expresar como:

$$\mathbf{y}_{ij}(t) = \mathbf{Z}_{ij} \boldsymbol{\gamma}_{ij} + \mathbf{X}_{ij} \boldsymbol{\beta}_{ij} + \boldsymbol{\varepsilon}_{ij}(t) \quad (2.6)$$

donde $\boldsymbol{\gamma}_{ij} = (\gamma_{ij1}, \dots, \gamma_{ijp})^T$, $\boldsymbol{\beta}_{ij} = (\beta_{ij1}, \dots, \beta_{ijK})^T$, \mathbf{Z}_{ij} es una matriz $T \times p$ con columnas correspondientes a las funciones polinómicas, y \mathbf{X}_{ij} es una matriz $T \times K$ con columnas correspondientes a la respuesta BOLD predicha para cada condición.

Además, el modelo en (2.6) puede ser combinado a través de voxels de la siguiente manera:

$$\mathbf{Y}_j = \mathbf{X}_j \mathbf{B}_j + \mathbf{Z}_j \mathbf{G}_j + \mathbf{E}_j \quad (2.7)$$

siendo \mathbf{Y}_j una matriz $T \times N$, donde cada columna es una serie temporal correspondiente a un sólo voxel del cerebro y cada fila es el conjunto de voxels que forman una imagen en un punto de tiempo específico. Las matrices \mathbf{X}_j y \mathbf{Z}_j son las matrices de diseño común para cada voxel. Finalmente, $\mathbf{B}_{jj} = (\beta_{1j}, \dots, \beta_{Nj})$, $\mathbf{G}_{jj} = (\gamma_{1j}, \dots, \gamma_{Nj})$ y $\mathbf{E}_{jj} = (\epsilon_{1j}, \dots, \epsilon_{Nj})$.

El vector de varianzas de \mathbf{E} se asume como separable tanto en tiempo como en espacio. Además, la covarianza espacial se supone a menudo que es insignificante en comparación con la covarianza temporal y por lo tanto es ignorada.

2.5.2. Localización de la actividad cerebral

En la mayoría de experimentos controlados es razonable asumir que la función estímulo $v_k(t)$ es conocida y equivalente al paradigma experimental. Si se asume que la HRF es conocida a priori, (2.7) se convierte en un modelo de regresión múltiple con señales componentes conocidas pero de amplitudes desconocidas. Estos son los supuestos que hace el popular planteamiento GLM (General Lineal Model)

El planteamiento general del modelo lineal (GLM). El planteamiento general del GLM podría decirse que se ha convertido en la forma dominante de analizar los datos fMRI. Modela las series temporales como una combinación lineal de diferentes componentes de la señal y comprueba si la actividad en una región del cerebro está sistemáticamente relacionada con cualquiera de las funciones de entrada conocidas. La versión más simple de GLM asume que la función estímulo y la HRF son conocidas. El estímulo se asume que es equivalente al paradigma experimental, mientras que la HRF es modelada usando la HRF canónica, típicamente es una función gamma o la diferencia entre dos funciones gamma. Bajo estas suposiciones, la convolución en términos de la respuesta BOLD es una función conocida y (2.7) se convierte en un modelo de regresión lineal múltiple:

$$\mathbf{Y}_j = \mathbf{X}_j \mathbf{B}_j + \mathbf{E}_j \quad (2.8)$$

donde Y es la respuesta cerebral (n° de escaneados x voxels), X es la matriz de diseño (n° de escaneados x n° de variables de diseño) y B es una matriz de dimensión $(L + 1) \times K$ (n° de

variables de diseño x n° de voxels), que contiene el conjunto de parámetros. Las filas de esta matriz pueden ser reordenadas según el orden original de las matrices bloque conteniendo los bloques BOLD a efectos de su representación gráfica en el espacio. Las primeras L filas así reordenadas, representan una imagen del cerebro cuyos voxels indican el nivel de presencia de cada uno de los estímulos en la correspondiente zona del cerebro. La última fila representa el sesgo de cada uno de los voxels en el estimador, y en principio, carece de interés neuroanatómico o clínico. La matriz \mathbf{E} contiene el error de estimación por cada voxel e instante de tiempo.

Si la inversa de $\mathbf{X}^T\mathbf{X}$ existe, lo que ocurre cuando la matriz de diseño es de rango completo, las estimaciones de mínimos cuadrados quedan:

$$\beta_{GLM} = (\mathbf{X}^T\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}^T\mathbf{Y} \quad (2.9)$$

La hipótesis nula de que los efectos contenidos en \mathbf{X} no son significativos se puede probar con el estadístico t-student usando componentes lineales o contrastes de las estimaciones de los parámetros β . Un contraste c es un vector fila de pesos. La importancia de una composición lineal de efectos particulares es probada con:

$$\mathbf{T} = \frac{c\beta}{\sqrt{c\epsilon^2(\mathbf{X}^T\mathbf{X})^{-1}c^T}} \quad (2.10)$$

donde ϵ^2 es la estimación de la varianza σ^2 , la cual es estimada a cada voxel usando un estimador de mínimos cuadrados. En esta pequeña introducción a GLM, se ha explicado la versión más simple del GLM, aunque habitualmente se usen gran cantidad de modificaciones de ella. Por ejemplo, algunas de estas modificaciones son: Regresión multilineal, cambiar el uso del estadístico t-student por otro tipo de test como el F-test y la aplicación de métodos como Family Wise Error (FWE).

El GLM es un modelo simple y poderoso para modelar los datos, pero es demasiado rígido. Incluso el menor error de modelado, puede dar como resultado una pérdida de poder y puede elevar la tasa de falsos positivos por encima de su valor nominal. La forma de la HRF puede variar según el espacio y el sujeto, por lo tanto, suponer la forma de la HRF constante en todos los voxels y sujetos puede dar lugar a un modelo equivocado en muchas partes del cerebro.

Datos con incertimbre en el tiempo de activación. En muchas áreas de investigación psicológica, es difícil especificar el tiempo de activación a priori. En esta situación no es razonable

asumir que el paradigma experimental o la HRF son conocidas. En este caso, el GLM no puede ser directamente aplicado y por ello es necesario otro tipo de métodos. De esta forma, típicamente los investigadores toman una aproximación más basada en los datos que intente encontrar patrones en ellos y relacionar dichos patrones a actividades psicológicas. Un método usual es el análisis de componentes independientes (ICA), el cual es miembro de una familia de métodos analíticos que también incluyen análisis de componentes principales y análisis factorial.

Mientras estos métodos proporcionan un gran grado de flexibilidad, no proveen un marco formal para realizar inferencias acerca de si una componente varía con el tiempo y cuando se producen cambios en las series temporales. Además, ya que no contienen ninguna información del modelo, pueden encontrar regularidades cualquiera sea la fuente. Sin embargo, son altamente susceptibles al ruido y por esta razón se prefiere usar otros métodos para modelar los datos fMRI.

Múltiples comparaciones. Los resultados de los estudios fMRI son usualmente resumidos en un mapa de parámetros estadísticos (SPM) [7]. Estos mapas describen la activación del cerebro con un código de colores para los voxels cuyos t-valores superan un cierto umbral significativo. Los voxels que superan el umbral se consideran activados por la tarea experimental.

Con la matriz de diseño y el contraste, SPM realiza el test estadístico en todos los voxels de la imagen de forma independiente. El resultado final es una imagen cuyo valor en cada voxel es el resultado del test estadístico que se denomina SPMs.

Así, cuando se construyen estos mapas, es importante elegir el umbral adecuado para decidir cuando un voxel se considera activo. En un experimento típico, hasta 100,000 pruebas de hipótesis (una por cada voxel) se realizan simultáneamente, y es fundamental para corregir las múltiples comparaciones.

2.5.3. Evaluación del grado de conectividad cerebral

El mapeo del cerebro humano ha sido utilizado principalmente para la construcción de mapas que indican las regiones del cerebro que son activadas por diferentes tareas. Recientemente, ha crecido el interés en aumentar este tipo de análisis con estudios de conectividad que describen como varias regiones cerebrales interactúan y como estas interacciones dependen de las condiciones experimentales. Se puede distinguir entre conectividad anatómica, funcional y efectiva. La conectividad anatómica se ocupa de describir como diferentes regiones cerebrales están físicamente conectadas, pudiendo ser este tipo de análisis abordado con el uso de la técnica de DTI

(Diffusion Tensor Imaging). La conectividad funcional se define como la asociación sin dirección de dos o más series temporales fMRI, mientras que la conectividad efectiva es la influencia directa entre una región del cerebro y otras.

2.5.4. Áreas funcionales

Hasta no hace muchos años, se pensaba que el cerebro tenía zonas exclusivas de funcionamiento, hasta que por medio de la imagenología se pudo determinar que cuando se realiza una función, varias áreas interactúan entre sí. Además se pudo establecer que cuando un área cerebral no especializada, es dañada, otra área puede realizar un reemplazo parcial de sus funciones.

En términos generales, el cerebro humano puede dividirse en dos partes más o menos simétricas denominadas hemisferios. Cada hemisferio puede dividirse en 4 lóbulos diferentes que subdivide al cerebro según su función [12] (véase Figura 2.6):

1. **Lóbulo Occipital.** En el lóbulo occipital reside la corteza visual y por lo tanto está implicado en nuestra capacidad para ver e interpretar lo que vemos.
2. **Lóbulo Parietal.** El lóbulo parietal tiene un importante papel en el procesamiento de la información sensorial procedente de varias partes del cuerpo, el conocimiento de los números y sus relaciones y en la manipulación de los objetos.
3. **Lóbulo Temporal.** Las principales funciones que residen en el lóbulo temporal tienen que ver con la memoria. El lóbulo temporal dominante está implicado en el recuerdo de palabras y nombres de los objetos. El lóbulo temporal no dominante, por el contrario, está implicado en nuestra memoria visual (caras, imágenes).
4. **Lóbulo Frontal.** El lóbulo frontal se relaciona con el control de los impulsos, el juicio, la producción del lenguaje, la memoria funcional (de trabajo, de corto plazo), funciones motoras, comportamiento sexual, socialización y espontaneidad. Los lóbulos frontales asisten en la planificación, coordinación, control y ejecución de las conductas.

También puede verse la corteza cerebral según su división en áreas funcionales (interconectadas entre sí) (véase Figura 2.7):

- *Área somomotora.* Se localiza delante de la cisura central, es responsable de todos los movimientos voluntarios de los músculos del cuerpo. Las células nerviosas que controlan

los movimientos de los dedos del pie están en la parte superior de la cisura, mientras que los movimientos faciales se controlan de la parte inferior del girus angularis.

- *Área somatosensorial.* Se localiza detrás de la cisura central, recibe impulsos desde la superficie cutánea, así como de las estructuras debajo de la piel. Sensaciones como el tacto y el gusto también se procesan aquí. Las células nerviosas que reciben la sensibilidad de los dedos del pie están en la parte alta de esta región, mientras las provenientes de la cara están en la base.
- *Área auditiva.* Zona de la corteza relacionada con la audición, se encuentra en la parte superior del lóbulo temporal.
- *Área relacionada con la vista.* La corteza visual se localiza en la parte posterior o lóbulo occipital.
- *Área olfativa.* Se localiza en la parte anterior, en la parte interna del lóbulo temporal.
- *Área de Broca.* Zona que controla el lenguaje, situada debajo del área motora; es la responsable de los movimientos musculares de la región faríngea y de la boca implicados en el habla. El área frontal, interviene en el conocimiento, la inteligencia y la memoria.

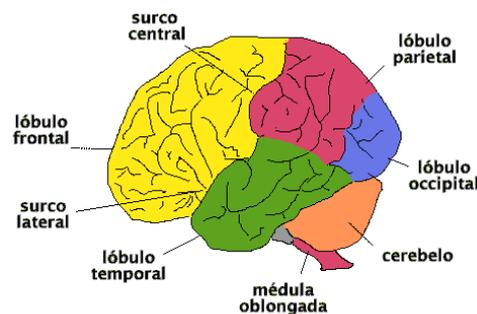


Figura 2.6: División del cerebro según los lóbulos.

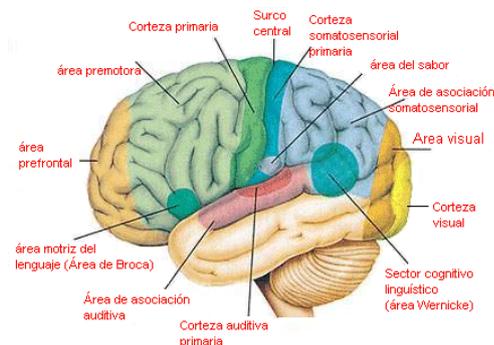


Figura 2.7: Organización Funcional del cerebro.

2.5.5. Áreas de Brodmann

Las áreas de Brodmann fueron originalmente definidas y numeradas por el neurólogo alemán Korbinian Brodmann basándose en la organización de la citoarquitectura de las neuronas que observó en la corteza cerebral mediante la tinción de Nissi. Brodmann publicó sus mapas de las áreas corticales en los seres humanos [13], monos y otras especies en 1909 en su célebre obra *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Esta obra establece la división de la corteza en 52 áreas y estudia su localización comparativa en diferentes mamíferos (Véase Anexo B). De plena vigencia, constituye la localización topográfica por excelencia cuando nos referimos a un área cortical en cualquier especie animal. Este mapa cerebral ha sido ampliamente usado debido a que algunas de las áreas fueron asociadas a funciones neurológicas, siendo utilizadas por numerosas investigaciones, así como de muchas generaciones de neurólogos y neurocirujanos como patrón de ubicación anátomo-funcional (Véase Figura 2.8)

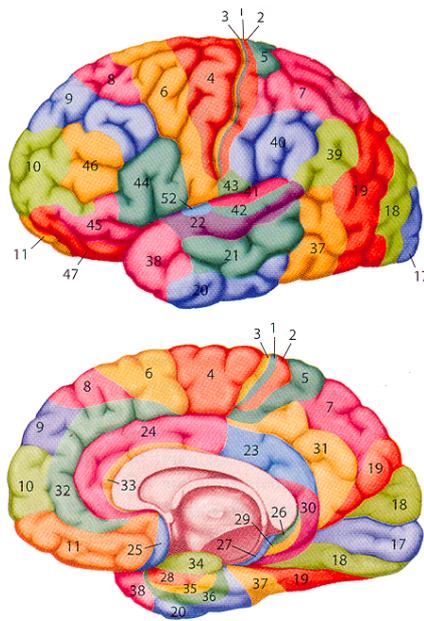


Figura 2.8: Áreas de Brodmann.

Técnicas de aprendizaje máquina

3.1. Introducción

Una máquina de Vectores Soporte consiste en una técnica de aprendizaje supervisado usada para la resolución de problemas de clasificación, regresión y estimación. Esta técnica fue desarrollada por V. Vapnik primeramente para clasificación en [15]

Las máquinas de Vectores Soporte para regresión, son una extensión de las SVM (Support Vector Machine) para clasificación. Por tanto, se expondrá primeramente de una forma breve, los conceptos de las máquinas de vectores soporte para clasificación, para proceder después a su extensión a las máquinas de vectores soportes para regresión.

3.2. Máquinas de vectores soporte para clasificación.

Una máquina de vectores soporte para clasificación, presenta una manera sencilla, pero poderosa, de poder clasificar datos pertenecientes a una clase usando un modelo lineal, mediante una recta, si estamos en 2 dimensiones, un plano, si estamos en 3 dimensiones o mediante un hiperplano en el caso de más de 3 dimensiones.

Los datos serán representados por un vector de dimensión M , donde $\mathbf{x} \in \mathfrak{R}^M$ e $y = \pm 1$, es decir, (x, y) , donde \mathbf{x} representa el dato que describe el fenómeno estudiado, y por su parte, y es una etiqueta que nos dice a que clase pertenece el x asociado. Dado un conjunto de muestras $D = \{(\mathbf{x}_1, y_1), \dots, (\mathbf{x}_N, y_N)\}$ y bajo el supuesto de que las muestras en estudio son linealmente separables, entonces el objetivo es encontrar un hiperplano que los pueda separar, con la condición

de que la distancia entre el vector \mathbf{x} (de cada clase) más cercano al hiperplano sea máxima. Si representamos el hiperplano en su forma canónica, (\mathbf{w}, b) , donde \mathbf{w} es el vector normal al hiperplano y b es un factor de desplazamiento desde el origen hasta el hiperplano, entonces la ecuación del hiperplano óptimo es de la forma:

$$\langle \mathbf{w}, \mathbf{x} \rangle + b = 0 \quad (3.1)$$

y los hiperplanos

$$\langle \mathbf{w}, \mathbf{x} \rangle + b = +1$$

$$\langle \mathbf{w}, \mathbf{x} \rangle + b = -1$$

son los generados por los puntos (vectores) que se encuentran más cercanos al hiperplano óptimo, y a su vez, son las fronteras de cada clase (Véase Figura 3.1).

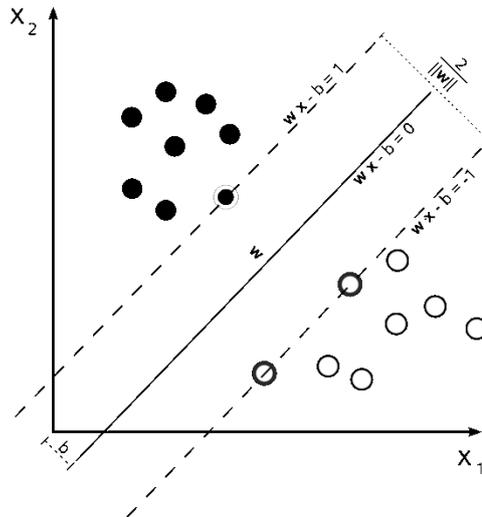


Figura 3.1: Hiperplano óptimo general de separación.

Por tanto, la maximización del margen geométrico se consigue minimizando la norma de \mathbf{w} , obteniendo el siguiente problema de optimización:

$$\min \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 \quad (3.2)$$

$$\text{s.t. } y_i(\langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b) \geq 1 \quad \forall i = 1, \dots, n$$

3.2.1. C-SVM

En 1995, Corinna Cortés y Vapnik Vladimir plantearon una modificación en la idea de maximizar el margen, para resolver un problema no linealmente separable.

Si consideramos el caso en que la muestra en estudio presenta outlier o ruido, o las clases se solapan (en baja medida), lo cual son fenómenos muy comunes, entonces se consideran variables de holgura que darán pie para mal clasificar algunos datos, pero que permitirá la obtención de un hiperplano de máximo margen que clasifique bien la mayoría de los datos.

Para ello, se introdujo una variable de holgura positiva (ξ_i) para cada dato \mathbf{x}_i que permite introducir un error,

$$\sum_i \xi_i$$

donde ξ_i es una medida del error de clasificación de la muestra x_i . La implementación de esta idea se ve reflejada en la nueva formulación del problema primal:

$$\begin{aligned} \min_{\mathbf{w}, b, \xi_i} \quad & \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 + C \sum_{i=1}^n \xi_i & (3.3) \\ \text{s.t.} \quad & \begin{cases} y_i(\langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b) \geq 1 - \xi_i, & i = 1, \dots, N \\ \xi_i \geq 0 & i = 1, \dots, N \end{cases} \end{aligned}$$

Este nuevo modelo es conocido como la C-SVM o la variante de margen suave SVM. La constante C es un parámetro que controla el compromiso entre la maximización del margen y la minimización del error de entrenamiento. Así, cuando C es pequeño, se permite equivocarse (clasificar mal) muchas veces, pero a cambio se obtiene un margen grande. Por otro lado, cuando C es grande, no se permite equivocarse y se obtiene un margen pequeño.

3.3. Máquinas de vectores soporte lineales para regresión.

SVR (Support Vector Regression) es la propuesta de los métodos de vectores soporte para enfrentar el problema de regresión. En este caso, se dan un conjunto de muestras etiquetadas: $S = \{(\mathbf{x}_i, y_i), \dots, (\mathbf{x}_N, y_N)\}$ donde $\mathbf{x}_i \in \mathfrak{R}^M$, $y_i \in \mathfrak{R}$. En el caso para regresión, la función de coste (o función de error) es una función real, como por ejemplo, el ECM (Error Cuadrático Medio), Laplace, Huber y ε -insensitive (véase Figura 3.2).

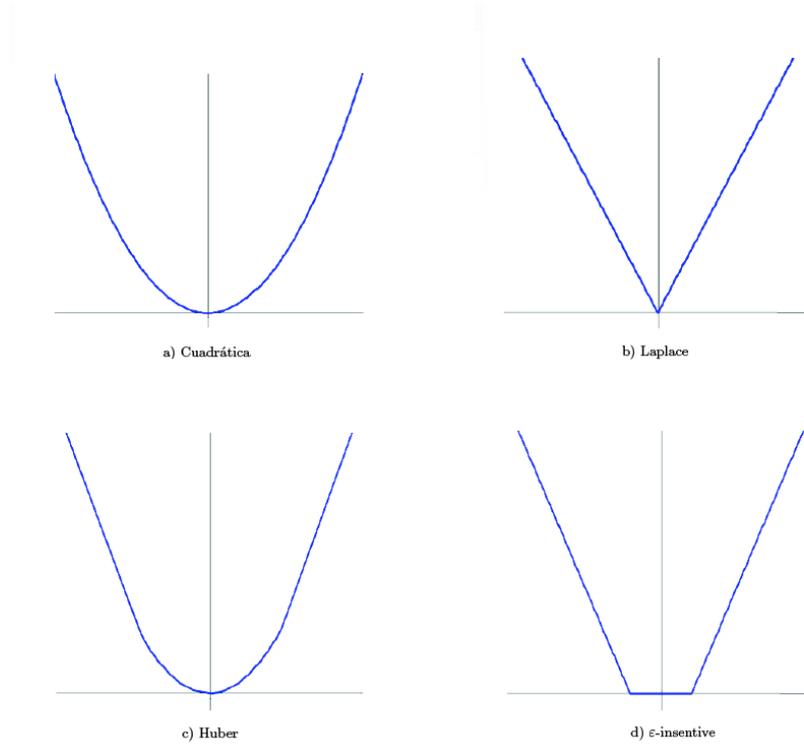


Figura 3.2: Funciones de coste utilizadas en SVR.

3.3.1. SVR-Norma 2

En la regresión con ε -SV, la meta es encontrar una función $f(x)$ que tenga la menor desviación ε de los objetivos realmente obtenidos y_i para todos los datos de entrenamiento, y que a la vez sea lo más suave posible. En otras palabras, no se preocupa por los errores siempre y cuando sean menores que ε , pero no aceptará ninguna desviación mayor que este valor. Para funciones lineales, la regresión toma la forma:

$$f(\mathbf{x}) = \langle \mathbf{w}, \mathbf{x} \rangle + b \quad \text{con} \quad \mathbf{w} \in \mathfrak{R}^M, b \in \mathfrak{R}^M \quad (3.4)$$

donde $\langle \cdot, \cdot \rangle$ denota el producto punto en \mathbf{x} . En este caso, que la función anterior sea suave significa que buscamos un \mathbf{w} pequeño. Un modo de asegurar esto, es minimizando la norma al cuadrado. Así, podemos escribir el problema como un problema de optimización convexo:

$$\begin{aligned} \min_{\mathbf{w}, b} \quad & \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 \\ \text{s.t} \quad & \begin{cases} y_i - \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle - b \leq \varepsilon \\ \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b - y_i \leq \varepsilon \end{cases} \end{aligned} \quad (3.5)$$

A veces, podemos querer permitir algunos errores (como ocurría en el caso de clasificación), reformulándose el problema de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \min_{\mathbf{w}, b, \xi_i, \xi_i^*} \quad & \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 + C \sum_{i=1}^l (\xi_i + \xi_i^*) \\ \text{s.t.} \quad & \begin{cases} y_i - \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle - b \leq \varepsilon + \xi_i \\ \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b - y_i \leq \varepsilon + \xi_i^* \\ \xi_i, \xi_i^* \geq 0 \end{cases} \end{aligned} \quad (3.6)$$

La constante $C > 0$ determina el compromiso entre la suavidad del regresor y el valor hasta el cual se toleran las desviaciones más grandes de ε , lo que corresponde a tratar con la llamada función de coste ε -insensitive, $|\xi|_\varepsilon$ descrita por:

$$|\xi|_\varepsilon := \begin{cases} 0 & \text{si } |\xi| \leq \varepsilon \\ |\xi| - \varepsilon & \text{otro caso} \end{cases}$$

Por lo tanto, el modelo se basa en la idea de que la muestra está encerrada en un tubo de radio ε , donde además, se tienen variables de holgura permitiendo que algunos datos puedan salir del tubo. En otras palabras, la función ε -insensitive acepta errores de hasta un máximo de ε sin penalizarlas (error cero), y una vez superado este umbral, el error crece linealmente ($|f(x) - y| - \varepsilon$). Notar que al disminuir ε el tubo se va haciendo más estrecho hasta llegar $\varepsilon = 0$, momento en el cual se busca la función que mejor se adapte a los datos.

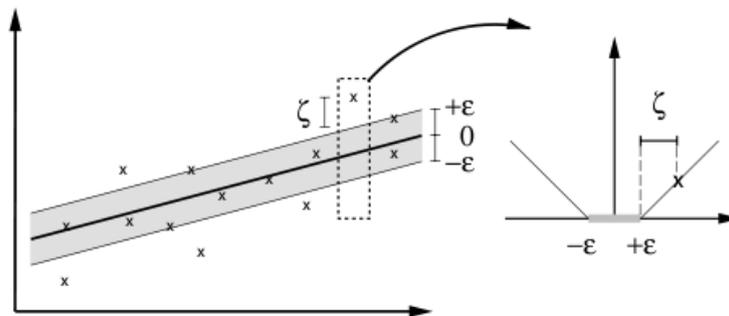


Figura 3.3: Figura que muestra como se penalizan las muestras que caen fuera del tubo de radio ε en una SVR con margen suave.

3.3.2. SVR-Norma 1

Hasta ahora hemos analizado la formulación estándar para las máquinas de vectores soporte para regresión. El algoritmo utilizado fue minimizar la norma 2 para obtener el vector de pesos \mathbf{w} . En este apartado veremos un nuevo algoritmo para las SVR, basado en minimizar la norma 1 de \mathbf{w} . Para ello, reformularemos el problema de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \min_{\mathbf{w}, b, \xi_i, \xi_i^*} \quad & \|\mathbf{w}\|_1 + C \sum_{i=1}^l (\xi_i + \xi_i^*) \\ \text{s.t.} \quad & \begin{cases} y_i - \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle - b \leq \varepsilon + \xi_i \\ \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b - y_i \leq \varepsilon + \xi_i^* \\ \xi_i, \xi_i^* \geq 0 \end{cases} \end{aligned} \quad (3.7)$$

Otra forma equivalente de expresar la formulación de la SVR Norma 1 es la siguiente [22]:

$$\begin{aligned} \min_{\mathbf{w}, b, \xi_i, \xi_i^*} \quad & \lambda \|\mathbf{w}\|_1 + \sum_{i=1}^l (\xi_i + \xi_i^*) \\ \text{s.t.} \quad & \begin{cases} y_i - \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle - b \leq \varepsilon + \xi_i \\ \langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_i \rangle + b - y_i \leq \varepsilon + \xi_i^* \\ \xi_i, \xi_i^* \geq 0 \end{cases} \end{aligned} \quad (3.8)$$

donde λ es conocido como el parámetro de regularización, siendo así esta formulación denominada *norma 1 regularizada*. Al regularizar la solución, se evita que los coeficientes de \mathbf{w} tomen valores elevados (lo que equivale a reducir la varianza) y por tanto se evita el obtener soluciones sobreajustadas. También existe su equivalente regularizada para la norma 2 [22].

La Norma 1 tiene dos interesantes propiedades:

- Hace tender los coeficientes hacia cero debido a que al presentar una discontinuidad en el origen, provoca que la penalización de coeficientes cercanos a 0 sea mucho menor que para el caso de norma 2. Como consecuencia de ello, la norma 1 tiene la propiedad de seleccionar variables automáticamente. Al hacer una selección continua de variables, produce una solución de tipo *sparse* (pocos coeficientes no nulos), especialmente en problemas de alta dimensionalidad (ver Figura 3.4)
- Si se hace λ lo suficientemente grande, algunos de los coeficientes serán cero exactamente. También variando este parámetro, se puede controlar el número de coeficientes nulos.

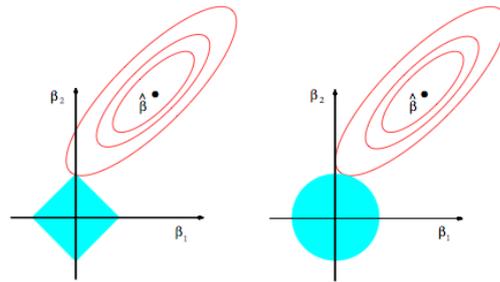


Figura 3.4: Comparativa curvas de penalización para norma 1 y norma 2.

Por estas dos propiedades inherentes en la Norma 1, la SVR con norma 1 hace una selección automática de variables, produciéndose lo que se llama una solución *sparse* o textitdispersa (pocos coeficientes no nulos), especialmente en problemas de alta dimensionalidad. Aunque la norma 1 tiene ciertas ventajas sobre la norma 2, en ciertos casos como por ejemplo cuando hay variables redundantes, la norma 1 sufre dos serias limitaciones:

1. Cuando existen varias variables de entrada altamente correladas en el conjunto de datos, y son relevantes para la variable de salida, la norma 1 tiende a coger solamente una o unas pocas de ellas y reducir el resto a cero.
2. En el caso de que $M > N$, siendo M la dimension de los datos de entrada y N el número de datos de entrada, la norma 1 solamente podrá seleccionar N variables.

3.3.3. SVR doblemente regularizada

En [23] se propuso la formulación *elastic-net* para solucionar las dos limitaciones impuestas por la norma 1 (veáse sección 3.3.2). La formulación *elastic-net* es una mezcla de la formulación norma 1 y la formulación norma 2, combinando las buenas características de ambas. Así, la *elastic-net* al mismo tiempo realiza la selección automática de variables y evita los problemas de la norma 1: grupos de variables correladas ahora pueden ser seleccionadas juntas y el número de variables seleccionadas no está limitado por N .

La formulación de una SVR doblemente regularizada (DR) se expresa como:

$$\text{minimizar } \frac{\lambda_2}{2} \|w\|_2^2 + \lambda_1 \|w\|_1 + \sum_{i=1}^l (\xi_i + \xi_i^*) \quad (3.9)$$

$$\text{s.t. } \begin{cases} y_i - \langle w, x_i \rangle - b \leq \varepsilon + \xi_i \\ \langle w, x_i \rangle + b - y_i \leq \varepsilon + \xi_i \\ \xi_i \geq 0 \end{cases}$$

donde λ_1 y λ_2 son parámetros de ajuste. El papel de la norma 1 es el de realizar la selección automática de variables, mientras que el papel de la norma 2 es ayudar a seleccionar conjuntamente grupos de variables correladas.

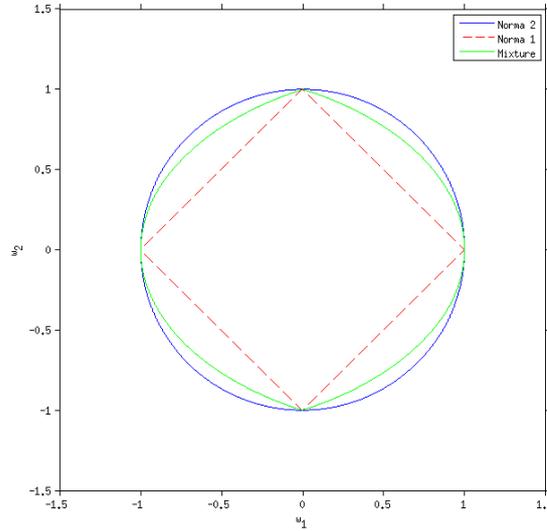


Figura 3.5: Curvas de dos dimensiones de la función de penalización. Norma 2 corresponde a $\|w\|_2^2 = 1$. Norma 1 corresponde a $\|w\|_1 = 1$ y *Mixture* a $\|w\|_2^2 + \|w\|_1 = 0,5$.

Arquitectura propuesta

4.1. Descripción general

En este capítulo se describen los dos esquemas utilizados para la reconstrucción de los mapas de activación con los métodos explicados en el Capítulo 3.3. Se han propuesto dos arquitecturas a estudiar:

- Etapa única: con el objetivo de comparar los mapas de activación obtenidos con los métodos del Capítulo 3.3 y con los obtenidos mediante el software SPM, se propone una primera arquitectura equivalente a la seguida por SPM. Con esta arquitectura se analizará la dependencia que presentan al número de datos de entrada los nuevos métodos SVR propuestos y se comparará con la dependencia al número de datos del t-map. Es decir, se analizará la influencia del número de datos de alta dimensionalidad en el mapa de activación obtenido, así como la influencia de los valores de los hiperparámetros de las máquinas dispersas para obtener mapas de activación con una mayor o menor grado de focalización del área o áreas activas.
- Arquitectura jerárquica: debido a que el principal problema en un experimento fMRI es el escaso número de datos respecto al elevado número de dimensiones de éstos (número de voxels), se propone una segunda arquitectura, en la que los datos de entrada son divididos en unidades de menor dimensión mediante la división de los voxels según las áreas funcionales siguiendo el mapeado descrito en 2.5.5. Una vez divididos los datos de entrada según las áreas funcionales, se procede a la obtención de la respuesta cerebral de cada área

mediante la aplicación de un método no dispersivo, para posteriormente, tras la unión de las respuestas cerebrales de cada área que constituirán la matriz de diseño de la segunda etapa del esquema, aplicarse un método disperso con el que se obtendrá el área funcional más relevante activada por el estímulo aplicado.

4.2. Arquitectura de una única etapa

Ya que un estudio de fMRI es costoso debido al coste de la máquina y del personal necesario para manejarla, es importante encontrar métodos que no sean sensibles al número de datos de alta dimensionalidad. Para ello, se ha planteado un primer esquema en el que se analiza la influencia del número de datos en las imágenes obtenidas con las distintas máquinas SVR descritas en el apartado 3.3 así como la influencia de los valores de los hiperparámetros de las máquinas en la obtención de mapas de activación con áreas más o menos focalizadas. Estos experimentos se realizarán con estudios de 3 pacientes de forma individual, así como con un estudio multisujeto formado por 8 pacientes de manera conjunta.



Figura 4.1: Arquitectura propuesta con una única etapa.

4.3. Arquitectura jerárquica

4.3.1. División en áreas funcionales

Como ya se ha mencionado, existen varios inconvenientes a la hora de analizar datos fMRIs. Esto es debido a la alta dimensionalidad de los datos, al limitado número de estos, a las diferencias entre los individuos y a la dependencia con el método de adquisición. Con objeto de reducir el número de dimensiones de los datos sin influir en la resolución de la imagen para aquellas áreas relevantes en el estudio, se realiza una división del cerebro en L áreas funcionales. De este modo,

el número de voxels (dimensiones) de cada una de las áreas es menor que la dimensión del mapa de activación en su totalidad.

Cada una de las N imágenes fMR expresadas como \mathbf{x}_n con $n = 1, \dots, N$ son etiquetadas mediante y_n , cuyo valor indica el valor de la respuesta cerebral asociada. En este proyecto, se segmenta la matriz de diseño de entrada perteneciente a un experimento, previo conocimiento de la parcelación neuroanatómica del cerebro, en las diferentes áreas funcionales a partir de las áreas de Brodmann descritas en la sección 2.5.5. A partir de este momento, se denotará a cada uno de los datos de un área como \mathbf{x}_n^l con $l = 1, \dots, L$ e $n = 1, \dots, N$.

Ya que se va a dividir el cerebro en L áreas funcionales, se necesitan L SVR lineales que tengan en cuenta la relación lineal de los voxels dentro de una mismo área. En esta primera fase de división en áreas funcionales, se utiliza un método no dispersivo, en concreto SVR Norma 2, obteniéndose por un lado un vector con la respuesta cerebral asociado a cada área, $\mathbf{o}_n = [\mathbf{o}_n^1, \dots, \mathbf{o}_n^L]$, que formarán la entrada del siguiente bloque descrito a continuación, y el vector de pesos asociado a cada área, \mathbf{w}_{etapa1} .

4.3.2. Fusión de áreas

La fase de fusión se realiza mediante la unión de las respuestas cerebrales de cada área en una sola matriz, constituyendo esta nueva matriz, los datos de entrada de la siguiente etapa, en la cual mediante una SVR dispersa (Norma 1 o DR), se obtendrá un vector de pesos que indicará la relevancia de cada área en el mapa de activación, asignándoseles un valor nulo a aquellas áreas no relevantes. Así pues, se puede analizar la relevancia de cada área a través de esta arquitectura jerárquica mediante dos técnicas:

- A través del mapa de activación, mediante el cálculo de:

$$w_{final}(i) = \mathbf{w}_{etapa1}(\mathbf{i}, \mathbf{j}) * w_{etapa2}(l) \quad (4.1)$$

donde $w_{final}(i)$ es el peso asociado al voxel i -ésimo del mapa final obtenido que resulta ser el voxel j -ésimo dentro del área l -ésima del mapa de activación.

- A través del análisis por áreas:

$$w_{final}(l) = \|\mathbf{w}_{etapa1}(l)\|_2 * w_{etapa2}(l) \quad (4.2)$$

donde $\mathbf{w}_{final}(l)$ es el peso final asignado a todos los vóxeles del área l -ésima

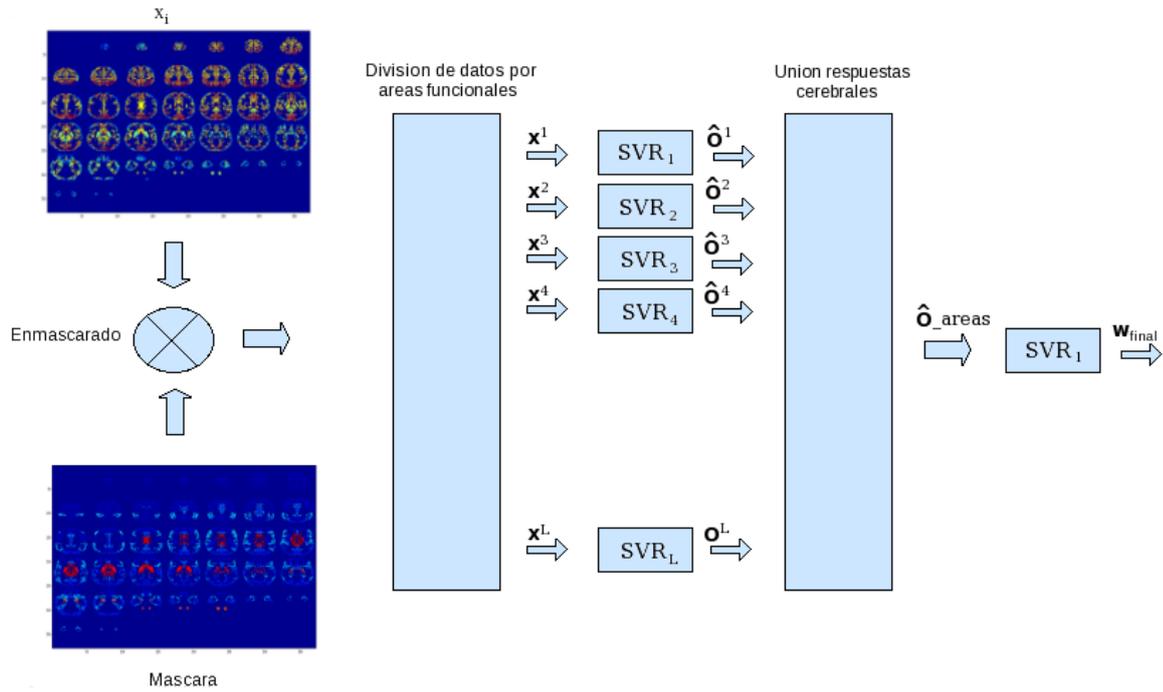


Figura 4.2: Esquema jerárquico propuesto para la reconstrucción de imágenes.

En el caso de este proyecto, en la parte experimental se usará la segunda técnica, ya que el objetivo es analizar áreas y la influencia de éstas en los mapas de activación. Para el análisis de voxels independientes se empleará la arquitectura definida como *etapa única*.

Experimentos y Resultados

5.1. Introducción

En este capítulo se describen los experimentos realizados para comprobar la viabilidad de los dos sistemas propuestos en el capítulo anterior. Para ello, mediante el empleo de datos de un problema con estímulo motor, se han propuesto 5 experimentos para analizar la mejora que introducen las máquinas de vectores soporte dispersas frente a los ya mencionados t-maps en la obtención de mapas de activación. Se analizan además, como de influyente es el número de datos que se emplea durante el entrenamiento de estas máquinas en la obtención de los mapas de activación, así como la influencia de los parámetros a validar en ellas. Para comprobar la generalización de estos métodos, se propone además un experimento multisujeto en el que se combinan datos de 8 sujetos distintos que realizaron la misma tarea motora. Por último, se analiza la segunda arquitectura propuesta para la obtención de mapas de activación, el esquema jerárquico.

En las secciones que prosiguen, describiremos los pasos del diseño experimental seguido en este proyecto. Primeramente comentaremos como han sido adquiridos los datos fMRI para la realización de los experimentos, ya que se han usado datos reales. Posteriormente se expone como se han analizado los datos fMRI para la obtención de la matriz de diseño (o matriz de datos) y como se han obtenido los t-maps con el software SPM. A continuación de esto, se procede a exponer como se han entrenado y evaluado las máquinas usadas. Por último, se exponen y discuten los resultados obtenidos en cada experimento resultantes del entrenamiento, así como las prestaciones alcanzadas tras su evaluación.

5.2. Adquisición y preprocesado de datos

5.2.1. Adquisición de datos

Los datos usados en los 5 experimentos, proceden de 10 sujetos sanos (5 mujeres, 5 varones, con edad media de 33,8 ($\pm 7,7$) años, con rango de 24 a 46 años, todos diestros). Estos sujetos se estudiaron en una máquina 3.0 Tesla Siemens Trio. Los estímulos (start-stop) se presentaron a través de auriculares compatibles con RM (VisuaStim XGA, tecnología de resonancia, Northridge, CA). El paradigma consistía en un bloque con 20 segundos de actividad y 20 segundos de descanso. A los sujetos se les pidió que llevaran a cabo una variante de *Finger Tapping* con la máxima extensión de los dedos en un panel de botones de respuesta (VisuaStim XGA, tecnología de resonancia, Northridge, CA).

Los datos de fMRI fueron adquiridos utilizando imágenes eco-planares de un solo disparo con TR: 2000 ms, TE: 30 ms, ángulo de inclinación: 90 grados, tamaño de la matriz: 63×53 píxeles, con 37 cortes. 10 cortes fueron de 3 mm de espesor, con un 25% vacío. Las dimensiones de los voxels fueron de $3 \times 3 \times 3,75$ mm. Se recogieron 400 volúmenes en un tiempo total de medición de 320 s. por cada período de sesiones de escaneo.

Debido a errores en la adquisición de los datos de algunos pacientes, en este proyecto solamente se va a trabajar con 8 de los 10 sujetos (se han eliminado el sujeto 6 y 10).

5.2.2. Preprocesado de datos

A partir de este punto, para el análisis de los datos se empleó el software Matlab 7.10 en un ordenador Intel(R) Core i7 a 3.4GHZ con 6 Gb de memoria, y con sistema operativo Fedora 13 de 64 bits. Para la lectura de los datos fMRI es necesario el toolbox para Matlab SPM 8.

De la lectura de las imágenes fMR adquiridas, se obtienen matrices de dimensiones $63 \times 53 \times 37$ que representan 123543 voxels indicativos de la intensidad de cada voxel en el mapa, según el punto en el espacio tridimensional en el que se encuentran. Se utilizaron dos máscaras distintas para la realización de los experimentos:

- Para los experimentos del 1 al 4, se utilizó una máscara común para todos los sujetos sin división por áreas funcionales. Ésta máscara consiste en una matriz con las mismas características que los datos ($63 \times 53 \times 37$), que representa mediante un indicador binario,

(1, 0), aquellos voxels que quedan fuera de la zona de estudio, y por tanto pueden ser eliminados. Tras la eliminación de los voxels que no son de interés, se consigue pasar de 123543 a 54755 voxels. Por último, los datos son normalizados para que cada columna de la matriz de datos \mathbf{X} tenga una longitud unitaria.

- Para la división en áreas funcionales se requiere de la utilización de una máscara con la que se pueda determinar a qué área corresponde cada voxel del mapa. Se utiliza para ello, una máscara de Brodmann que diferencia entre 69 áreas. Esta máscara consiste en una matriz con las mismas características que los datos ($63 \times 53 \times 37$), y representa mediante un indicador numérico a cuál de las 69 áreas corresponde el voxel situado en la posición del espacio tridimensional al que hace referencia, indicando como en el caso anterior aquellos voxels que quedan fuera del estudio, y por tanto pueden ser eliminados. Tras la eliminación de los voxels que no son de interés, se consigue pasar de 123543 a 16444 voxels. Por último, igualmente, los datos son normalizados de la misma manera comentada anteriormente.

Los esquemas propuestos van a compararse con sus correspondientes t-maps. Los t-maps se obtuvieron utilizando el software SPM 8. El análisis estadístico se llevó a cabo con una $p=0.05$ y un filtro de paso alto de 132 s. El análisis estadístico de estos mapas de activación no fue objeto de este proyecto, llevándose a cabo sólo su representación en los 3 cortes espaciales (plano coronal, plano sagital y plano axial)

5.3. Entrenamiento y evaluación de los sistemas

5.3.1. Validación de parámetros

Los sistemas para la reconstrucción de mapas de activación diseñados requieren ajustar previamente una serie de parámetros desconocidos. Por tanto, primeramente se procede a realizar una validación cruzada para obtener los mejores hiperparámetros que proporcionen unas prestaciones óptimas.

En este punto, es importante mencionar el software utilizado para la resolución de cada método empleado tanto en validación como en entrenamiento. Para el método SVR-Norma 2, se utilizó la librería `libsvm` para linux [21]. Para el método SVR-Norma 1, ya que es un problema lineal, se utilizó de la librería de optimización de Matlab el solucionador de problemas de programación lineal, `linprog` [24], trabajando con matrices de tipo `sparse`. Por otro lado, el método

SVR-DR es un problema de programación cuadrático, en el que debido a la necesidad de hacer el problema computacionalmente tratable por la alta dimensionalidad de los datos, se necesita trabajar con datos de tipo sparse. Matlab posee un solucionador para problemas cuadráticos, quadprog [26], el cual utiliza por defecto un algoritmo *large-scale* (los cuales trabajan con datos tipo sparse) siempre y cuando el problema no tenga restricciones de desigualdad, de lo contrario, quadprog utilizará un algoritmo *medium-scale*, que trabaja con matrices densas. Dado que en nuestro caso, tenemos restricciones de desigualdad, no podemos trabajar con un algoritmo *large-scale*, viendonos obligados a trabajar con los algoritmos *medium-scale*, transformando los datos sparse en matrices densas. Debido a que los datos fMRI poseen una alta dimensionalidad, no es computacionalmente tratable a través de quadprog por problemas de memoria [25]. Por esta razón, se tuvo que buscar otro solucionador cuadrático que fuera capaz de trabajar con matrices tipo sparse y con las restricciones de nuestro problema. Así, entre los solucionadores existentes, se eligió Mosek [27], ya que posee una librería para Matlab con un solucionador cuadrático (que también se llama quadprog) y sobre todo porque incluye una librería de paralelización sencilla (con lo que se puede ahorrar coste computacional). Señalar que, tanto la programación del método con Norma 1 como la programación del método DR, se ha realizado con datos tipos sparse.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto y dependiendo del método utilizado para obtener la salida del regresor, se han barrido diferentes parámetros, los cuales son:

- Para la máquina Norma 2: C y ϵ (véase capítulo 3.3.1)
- Para la máquina Norma 1: ϵ y λ_1 (véase capítulo 3.3.2)
- Para la máquina DR: ϵ , λ_1 y λ_2 (véase capítulo 3.3.3)

Para obtener los mejores hiperparámetros, se empleó un método *k-fold cross validation*. La técnica de validación cruzada k-fold, consiste en dividir los datos de entrenamiento en k grupos. A continuación, k-1 de los grupos son usados para entrenar un conjunto de máquinas que son después evaluadas en el grupo restante (conjunto de validación). Este procedimiento es repetido para todas los k posibles opciones del grupo restante y el error obtenido sobre el conjunto de validación en cada ejecución es promediado para así obtener el error medio de validación. En el caso de este proyecto, se utilizó un 5-fold cross validation y se utilizó como función de error el error cuadrático medio. Los mejores hiperparámetros serán aquellos que den lugar a la menor

tasa de error de validación, los cuales son usados para el entrenamiento final (con todos los datos) y la reconstrucción de los mapas de activación.

Los rangos de los hiperparámetros barridos para todas las pruebas fueron:

- $C = [0, 01 \ 0, 1 \ 1 \ 10 \ 100]$
- $\epsilon = [2^0 \ 2^{-2} \ 2^{-4} \ 2^{-6} \ 2^{-8} \ 2^{-10} \ 2^{-12}]$
- $\lambda_1 = [2^0 \ 2^2 \ 2^4 \ 2^6 \ 2^8 \ 2^{10} \ 2^{12} \ 2^{14}]$
- $\lambda_2 = [2^0 \ 2^2 \ 2^4 \ 2^6 \ 2^8 \ 2^{10} \ 2^{12} \ 2^{14}]$

5.3.2. Evaluación del sistema

Tras el entrenamiento de la máquina con los mejores hiperparámetros, se prosigue con el cálculo del error medio para el conjunto de test. Para ello, ya que suponemos un modelo lineal, la salida del sistema se calcula mediante:

$$\hat{\mathbf{y}} = \mathbf{x}_{test} * \mathbf{w} + b$$

donde $\hat{\mathbf{y}}$ es la salida del sistema, \mathbf{x}_{test} es la matriz de diseño (o de datos) del conjunto de test, \mathbf{w} es el vector de pesos obtenido por la máquina SVR, y b es el sesgo.

Para la evaluación del rendimiento del método empleado se utiliza, como anteriormente se comentó, el error cuadrático medio (E.C.M):

$$E.C.M = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (\mathbf{y}_n - \hat{\mathbf{y}}_n)^2 \quad (5.1)$$

donde N es el número de datos, \mathbf{y}_n es la salida deseada, $\hat{\mathbf{y}}_n$ es la salida del sistema. Además, se reconstruyen los mapas de activación obtenidos para cada método representándose en ellos 3 cortes de la corteza cerebral en el siguiente orden: corte coronal, corte sagital y corte axial. Se han barrido 41 cortes distintos, aunque se debe recordar que en el Capítulo 5.2.2 se dijo que los datos estaban formados por 37 cortes de la corteza cerebral, siendo estos 37 cortes del plano axial. Por tanto, hay 4 cortes que no presentan corteza cerebral. En todos los experimentos se ha intentado mantener el mismo número de corte, aunque ha prevalecido el hecho de mostrar el voxel o voxels más relevantes, sobre todo en las pruebas con métodos dispersos.

5.4. Análisis de Resultados

En este apartado, se va a analizar los resultados de los experimentos realizados para comprobar la viabilidad de los métodos propuestos para la reconstrucción de mapas de activación cerebral. Para ello, se han planteado 5 experimentos que analizan diferentes aspectos que influyen en la reconstrucción de los mapas con estos métodos.

Se comenzará con un primer experimento en el que se comparan los mapas de activación obtenidos mediante los métodos de SVM comentados en el Capítulo 3.3, con el mapa obtenido mediante SPM. El objetivo es comparar un método univariante con métodos multivariantes dispersos y no dispersos y comprobar cual es el método más robusto frente a la presencia de ruido.

A continuación, en el experimento 2, se analiza como de influyente es el número de datos en la obtención de los mapas de activación con los métodos propuestos, comparándolo, como en el caso anterior, con los t-maps obtenidos mediante SPM. Este experimento es de especial interés debido al ahorro económico y a la mejora en la adquisición de los datos en un estudio fMRI que supone disponer de un método que sea capaz de obtener mapas cerebrales poco ruidosos con un bajo número de datos.

En el tercer experimento se comprueba como influyen los parámetros de validación a la hora de obtener mapas de activación con mayor o menor grado de focalización, ya que en algunos estudios se buscará o deseará una mayor focalización y en otros uno menor.

En el cuarto experimento, el objetivo es encontrar mapas de activación en los que se indique la localización cerebral del estímulo sin tener en cuenta las peculiaridades de cada sujeto, que pueden ocasionar diferencias entre sus mapas de activación. Para ello, se realiza un experimento en el que se combinan los datos de 8 sujetos.

Por último, en el quinto experimento, se propone un nuevo esquema detallado en el Capítulo 4.3, con el que se busca la obtención de todo el área de activación, previo conocimiento de la parcelación anatómica del cerebro, además del resto de áreas activas en la consecución de la tarea.

5.4.1. Experimento 1: Comparativa entre métodos

A continuación, se muestran los resultados obtenidos con cada una de las técnicas implementadas en el primer esquema para un número de datos de entrada de 160, con los hiperparámetros óptimos de validación.

En las Figuras 5.1, 5.2 y 5.3, se muestran los mapas de activación obtenidos con los métodos SVR-Norma 2, SVR-Norma 1 y SVR-DR en comparación con el método empleado en el software SPM. Para una mejor visualización de éstos, se muestran los cortes coronal, sagital y axial (véase la Tabla 5.1). Además, en los métodos dispersos, dado que el número de voxels distintos de cero es muy bajo, se ha señalado con una flecha la región donde están los voxels con mayor activación.

Si analizamos en detalle los resultados se observa:

- Si comparamos entre sí los métodos no dispersos, como son el t-map (obtenido mediante SPM) y SVR-Norma 2, el método SVR-Norma 2 introduce una clara mejoría en cuanto a la eliminación de ruido respecto al resultado obtenido con el t-map. Esto es debido a que el SPM funciona independientemente variable a variable por lo que dos variables relacionadas con el estímulo de salida serán consideradas relevantes aunque están relacionadas entre sí (esto se debe a ser un método univariante). Además, son bastante sensibles al ruido, es decir, un voxel que no tenga ninguna relación con la variable de salida puede tomar un valor no nulo por el ruido presente en los datos. Sin embargo, la SVR con norma 2 es un método multivariante no disperso, lo que significa que dos variables relacionadas con el estímulo de salida y relacionadas entre sí, tomarán un valor de significancia elevado. Las SVM son robustas frente al ruido, ya que las variables que no estén relacionadas tenderán a tomar valores prácticamente nulos por ser un método multivariante.
- Al comparar los métodos dispersos frente a los métodos no dispersos, éstos presentan un mapa de activación menos focalizado en comparación con los métodos dispersos, que dan como resultado un mapa muy focalizado, donde se puede identificar de forma concisa el voxel más relevante de todos los presentes y el más importante para el estímulo en estudio de este proyecto: el estímulo motor. Esta diferencia se debe a que en los métodos dispersos no sólo todos los voxels no relacionados con la variable de salida se harán 0, sino que si hay dos voxels relacionados con la variable de salida y también relacionados entre sí, sólo uno de ellos tomará un peso significativo y el otro se hará nulo.

- Un factor a tener en cuenta en los métodos dispersos es el coste computacional que llevan asociados. Aunque su propiedad inherente de ser métodos sparse hace que se reduzca este coste y que sea computacionalmente tratable, el coste computacional es mayor que el de los métodos no dispersos, sobre todo en la máquina SVR-DR ya que es un problema cuadrático.

La ventaja de estos métodos dispersos es clara y se puede apreciar para los 3 sujetos empleados en las Figuras 5.1, 5.2 y 5.3:

- Solución más focalizada: como se verá en la siguiente sección, ajustando los parámetros de la máquina en base a otros criterios, podemos controlar el grado de focalidad de los mapas de activación obtenidos con las máquinas dispersas.
- Eliminación automática de los voxels ruidosos. El empleo de la Norma 1, como se comentó anteriormente, tiene la propiedad de hacer una selección automática de características, aportando un mapa de activación menos ruidoso y más focalizado. Sin embargo, el t-map no hace esta selección de características, teniéndose que utilizar un umbral con un test estadístico para eliminar el mayor ruido posible.

Sujeto	Método	Corte coronal	Corte sagital	Corte axial
3	t-map	27	35	4
	Norma 2	27	35	4
	Norma 1	27	35	4
	DR	27	35	4
4	t-map	36	38	6
	Norma 2	36	38	6
	Norma 1	36	38	6
	DR	35	38	8
5	t-map	31	40	6
	Norma 2	31	40	6
	Norma 1	31	41	6
	DR	31	40	6

Tabla 5.1: Cortes coronales de los mapas de activación para el experimento 1.

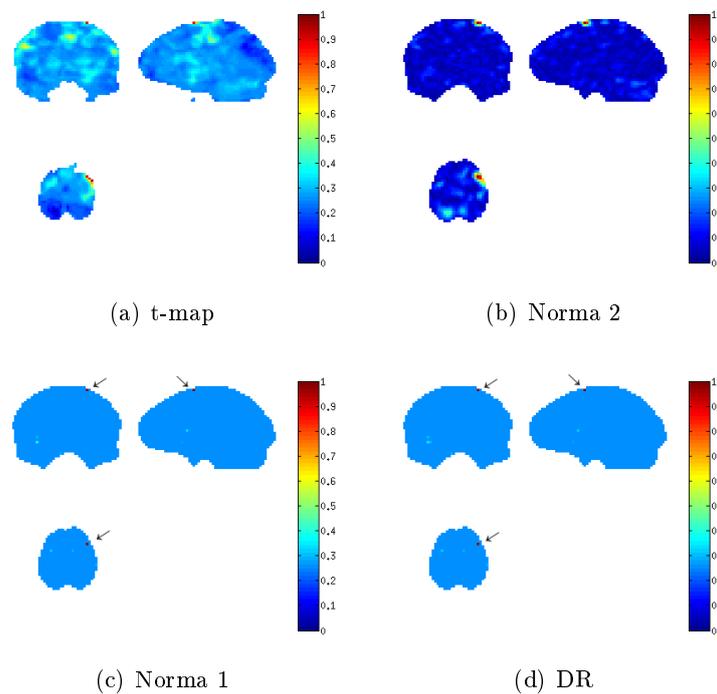


Figura 5.1: Mapas de activación del sujeto 3 con los métodos t-map, Norma 2, Norma 1 y DR para $N=160$.

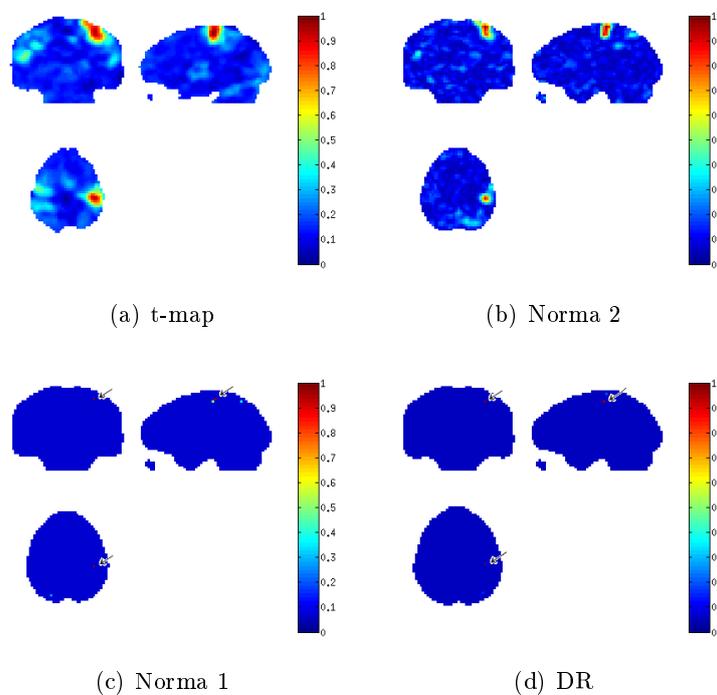


Figura 5.2: Mapas de activación del sujeto 4 con los métodos t-map, Norma 2, Norma 1 y DR para $N=160$.

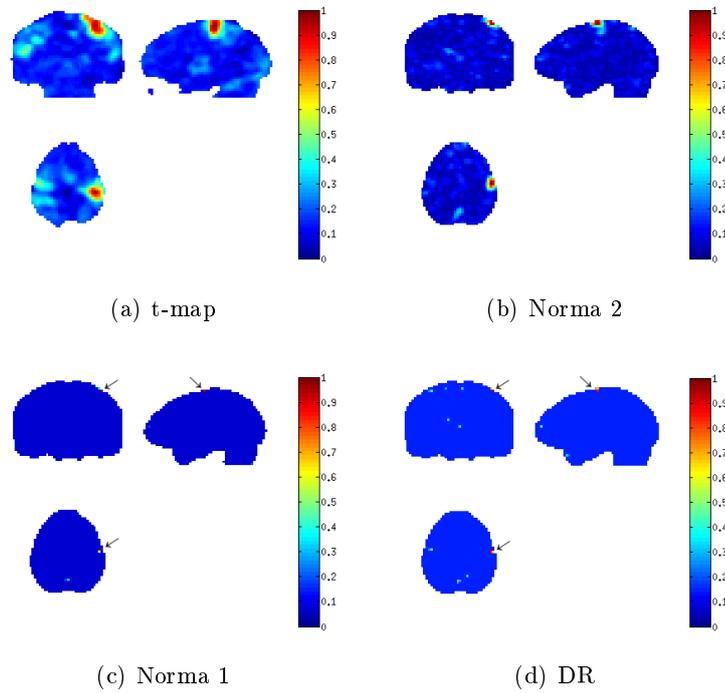


Figura 5.3: Mapas de activación del sujeto 5 con los métodos t-map, Norma 2, Norma 1 y DR para $N=160$.

Respecto a las zonas de activación, si tomamos como referencia los mapas cerebrales de la bibliografía (Anexo B), a grosso modo se puede identificar como zona activa, la zona correspondiente al área 6, que coincide con el córtex premotor, aunque para determinar el área exacta de activación deberíamos hacer una parcelación por áreas del cerebro, como se verá más adelante.

5.4.2. Experimento 2: Influencia del número de datos en los distintos métodos

Como ya se ha comentado anteriormente, la influencia del número de datos en los métodos para la reconstrucción de los mapas de activación es de vital importancia debido al coste que implica un estudio fMRI. Por tanto, es importante encontrar métodos que sean capaces de generalizar adecuadamente con pocos datos para reducir costes del uso del escáner, tener menos tiempo al paciente dentro del escáner, ya que debe estar quieto durante toda la adquisición, siendo más difícil cuanto mayor sea la duración del experimento.

Debido a la importancia que tiene la influencia del número de datos en el método, se propuso este experimento, el cual consistió en obtener los mapas de activación de los tres métodos empleados usando una matriz de datos de entrada con diferente número de datos, 40, 80 y 160 datos, para comprobar la robustez de los métodos SVR frente al número de datos de entrada, ya que como se puede apreciar en las Figuras 5.4, 5.8 y 5.12, que corresponden a los t-maps, éstos son sensibles al número de datos de entrada que se le introduzca. Se eligió los hiperparámetros que obtenían el menor error de validación.

Como se puede concluir de las Tablas 5.2, 5.3 y 5.4, cuanto mayor es el número de datos, menor es el error de test para todas las máquinas planteadas en este proyecto, exceptuándose el caso del método Norma 1 con 80 datos para el sujeto 3 y 4, que puede ser debido a que la máquina está sobreajustando a los datos, perdiendo la capacidad de generalización.

Sujeto	Máquina	Número de datos	Error de test (%)
3	Norma 2	40	26.46
		80	11.33
		160	6.67
	Norma 1	40	14.69
		80	11.59
		160	6.73
	DR	40	14.66
		80	5.91
		160	6.67

Tabla 5.2: Tasas de errores de test para el sujeto 3 con los métodos Norma 2, Norma 1 y DR para N=40, N=80 y N=160.

Sujeto	Máquina	Número de datos	Error de test (%)
4	Norma 2	40	19.90
		80	8.30
		160	6.25
	Norma 1	40	10.28
		80	42.70
		160	7.23
	DR	40	11.15
		80	30.90
		160	8.19

Tabla 5.3: Tasas de errores de test para el sujeto 4 con los métodos Norma 2, Norma 1 y DR para $N=40$, $N=80$ y $N=160$.

Sujeto	Máquina	Número de datos	Error de test (%)
5	Norma 2	40	11.18
		80	13.64
		160	1.56
	Norma 1	40	10.02
		80	8.67
		160	4.81
	DR	40	8.71
		80	6.36
		160	4.87

Tabla 5.4: Tasas de errores de test para el sujeto 5 con los métodos Norma 2, Norma 1 y DR para $N=40$, $N=80$ y $N=160$.

Bajo el estudio realizado, se puede apreciar que el método t-map es muy sensible al número de datos, ya que en el caso en el que se dispone de un bajo número de datos ($N=40$), aparece una fuerte componente de ruido, no ocurriendo este hecho en la reconstrucción de los mapas con los métodos SVM, obteniéndose incluso la misma zona de activación para un bajo número de datos. Bajo este hecho, se podría utilizar cualquiera de los métodos sólo dependiendo esta elección en si buscáramos un mayor grado de generalización, una mayor focalidad del mapa de activación, etc.

Si lo que buscáramos es obtener el mayor grado de generalización posible, elegiríamos entonces el método DR ya que es el que obtiene un mayor grado de generalización (debido a que es el que obtiene menor error de test para el menor número de datos), aunque es importante aclarar que su coste computacional es mayor que el método de Norma 1. Si por el contrario, lo que se quisiera obtener es un mapa de activación muy focalizado, elegiríamos el método Norma 1, ya que en comparación con el método DR, tiene menor coste computacional y da como resultado un mapa muy focalizado igualmente.

A continuación se muestran todas las figuras obtenidas en este experimento para los tres sujetos estudiados. Para una mejor visualización de los mapas de activación, se muestran los cortes coronal, sagital y axial (Véase las Tablas 5.5, para el sujeto 3, 5.6, para el sujeto 4, y 5.7, para el sujeto 5). Además, de la misma forma que en el primer experimento, en los métodos dispersos, dado que el número de voxels distintos de cero es muy bajo, se ha señalado con una flecha la región donde están los voxels con mayor activación. Esto se mantendrá para el resto de experimentos.

Sujeto	Método	Número de datos	Corte coronal	Corte sagital	Corte axial
3	t-map	40	27	35	4
		80	27	35	4
		160	27	35	4
	Norma 2	40	27	35	4
		80	27	35	4
		160	27	35	4
	Norma 1	40	28	36	4
		80	32	40	6
		160	27	35	4
	DR	40	27	35	4
		80	32	40	6
		160	27	35	4

Tabla 5.5: Cortes coronales de los mapas de activación para el sujeto 3 en el experimento 2.

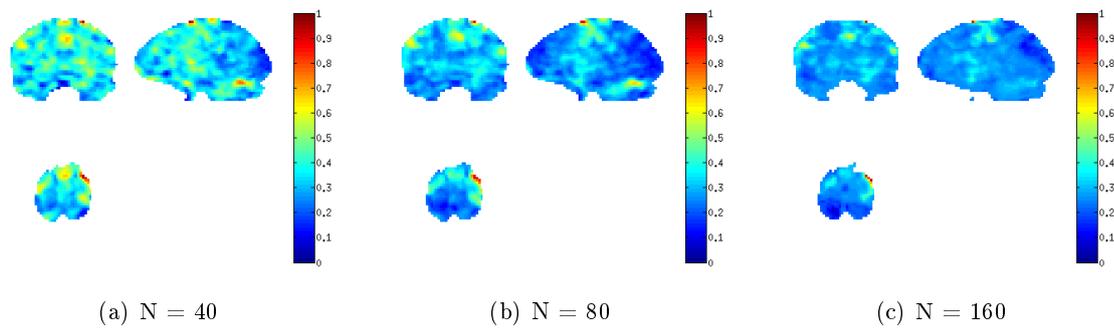


Figura 5.4: Mapas de activación del sujeto 3 con el método t-map para $N=40$, $N=80$ y $N=160$.

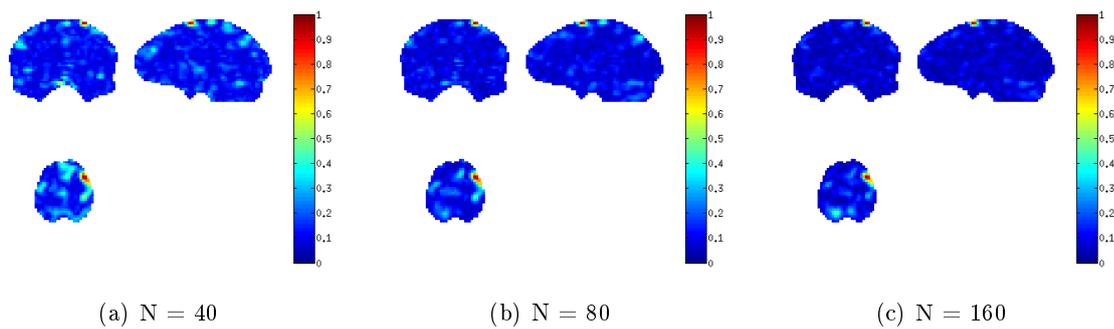


Figura 5.5: Mapas de activación del sujeto 3 con el método Norma 2 para $N=40$, $N=80$ y $N=160$.

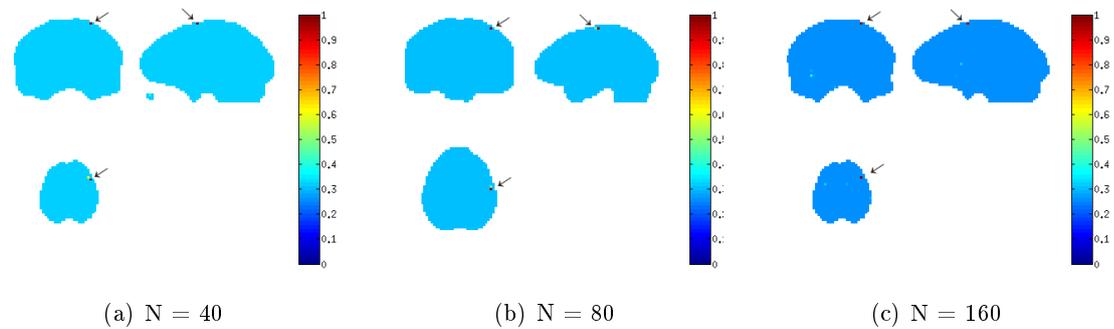


Figura 5.6: Mapas de activación del sujeto 3 con el método Norma 1 para $N=40$, $N=80$ y $N=160$.

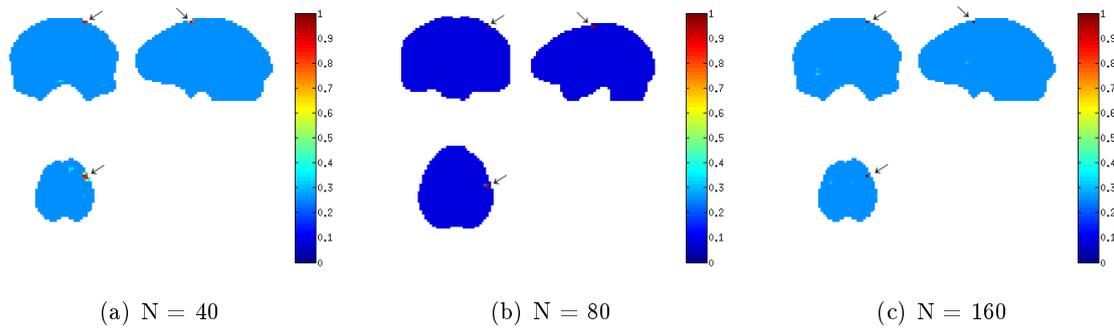


Figura 5.7: Mapas de activación del sujeto 3 con el método DR para $N=40$, $N=80$ y $N=160$.

Sujeto	Método	Número de datos	Corte coronal	Corte sagital	Corte axial
4	t-map	40	36	38	6
		80	36	38	6
		160	36	38	6
	Norma 2	40	36	38	6
		80	36	38	6
		160	36	38	6
	Norma 1	40	36	38	7
		80	35	39	9
		160	36	38	6
	DR	40	36	34	3
		80	35	38	5
		160	35	38	8

Tabla 5.6: Cortes coronales de los mapas de activación para el sujeto 4 en el experimento 2.

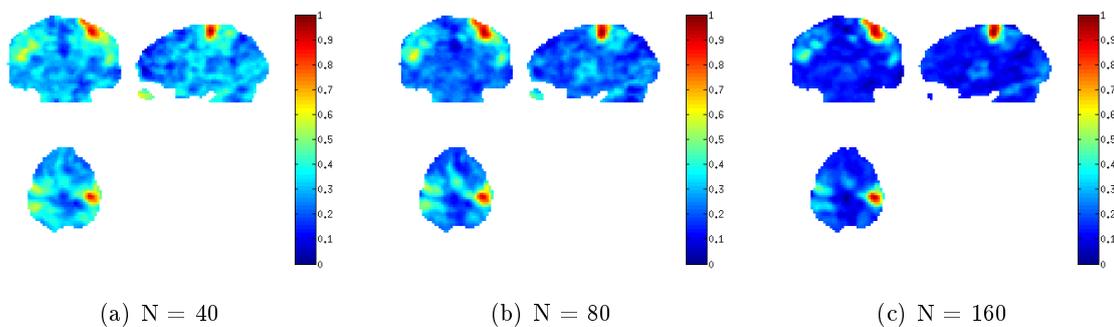


Figura 5.8: Mapas de activación del sujeto 4 con el método t-map para $N=40$, $N=80$ y $N=160$.

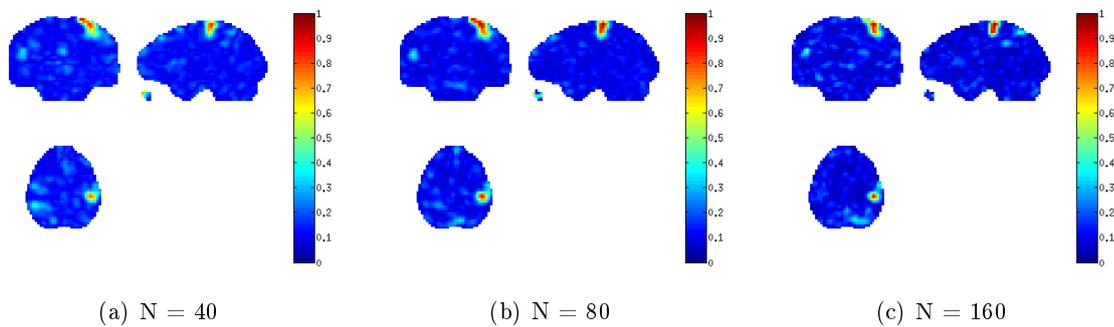


Figura 5.9: Mapas de activación del sujeto 4 con el método Norma 2 para $N=40$, $N=80$ y $N=160$.

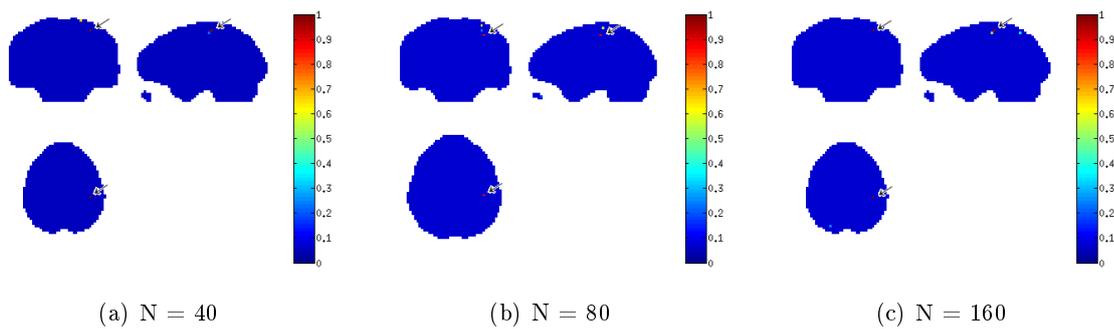


Figura 5.10: Mapas de activación del sujeto 4 con el método Norma 1 para $N=40$, $N=80$ y $N=160$.

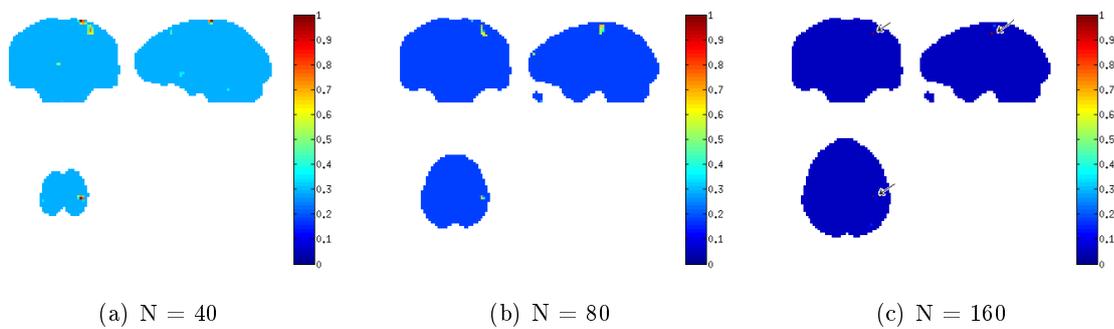


Figura 5.11: Mapas de activación del sujeto 4 con el método DR para $N=40$, $N=80$ y $N=160$.

Sujeto	Método	Número de datos	Corte coronal	Corte sagital	Corte axial
5	t-map	40	31	40	6
		80	31	40	6
		160	31	40	6
	Norma 2	40	31	40	6
		80	31	40	6
		160	31	40	6
	Norma 1	40	32	40	6
		80	32	40	6
		160	31	41	6
	DR	40	32	40	6
		80	32	40	6
		160	31	40	6

Tabla 5.7: Cortes coronales de los mapas de activación para el sujeto 5 en el experimento 2.

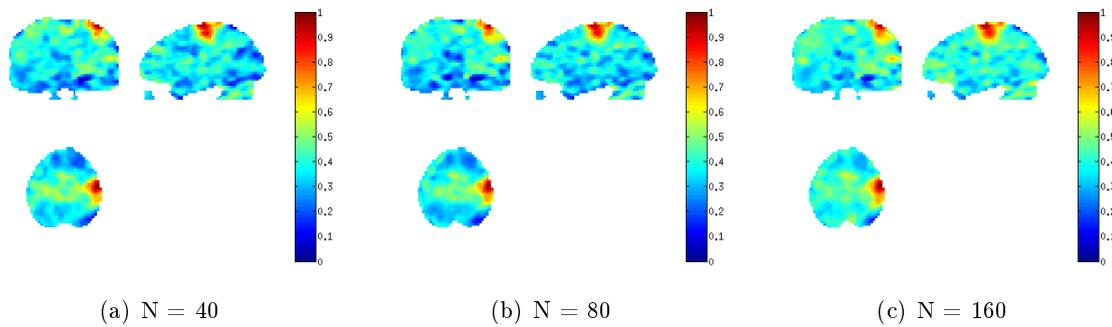


Figura 5.12: Mapas de activación del sujeto 5 con el método t-map para N=40, N=80 y N=160.

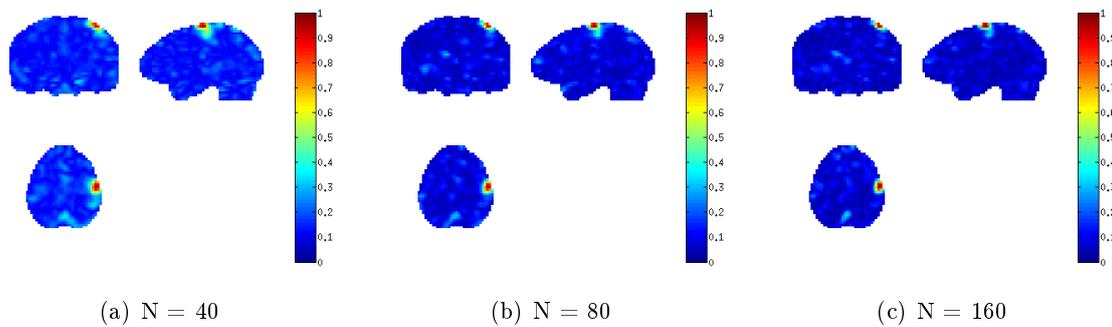


Figura 5.13: Mapas de activación del sujeto 5 con el método Norma 2 para N=40, N=80 y N=160.

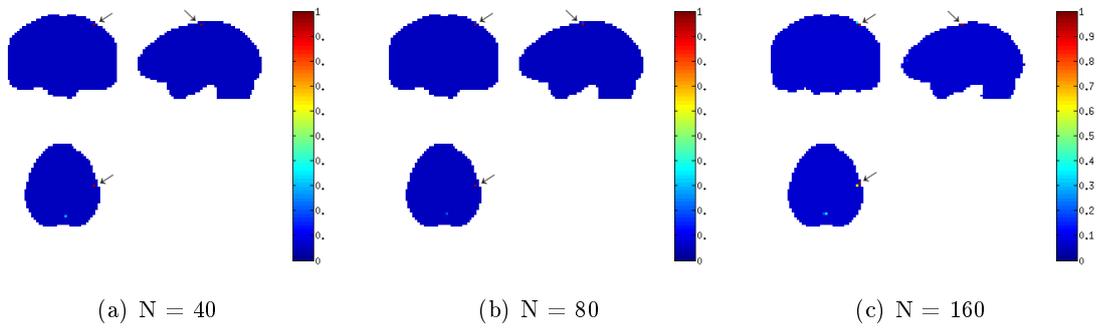


Figura 5.14: Mapas de activación del sujeto 5 con el método Norma 1 para $N=40$, $N=80$ y $N=160$.

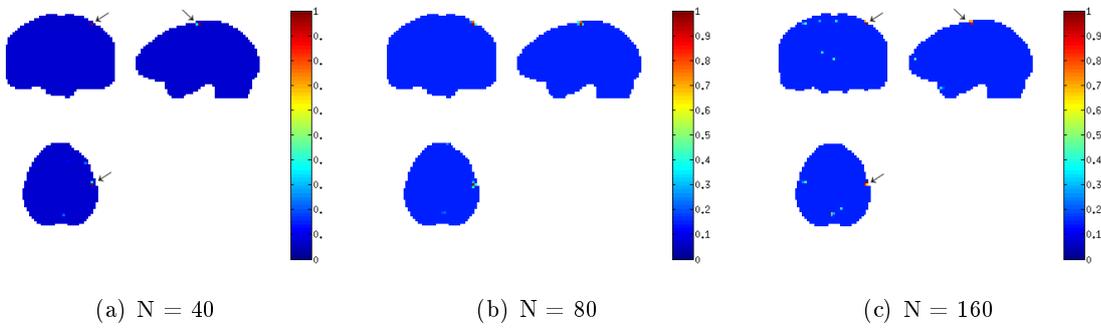


Figura 5.15: Mapas de activación del sujeto 5 con el método DR para $N=40$, $N=80$ y $N=160$.

5.4.3. Experimento 3: Influencia de los parámetros de validación en los métodos dispersos

El objetivo de este experimento es analizar la influencia de los parámetros de validación de los métodos dispersos usados en los mapas de activación obtenidos por cada uno. Para ello, en la fase de validación se eligieron 4 valores de los hiperparámetros en base a los 4 conjuntos de parámetros que proporcionaron los menores errores de validación. Con esos 4 conjuntos de hiperparámetros se entrenaron las cuatro máquinas definitivas, obteniéndose los vectores de pesos asociados a ellas.

A la vista de los mapas de activación obtenidos, podemos concluir:

- La máquina con menor error de validación no obtiene en ninguno de los casos el menor error de test. (ver Tablas 5.8 y 5.9). Así, por ejemplo, para el caso de aplicar una máquina DR con una matriz de datos de entrada de 40, se aprecia que el caso de mayor error de validación, el cual fue 12.11 %, dio un error de test de 8.78 % en comparación con el caso de menor error de validación con el que se obtuvo una tasa de error de validación de 7.86 % y una tasa de error de test de 10.02 %. Si vemos el otro caso extremo, cuando introducimos una matriz de 160 datos a la máquina DR, con poco que aumenta el error de validación, el error de test disminuye desde un 10.95 % para el caso de menor error de validación (6.69 %) a un 4.81 % para el caso de mayor error de validación (9.98 %) de las cuatro máquinas. Esto puede ser ocasionado porque el modelo esté sobreajustando a los datos de entrenamiento, debido a que se dispone de pocos datos y un alto número de dimensiones, lo que hace que este sobreajuste sea difícil de controlar (se puede apreciar que este sobreajuste es más acusado en $N=40$). Sin embargo, el objetivo principal de este proyecto no es encontrar un buen regresor que sea capaz de generalizar bien, sino que lo que queremos conseguir es localizar la zona de activación más relevante para la tarea realizada. Aún así, el obtener métodos que tengan buena capacidad de generalización es deseable para posibles líneas futuras de investigación. Cabe destacar que no en todos los casos, la máquina con menor error de validación va asociada con un mayor número de pesos nulos.

Sujeto	Máquina	Número de datos	Error de validación (%)	Error de test (%)	w no cero
5	DR	40	11.21	8.66	53
			11.41	9.04	209
			11.87	8.71	57
			11.94	8.97	227
		80	14.56	8.36	72
			18.31	7.15	88
			18.45	6.57	147
			18.56	6.36	361
		160	6.65	14.58	162
			6.66	13.99	126
			8.21	19.81	174
			8.57	4.87	49

Tabla 5.8: Tasas de errores de test para el sujeto 5 con el método DR para el experimento 3.

Sujeto	Máquina	Número de datos	Error de validación (%)	Error de test (%)	w no cero
5	Norma 1	40	7.86	10.02	26
			10.00	9.37	32
			11.67	8.84	38
			12.11	8.78	39
		80	14.03	8.67	21
			16.02	8.08	38
			18.01	7.72	65
			20.27	6.79	70
		160	6.69	10.95	98
			6.69	14.08	122
			8.60	5.09	98
			9.98	4.81	38

Tabla 5.9: Tasas de errores de test para el sujeto 5 con el método Norma 1 para el experimento 3.

- La influencia de los parámetros de validación en los métodos dispersos nos permite controlar la focalidad del mapa de activación, consiguiendo de esta forma, a decisión del usuario, un mapa de activación con pocos voxels activos que permita localizar el voxel más relevante, para lo que sería adecuado usar valores de λ_1 mayores, tanto para el caso de máquinas con Norma 1 y DR. Si por el contrario, el usuario desea obtener un mapa de activación menos focalizado, pero en el que se pueda ver una zona más amplia de activación, se deberían usar valores menos elevados de λ_1 , unido a valores más elevados de λ_2 para el caso DR. Por tanto, podremos variar el grado de focalización del mapa de activación variando los parámetros λ_1 y λ_2 , sin que el parámetro λ_1 llegue a tener un valor más alto que el parámetro λ_2 . Sin embargo, como se expuso en el Capítulo 3.3.2, la Norma 1 sufre dos importantes limitaciones, afectando en este caso la primera de ellas a este experimento. Así, al ser mayor el número de dimensiones del número de datos, el número de pesos distintos de cero que podemos obtener a la salida de la máquina está acotada por el número de datos. De tal forma, nunca podremos llegar con Norma 1 a lograr el grado de focalización deseado a menos que dispongamos de un grandísimo número de datos, algo imposible hasta la fecha en estudios fMRI.

Las Figuras 5.16, 5.17, 5.18 son los mapas de activación resultantes para el sujeto 5 con el método DR para las 4 mejores máquinas, estando ordenados los mapas de activación de izquierda a derecha y de arriba abajo por orden de menor error de validación. De igual forma, en las Figuras 5.19, 5.20 y 5.18 están representados los mapas de activación resultantes con el método Norma 1. En este caso, los cortes coronal, sagital y axial representados en los mapas de activación mostrados a continuación, utilizan sus respectivos cortes empleados en el experimento 2 (véase Tabla 5.7)

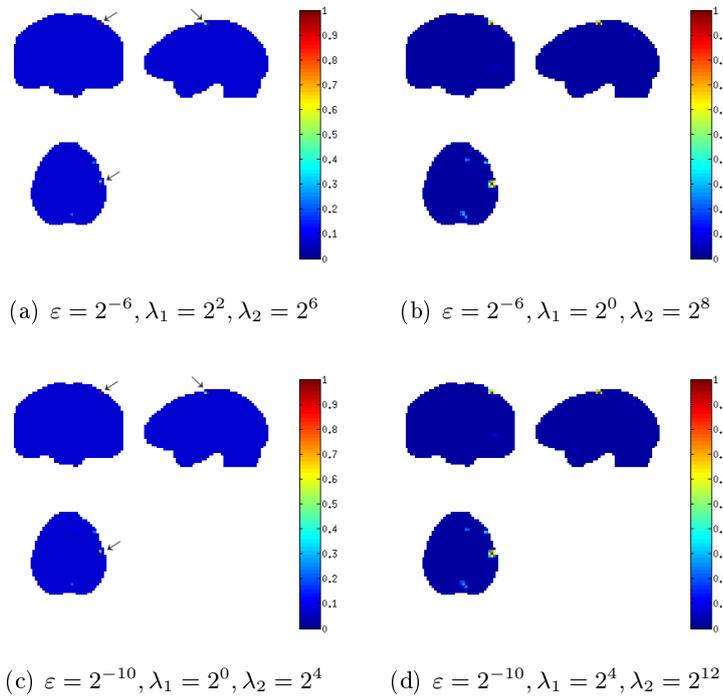


Figura 5.16: Mapas de activación del sujeto 5 con el método DR para las 4 máquinas con menor error de validación con $N=40$.

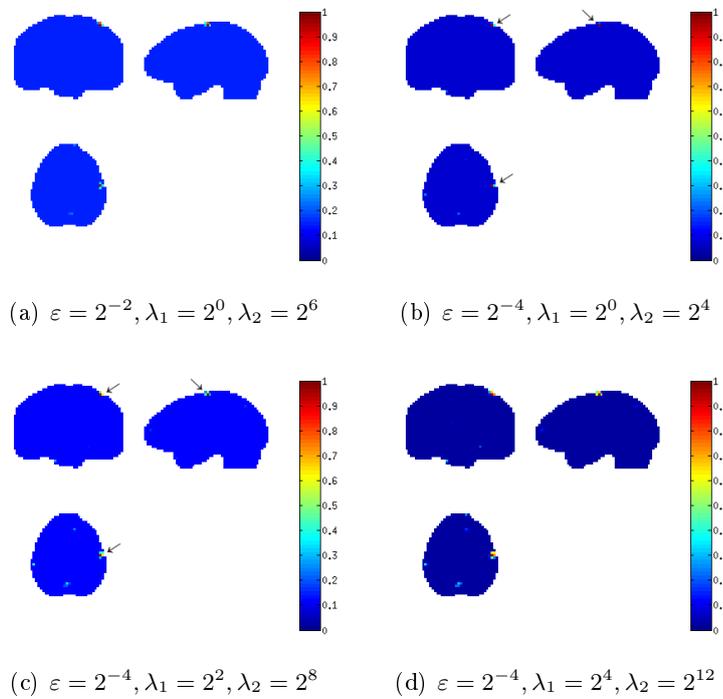


Figura 5.17: Mapas de activación del sujeto 5 con el método DR para las 4 máquinas con menor error de validación con $N=80$.

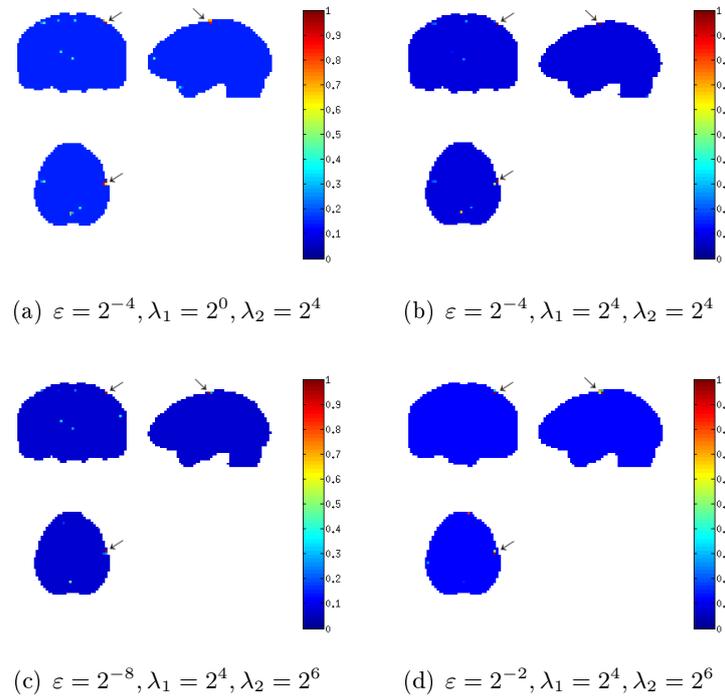


Figura 5.18: Mapas de activación del sujeto 5 con el método DR para las 4 máquinas con menor error de validación con $N=160$.

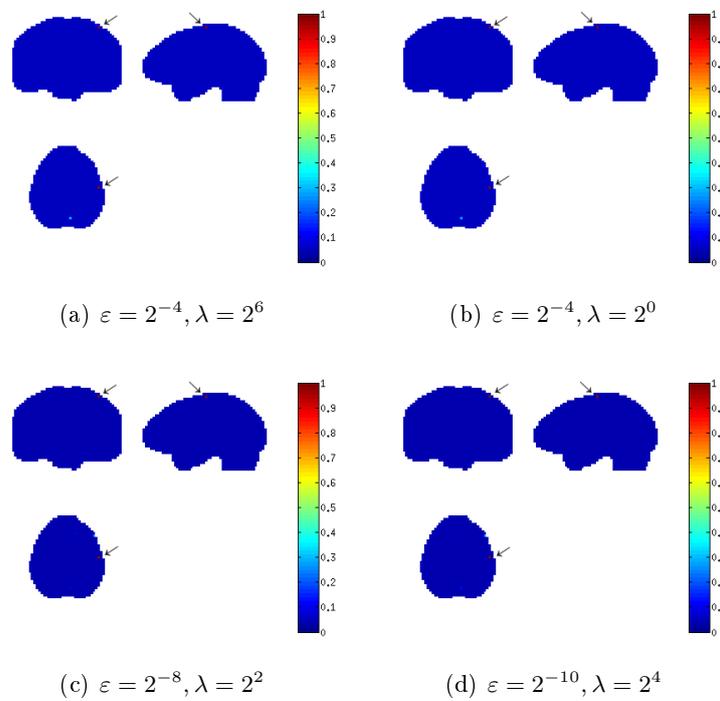


Figura 5.19: Mapas de activación del sujeto 5 con el método Norma 1 para las 4 máquinas con menor error de validación con $N=40$.

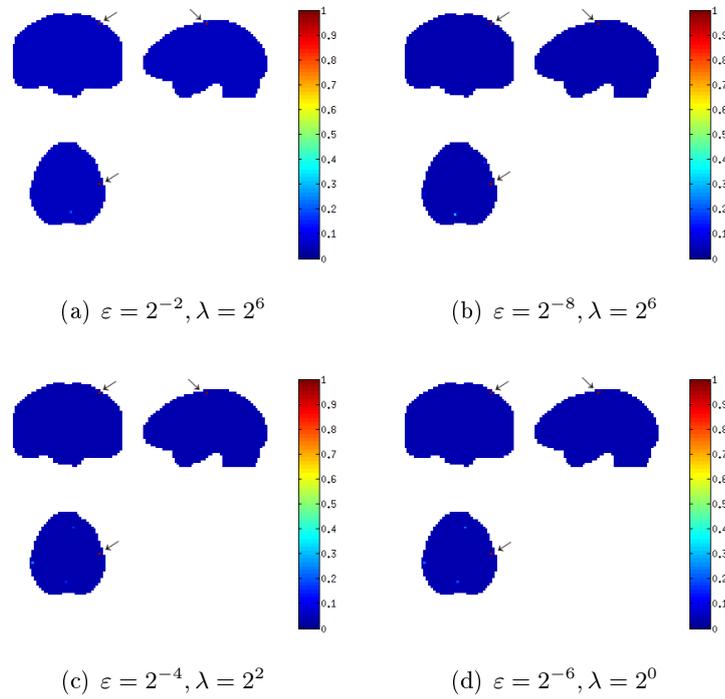


Figura 5.20: Mapas de activación del sujeto 5 con el método Norma 1 para las 4 máquinas con menor error de validación con $N=80$.

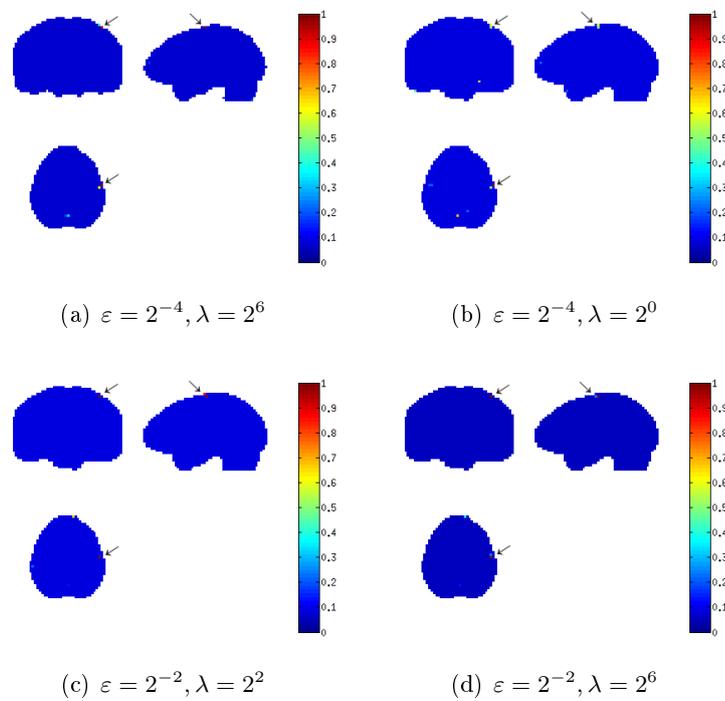


Figura 5.21: Mapas de activación del sujeto 5 con el método Norma 1 para las 4 máquinas con menor error de validación con $N=160$.

5.4.4. Experimento 4: Caso Multisujeto

En el caso multisujeto, se incluye la mezcla de varias fuentes (sujetos) para el estudio de las prestaciones obtenidas por las máquinas dispersas propuestas para la reconstrucción de los mapas de activación. Se incluyeron los datos procedentes de estudios fMRI de 8 sujetos para la realización de los experimentos. Para construir la matriz de datos de entrada de las máquinas, lo que se hizo fue coger $N \times D$ datos, siendo M el número de datos y M el número de dimensiones de los datos de cada sujeto, L , y concatenarlo en una nueva matriz con dimensiones $(N * L) \times M$. Si se pone como ejemplo el estudio para el caso de $N=40$ datos, se cogió 40×16444 datos de cada paciente, resultando unas dimensiones de la nueva matriz de datos de entrada de 320×16444 . De este modo tendremos unas dimensiones de 640×16444 para el caso de $N=80$ datos por sujeto y de 1280×16444 para $N=160$ datos por sujeto. De esa nueva matriz de entrada de datos obtenida de los 8 sujetos, se empleará el mismo método expuesto en el Capítulo 5.3 para el entrenamiento y evaluación del sistema propuesto.

El motivo principal de incluir la mezcla de sujetos en el análisis es para obtener un mapa de activación que indique la localización de la zona motora intrasujeto, es decir, que indique la localización sin tener en cuenta las peculiaridades de cada sujeto, que pueden ocasionar diferencias entre sus mapas de activación.

Además, indirectamente se consigue una buena generalización de las máquinas, ya que tal y como se ha planteado el esquema, se tienen más datos para realizar la estimación de los parámetros. Este hecho queda demostrado en la Tabla 5.10, en la que con un simple vistazo se observa que los errores de test son muy bajos, incluso con muy pocos datos, dado a esta mejor generalización que se está consiguiendo.

Pero un factor importante en el uso de estos métodos es el coste computacional: con los métodos dispersos, el coste computacional se eleva en gran medida, no resultando viable realizar el experimento con la máquina DR, debido a que al ser un problema cuadrático, el coste computacional crece demasiado, necesitándose grandes recursos de memoria, llegando a poder ser inviable su uso en un caso real en el que se quisiera utilizar, ya que si se quiere emplear este método para un diagnóstico, no se podrían emplear elevados tiempos en cálculos, ya que en la actualidad se buscan técnicas para diagnóstico rápidas.

Por tanto, aunque estos métodos dan una buena generalización de las máquinas, así como excelentes resultados, su coste computacional los hace poco útiles en la actualidad.

Sujeto	Máquina	Número de datos	Error de validación (%)	Error de test (%)	w no cero
Multisujeto	Norma 2	40	9.55e-04	7.73	54755
		80	7.78e-04	6.32e-04	54755
		160	6.26e-04	5.83e-04	54755
	Norma 1	40	0.0012	6.7886e-04	81
		80	9.93e-04	6.39e-04	188
		160	7.77e-04	4.30e-04	384
	DR	40	0.0017	0.0012	250

Tabla 5.10: Tasas de errores de test para Multisujeto con DR y Norma 1.

Sujeto	Método	Número de datos	Corte coronal	Corte sagital	Corte axial
Multisujeto	Norma 2	40	33	40	9
		80	33	40	9
		160	33	40	9
	Norma 1	40	33	40	9
		80	33	40	9
		160	33	40	9
	DR	40	34	41	9

Tabla 5.11: Cortes coronales de los mapas de activación en el experimento Multisujeto.

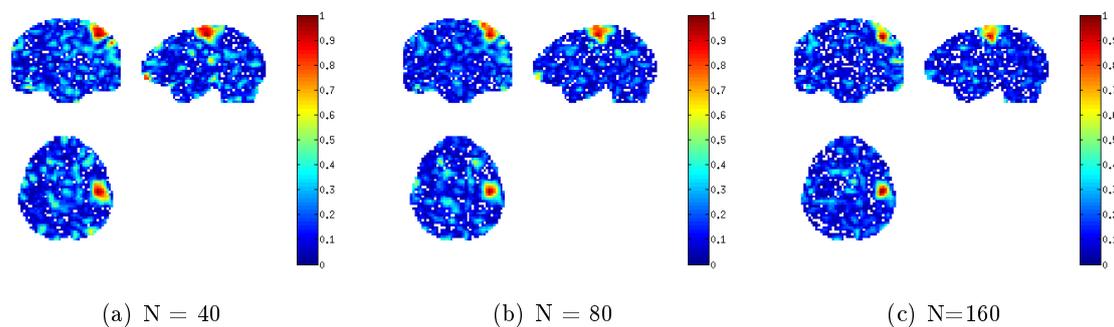


Figura 5.22: Mapas de activación para Multisujeto con el método Norma 2 para $N=40$, $N=80$ y $N=160$.

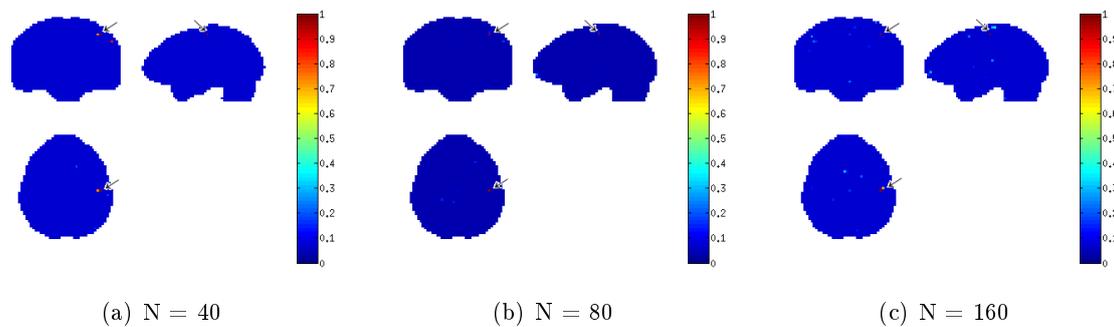


Figura 5.23: Mapas de activación para Multisujeto con el método Norma 1 para $N=40$, $N=80$ y $N=160$.

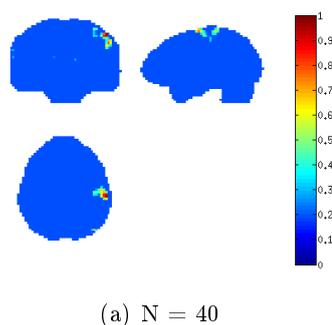


Figura 5.24: Mapas de activación para Multisujeto con el método DR para $N=40$.

5.4.5. Experimento 5: Versiones Jerárquicas

En este experimento, se comprueba la viabilidad de la segunda arquitectura propuesta en el Capítulo 4.3. Para ello, se estudió la aplicación del esquema en tres sujetos utilizados en experimentos anteriores, además del caso multisujeto. Como se explicó en el Capítulo 4.3, con este esquema se busca reducir el coste computacional y no solamente obtener los voxels más relevantes, sino seleccionar las regiones de las áreas relevantes en el estímulo aplicado. Con este esquema se encontrará además del área más relevante para el estímulo, otras áreas implicadas en la realización del experimento para la realización del estímulo. El número de datos elegido para la realización de este experimento fue de 160 datos para entrenamiento. Para el análisis de la relevancia de las áreas, se empleó la segunda técnica explicada en el Capítulo 4.3.2

La reducción del coste computacional es evidente, ya que al dividir los voxels por áreas se validan y entrenan más rápido estas áreas, que en el caso de la resolución del problema cuadrático (para el caso SVR-DR) es de vital importancia, reduciéndose así las dimensiones de la matriz con la que se opera.

Por otro lado, como se observa en la Figura 5.26, ya no tenemos un sólo voxel o un conjunto de voxels relevantes, si no que ahora podemos determinar todo el área relevante para el estímulo, así como otras áreas que participan en la realización de la tarea llevada a cabo por los pacientes.

Para evaluar las prestaciones de esta arquitectura, se decidió utilizar como máquina en la primera etapa la Norma 2, ya que ésta es una máquina no dispersa, con la que eliminaremos el ruido presente. En una segunda etapa, utilizaremos métodos dispersos DR o Norma 1 con la que seleccionar las áreas relevantes. Por tanto, tendremos dos subesquemas: Norma 2 + DR y Norma 2 + Norma 1. Para ello, comenzamos analizando la Figura 5.25 donde están representados los pesos asociados a las L áreas funcionales para una versión jerárquica con máquina en la etapa 1 SVR-Norma 2, y máquina para la etapa 2 SVR-DR, se pueden encontrar las áreas que participan en el estudio de los sujetos 3, 4 y 5, siendo las más relevantes para los sujetos 3 y 5:

- Área 6: es el área más relevante obtenida del estudio de los tres sujetos, que según el mapa de Brodmann aplicado, corresponde al área premotora. Su función es la de organizar los movimientos que se originarán o aquellos donde intervendrán los estímulos visual, táctil o auditivo. Controla los movimientos asociados que acompañan los movimientos voluntarios. Esta área da las “ganas” de ejecutar el movimiento.

- Área 4: Área motora primaria. Es el área de proyección que controla la motricidad voluntaria, del lado contralateral del cuerpo. Participa en la iniciación del movimiento voluntario. Sus lesiones, además, pueden causar la epilepsia Jacksoniana y su destrucción o daños muy severos pueden ocasionar hasta parálisis en los miembros afectados.
- Área 41: Área auditiva primaria.

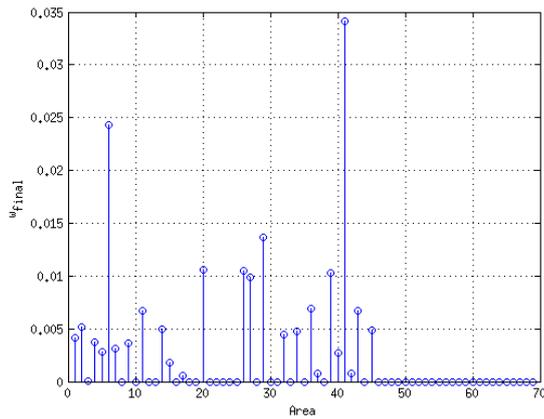
Esas son las áreas con mayor influencia en el estudio para estos dos sujetos, aunque también se pueden observar otras áreas activas debido a procesos vitales y relacionados con la tarea llevada a cabo por los sujetos (véase Capítulo 5.2.1 y Anexo B).

En el caso del sujeto 4, no dan áreas directamente relacionadas con la actividad motora. Esto es debido a que este sujeto no realizó la tarea especificada correctamente.

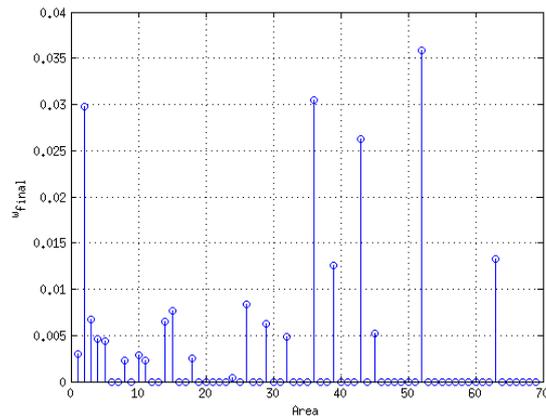
Para el caso del multisujeto, se obtiene como área más relevante el área 4, y la segunda área más relevante la área 40.

Si por último observamos la Tabla 5.12, la máquina que da lugar a un menor error de test en la reconstrucción de los mapas de activación es la SVR-DR. De nuevo, volvemos a comprobar los buenos resultados de aplicar esta máquina.

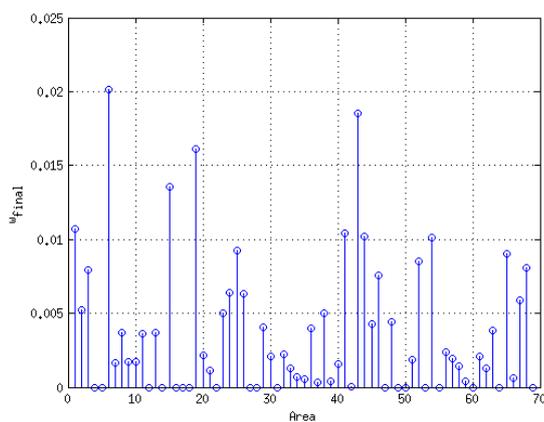
Para el caso de usar en la primera etapa una SVR Norma 2 y en la segunda etapa una SVR-Norma 1, para el sujeto 3 se obtienen las mismas áreas más relevantes pero cambia la relevancia entre ambas. Para el sujeto 5 y el multisujeto se mantienen las mismas áreas relevantes respecto al caso con DR en la segunda etapa (Véase Figura 5.27) En el caso del sujeto 4, sigue pudiéndose visualizar la mala realización de la tarea.



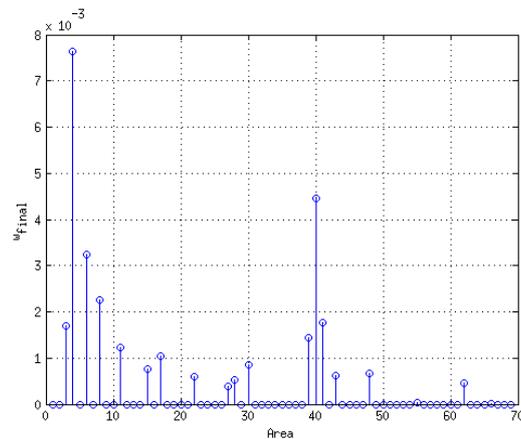
(a) Sujeto 3



(b) Sujeto 4



(c) Sujeto 5



(d) Multisujeto

Figura 5.25: Pesos obtenidos para cada área para la versión jerárquica con máquinas Norma 2-DR, para el sujeto 3, 4, 5 y multisujeto.

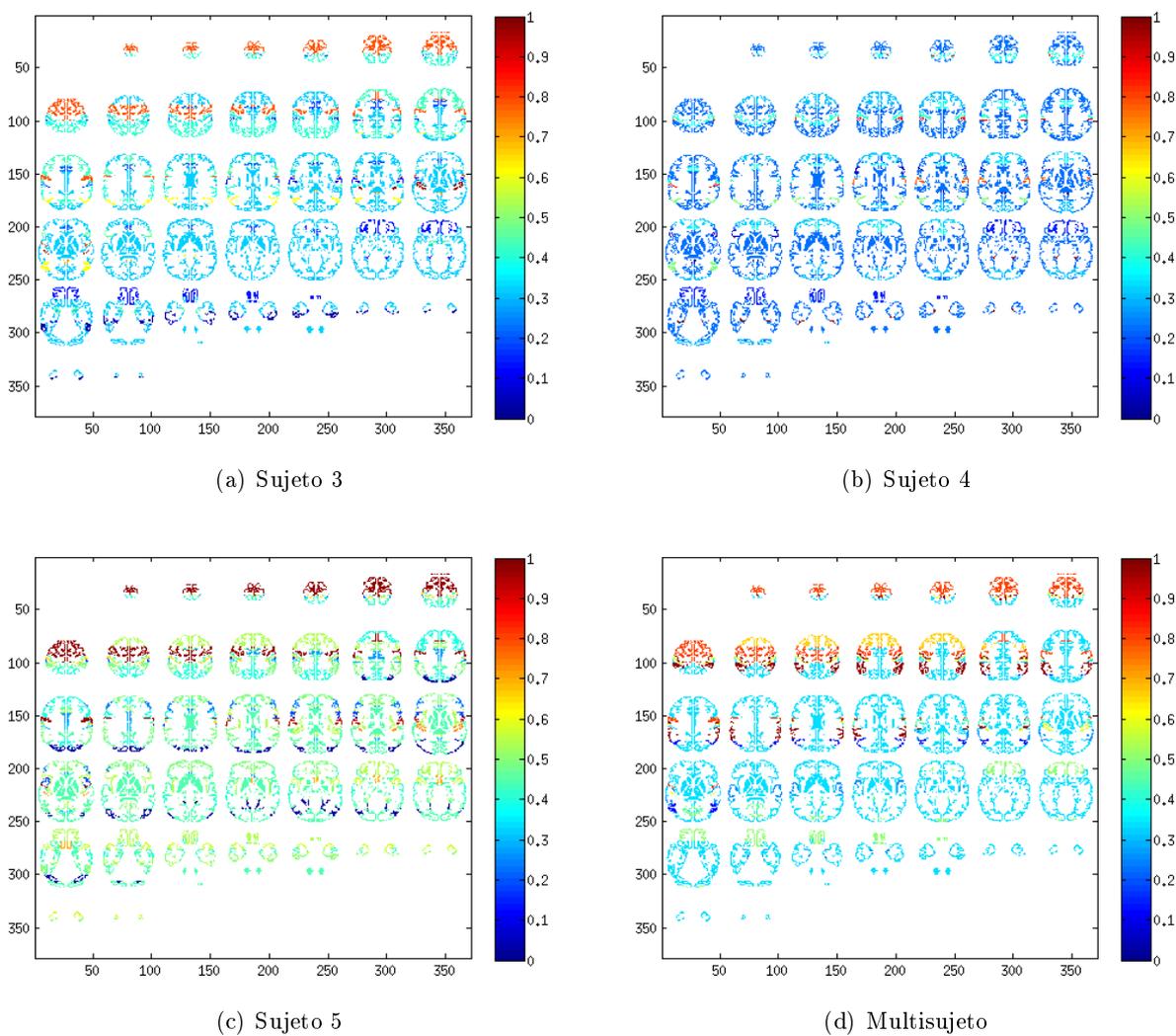
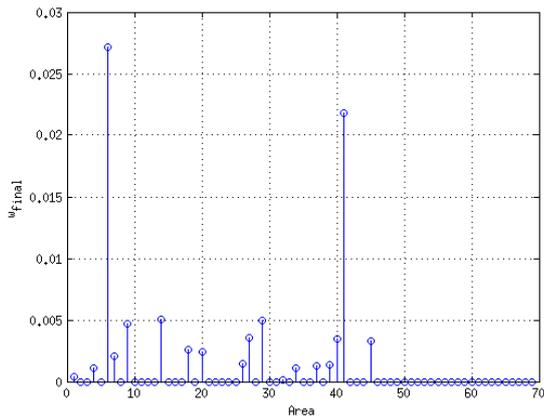
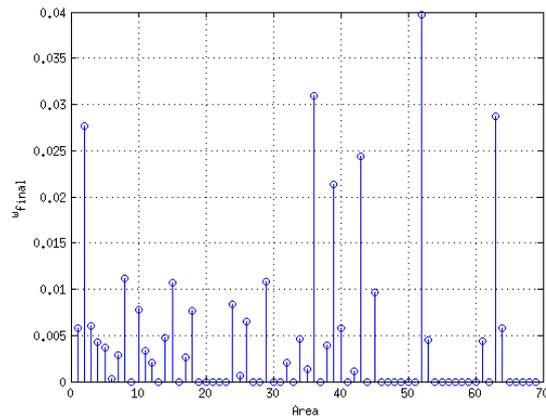


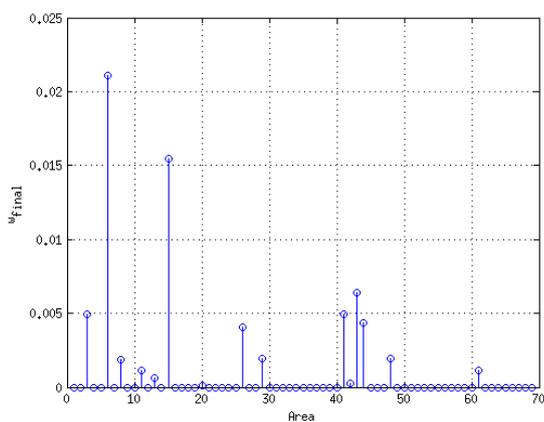
Figura 5.26: Mapas de activación para versiones jerárquicas con máquinas Norma 2-DR, para el sujeto 3, 4, 5 y multisujeto.



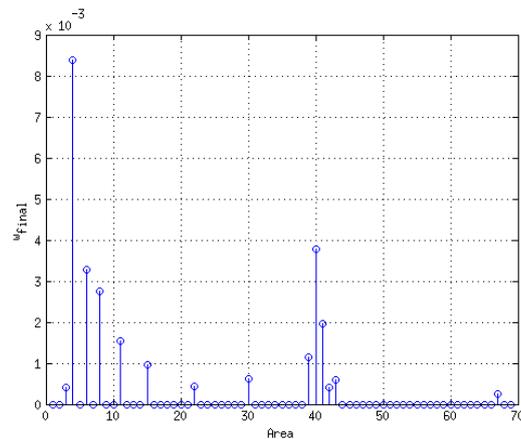
(a) Sujeto 3



(b) Sujeto 4



(c) Sujeto 5



(d) Multisujeto

Figura 5.27: Pesos obtenidos para cada área para la versión jerárquica con máquinas Norma 2-Norma 1, para el sujeto 3, 4, 5 y multisujeto.

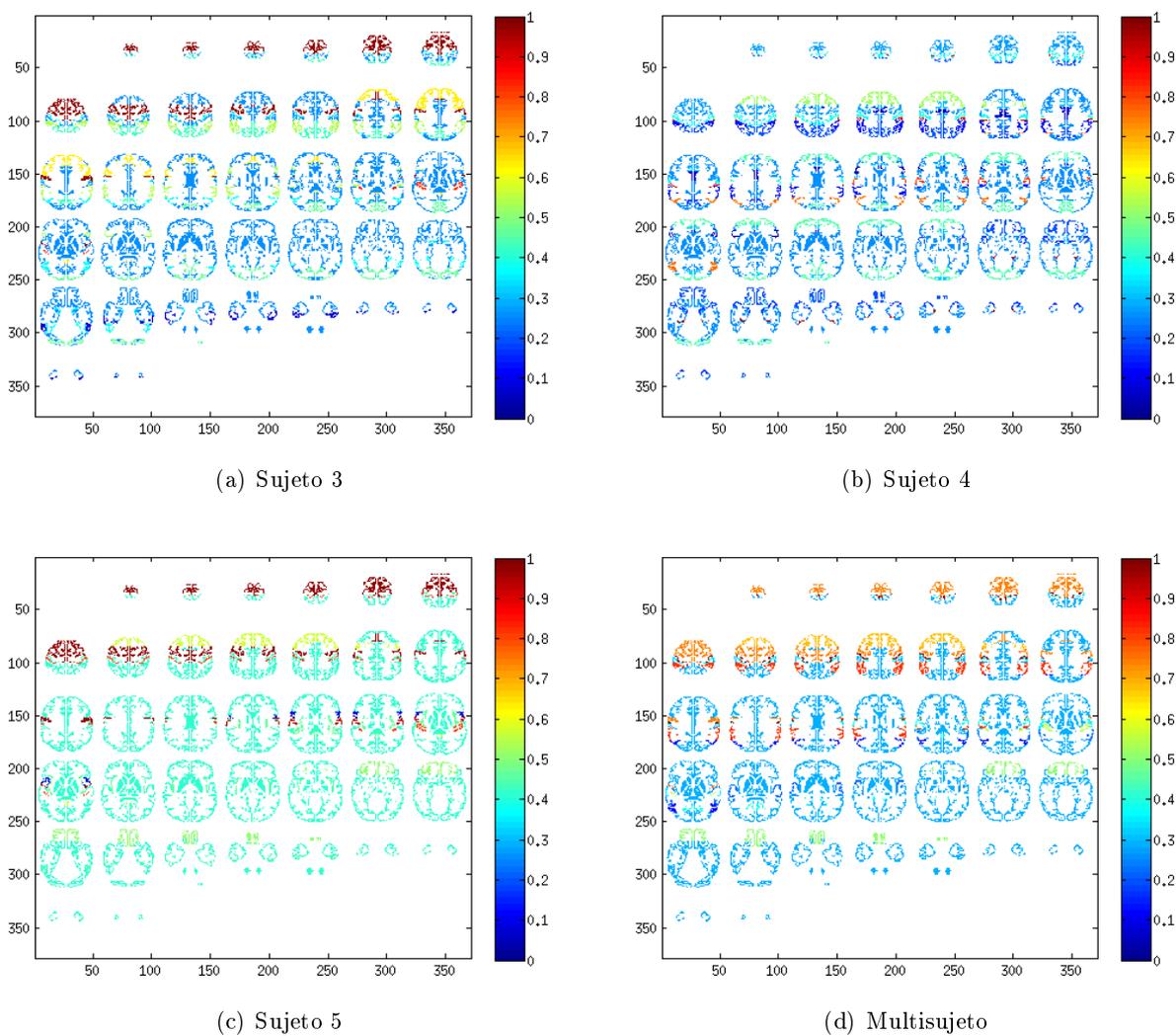


Figura 5.28: Mapas de activación para versiones jerárquicas con máquinas Norma 2-Norma 1, para el sujeto 3, 4, 5 y multisujeto.

Haciendo una comparación más detallada entre los métodos empleados para el esquema jerárquico, podemos concluir que:

- Tanto el método Norma 1 como el método DR localizan como áreas relevantes aquellas relacionadas con el estímulo motor, que es el estímulo aplicado en este estudio de fMRI. La relevancia de cada una de ellas es diferente en el sujeto 3 para las distintas máquinas, sin embargo, en el sujeto 5 y el multisujeto se mantienen. Si solamente buscamos localizar el área más relevante entre todas, el método que dará mejores prestaciones será el de Norma 1 usándolo como segunda máquina, ya que elimina un mayor número de áreas irrelevantes. Sin embargo, si lo que buscamos es seleccionar que áreas han estado presentes durante la tarea y en que medida, deberemos usar el método DR como segunda máquina.
- Seleccionaríamos una matriz de datos formada por varios sujetos, como se vio en el Capítulo 5.4.4 ya que al indicar la localización del estímulo sin tener en cuenta las peculiaridades de cada sujeto, se obtienen mapas con áreas activas menos sujetos a variaciones por estas peculiaridades, y por tanto más generales.
- En referencia al coste computacional, el método DR tiene un coste muy alto, debido a que se resuelve mediante métodos cuadráticos, siendo inviable su uso si se hacen análisis multisujeto con muchos datos de entrada.
- En cuanto al error de test (véase Tabla 5.12) mencionar que, aunque el objetivo de este proyecto no es el de encontrar el método que obtenga una menor tasa de error de test, aplicando como segunda etapa un método DR, los errores de test son menores que al usar una SVR-Norma 1 como segunda etapa. Por tanto, si tenemos en cuenta sólo el error de test, se puede concluir que con el método DR es con el cual se obtienen los mejores resultados, ya que como se dijo en el Capítulo 3.3.3 combina las buenas características de la Norma 2 y la Norma 1.

Además, este esquema presenta una manera sencilla de visualizar, sabiéndose de antemano que un paciente está sano, si se ha realizado la tarea especificada adecuadamente, para así poder descartar de experimentos sujetos con un mal comportamiento y evaluar métodos sin necesidad de un neurólogo.

Sujeto	Máquina	Error de validación (%)	Error de test (%)	N ^o de áreas no eliminadas
3	DR	3.41	6.54	26
	Norma 1	3.14	6.54	18
4	DR	4.09	9.55	21
	Norma 1	4.10	12.52	34
5	DR	3.03	4.64	50
	Norma 1	2.73	5.06	15
Multisujeto	DR	1.58	7.24	19
	Norma 1	11.58	7.68	14

Tabla 5.12: Tasas de errores de test con el esquema jerárquico con máquinas Norma 2-DR y Norma 2-Norma 1.

Conclusiones y Líneas Futuras

6.1. Conclusiones

En este Proyecto de Fin de Carrera se han planteado nuevos métodos para reconstruir mapas de activación procedentes de estudios fMRI que sean capaces de obtener el área de activación que está relacionada con el estímulo en estudio. En él, nos hemos limitado al estudio de métodos con sus versiones lineales, ya que la técnica GLM también es un método lineal. Además, en espacios de alta dimensión, las versiones lineales de los métodos suelen funcionar de manera adecuada, que por el contrario, los métodos no lineales no suelen funcionar de manera adecuada, ya que son propensos al sobreajuste.

La viabilidad de la utilización de estos métodos ha quedado comprobada a través de los cinco experimentos realizados, en los que se ha estudiado una serie de parámetros cruciales a la hora de determinar el estudio fMRI, además de utilizar un nuevo esquema para la obtención de los mapas de activación.

En el primer esquema presentado se han utilizado datos fMRI de 3 pacientes, así como de 8 pacientes de manera conjunta, obtenidos para una tarea motora. En un primer experimento, se ha introducido a las distintas máquinas analizadas un número de datos de entrenamiento de 160, para los cuales se han obtenido los mapas de activación de cada sujeto, comparándose con los mapas de activación obtenidos con el mismo número de datos para el empleo de t-maps. En un segundo experimento, ya que el objetivo era analizar como afectaba el uso de un menor número de datos de entrenamiento en las máquinas, se introdujeron de nuevo a las máquinas analizadas un número de datos de 40, 80 y 160, obteniéndose igualmente los mapas de activación. Para

analizar los parámetros de validación, se realiza un tercer experimento en el que, de igual forma que en el experimento 2, se introduce distinto número de datos a las máquinas, y analizando como varía el mapa de activación en función de los parámetros de validación y del número de datos (el cual influye en la Norma 1). A través de los tres experimentos realizados con este primer esquema, se ha observado:

- la ventaja de usar métodos multivariantes frente a métodos univariantes. Como ya se comentó, el software SPM utiliza métodos univariantes. Por el contrario, los métodos usados en este proyecto son métodos multivariantes. Por tanto, si hay varios voxels asociados al estímulo y son redundantes entre sí, sólo utilizamos el voxel o los voxels más relevantes para la reconstrucción de los mapas de activación. De ahí el hecho de que los métodos dispersos empleados obtengan mapas de activación con muy pocos voxels relevantes, ya que el resto son redundantes.
- el empleo de máquinas de vectores es más robusto al número de datos que el empleo del t-map, ya que los mapas de activación obtenidos siguen obteniendo la misma zona de activación incluso con un bajo número de datos y con apenas presencia de ruido. Ha quedado reflejado a través de todas las figuras expuestas en este proyecto que los métodos SVR no son tan sensibles al número de datos de entrada visualmente, pero sí que influye en el descenso de los errores de test. A pesar de ello, la mejoría respecto a los t-maps es más que evidente.
- para obtener una buena generalización, es necesario tener cuidado en el entrenamiento de estos métodos, debido a que estamos frente a un problema muy propenso al sobreajuste (el n° de dimensiones es mucho mayor que el de datos), ya que como se comprobó con la utilización del error cuadrático medio como parámetro para evaluar el rendimiento de las máquinas, en todos los casos evaluados, las máquinas obtenidas con los mejores hiperparámetros dados con el menor error de validación, nunca daban lugar a un menor error de test. En la mayoría de los casos, cuanto mayor era el error de validación, menor era el error de test. A pesar de que el error cuadrático medio da una medida muy intuitiva del rendimiento de las máquinas, es necesario el estudio de otros parámetros de medida de rendimientos.
- es posible controlar la focalidad del mapa de activación cuando se emplea la Dr-SVM mediante el ajuste de λ_1 y λ_2 , ya que según se aumenta el parámetro λ_2 , se obtiene un

vector de pesos con menos componentes distintas de cero, dando lugar a un mapa de activación menos focalizado. Esto no ocurre con la SVM Norma 1, debido a que tiene la limitación impuesta por el número de datos, no obteniéndose por tanto un mayor número de coeficientes distintos de cero distinto a su número de datos.

- una posible mejora en la generalización de las máquinas y la obtención de mapas de activación menos sujetos a peculiaridades de cada paciente, mediante la introducción de datos de combinación de sujetos.

Por otro lado, se estudió un nuevo esquema para la obtención de los mapas de activación que hemos denominado versión jerárquica, con el que se ha querido reducir el coste computacional y seleccionar las áreas activas sin dar como resultado un mapa de activación con pocos voxels activos, como resultaba de los mapas obtenidos mediante el uso directo de las máquinas dispersas. En este esquema, tras el enmascarado de los datos con una máscara que divide los datos en áreas funcionales, hemos sido capaces de determinar todas las áreas relevantes en la tarea realizada en el experimento fMRI por los sujetos, así como de obtener mapas de activación en los que claramente está determinado el perímetro del área relevante.

Por tanto, la viabilidad del uso de Máquinas de Vectores Soporte para Regresión con métodos dispersos para la obtención de mapas de activación en fMRI, ha quedado comprobada a partir de los distintos experimentos realizados. En ellos se ha comprobado como, en general, que los métodos SVR dispersos presentan unos mapas de activación que eliminan automáticamente los voxels irrelevantes (no relacionados con la tarea) y que el GLM no elimina debido al ruido. Además, se muestra consistencia entre los métodos propuestos y entre la comparación de éstos con el resultado obtenido mediante GLM, ya que seleccionan áreas relacionadas con el estímulo motor.

Es importante el uso de métodos dispersos que nos den el voxel más relevante para el estímulo estudiado, ya que esto puede ser de vital importancia en casos de enfermedades o para la detección de daño cerebral.

6.2. Líneas Futuras

De este proyecto final de carrera, se pueden derivar dos líneas de trabajo inmediatas que pueden aportar ventajas:

- El estudio de otros parámetros de validación diferentes al error cuadrático medio. Esto es debido a lo expuesto en el Capítulo 5.4.3, donde se pudo comprobar que el error cuadrático medio no era un buen parámetro de validación, ya que llevaba a posible sobreajuste del método, a pesar de que los métodos lineales en espacios de alta dimensionalidad no tienden a ello. Además se propone estudiar otros parámetros de validación que sean capaces de tener en cuenta el número de pesos de la máquina distintos de cero que se desea obtener, para así obtener mapas de activación con un área de activación más fácil de determinar visualmente, para no obtener solamente uno o dos voxels importantes en todo el mapa de activación.
- La búsqueda de métodos que permitan controlar de manera automática el número de voxels no nulos presentes en los mapas de activación con máquinas dispersas. Como hemos visto, modificando λ_1 y λ_2 podemos controlar los voxels distintos de cero, pero sería interesante tener un método automático que le permita decidir al usuario el número de voxels no nulos (o porcentaje de ellos) que desea tener en los mapas de activación y así, automáticamente obtener el valor de los parámetros.
- Se propone además el estudio de versiones jerárquicas que mezclen una etapa no lineal con una etapa lineal. De esta forma, se podría utilizar una primera etapa no lineal en áreas, para obtener las relaciones no lineales entre ellas, y a continuación utilizar una etapa lineal para la combinación de ellas, lo que permitirá analizar fácilmente la importancia de cada área. Aunque como se mencionó en el apartado de Conclusiones, en espacios de alta dimensionalidad los métodos lineales suelen funcionar adecuadamente, resulta interesante estudiar las relaciones no lineales existentes entre las áreas cerebrales, para así poder seleccionar posibles áreas relacionadas entre sí de una forma no lineal.
- Para la reducción del coste computacional, se plantea el uso de un paso previo que elimine aquellos voxels claramente irrelevantes y permita así, que el diseño de los métodos propuestos tenga mucho menor coste computacional. Un método que podría ser usado para

reducir este coste computacional, es el expuesto en [28], donde se propone dividir la imagen obtenida en dos partes y así fijar una parte y ajustar los pesos de la máquina con la otra parte, y al revés, iterativamente.

APÉNDICES

PRESUPUESTO DEL PROYECTO

En este apéndice se presentan justificados los costes globales de la realización de este Proyecto Fin de Carrera. Tales costes, imputables a gastos de personal y de material, se pueden deducir de las Tablas [A.2](#) y [A.3](#).

En la Tabla [A.1](#) se muestran las fases del proyecto y el tiempo aproximado para cada una de ellas. Así pues, se desprende que el tiempo total dedicado por el proyectando ha sido de 1.120 horas, de las cuales aproximadamente un 20 % han sido compartidas con el tutor del proyecto, por lo que el total asciende a 1.344 horas. Teniendo en cuenta que la tabla de honorarios del Colegio Oficial de Ingenieros Técnicos de Telecomunicación establece una tarifa de 60 €/hora para un Ingeniero Técnico de Telecomunicación, el coste de personal, teniendo en cuenta sólo el trabajo de los Ingenieros se sitúa en 67.200 €. A esto hay que añadir en el apartado de costes de personal los investigadores senior, el médico y los técnicos que han de estar presentes en cada experimento (en este proyecto se han trabajado con 10 estudios). El coste de personal aparece desglosado en la Tabla [A.2](#).

En la Tabla [A.3](#) se recogen los costes de material desglosados en equipo informático, escáner, documentación y gastos varios no atribuibles (material fungible, llamadas telefónicas, desplazamientos,...). El coste real del equipo sería de 18.800 €(30 horas (3 horas/paciente con 10 pacientes) a 600 €/hora), pero como los datos de estos experimentos han sido usados 5 veces, dividimos ese número entre 5. El total asciende a 6.330 €.

A partir de estos datos, el presupuesto total es el mostrado en la Tabla [A.4](#).

Tabla A.1: *Fases del Proyecto*

<i>Fase 1</i>	<i>Documentación</i>	320 horas
<i>Fase 2</i>	<i>Desarrollo del software</i>	110 horas
<i>Fase 3</i>	<i>Análisis de la base de datos</i>	500 horas
<i>Fase 4</i>	<i>Redacción de la memoria del proyecto</i>	190 horas

Tabla A.2: *Costes de personal*

<i>Personal</i>	<i>Horas de trabajo</i>	<i>€/hora</i>	<i>Total (€)</i>
<i>1 Ing. Técnico Telecomunicación</i>	1.120	60 €/hora	67.200 €
<i>1 Técnicos</i>	3 horas/experimento	35 €/hora/pers	1.050 €
			68.250

Tabla A.3: *Costes de material*

<i>Equipo</i>	<i>Precio</i>
<i>Escáner</i>	3760 €
<i>Ordenador de gama media junto con su amortización</i>	1.140 €
<i>Documentación</i>	230 €
<i>Gastos varios</i>	60 €
	6330

Tabla A.4: *Presupuesto*

Concepto	Importe
Costes personal	68.350
Costes material	6.330
Base imponible	74.680
I.V.A. (18 %)	13.442,4
TOTAL	88.122,2

Áreas de Brodmann

Brodman en 1878, realizó un mapeo histológico del córtex cerebral, dividiéndolo de acuerdo a la citoarquitectura en 52 áreas diferentes. Cada área tiene una citoarquitectura o distribución neuronal característica. Así, se comprobó lo siguiente:

Área	Función
1, 2 y 3	Áreas Somestésicas o Áreas de la Sensibilidad General
4	Área Motora Voluntaria
5 y 7	Área Psicosomestésica (Área sensitiva Secundaria)
6	Área Motora Suplementaria o Premotora
9, 10, 11 y 12	Área Prefrontal (Asociación Terciaria)
17	Área Visual
18 y 19	Área Psicovisual
22	Área Psicoauditiva
39 y 40	Área del Esquema Corporal (Asociación Terciaria)
41 y 42	Área Auditiva
43	Área del Gusto
44 y 45	Área de Broca
23, 24, 29, 30, 35, 28	Área Límbica

Tabla B.1: Áreas de Brodmann.

- **Corteza Somatosensorial Primaria (áreas 1,2 y 3)**

Se localiza en el giro postcentral y en su extensión medial en el lóbulo paracentral. Se denomina también Área Somestésica o Área de la Sensibilidad General. Se encarga de recibir todas las sensaciones táctiles, articulares y musculares del lado contralateral del cuerpo. Su estimulación provoca comezón, entumecimiento y movimiento sin haber desplazamiento real. Los daños a esta área producirán confusiones en la percepción táctil del individuo (temperatura, presión, dolor, tacto). Recibe las proyecciones del Núcleo Ventral Posterior del tálamo ordenadas somatotópicamente, conformando el homúnculo sensitivo, que tiene la cabeza representada en la región ventral cerca de la cisura lateral, luego el miembro superior, el tronco y el miembro inferior hacia el lobulillo paracentral. La representación tiene diferente tamaño, siendo más grande para la cara, la lengua y la mano.

- **Área sensitiva Secundaria (áreas 5 y 7)**

Se denomina también Área Psicosomestésica. Es un área de asociación ubicada detrás del giro postcentral, es decir, en pleno lóbulo parietal. Es esencial para el área somestésica primaria, que también tiene una organización somatotópica respecto a las modalidades de tacto, sentido de posición, presión y dolor. Su mayor función corresponde a los movimientos voluntarios dirigidos hacia un destino en relación con la integración de los estímulos visuales. Lesiones o daños irreversibles en estas áreas pueden ocasionar Ataxia Óptica, que es la incapacidad de dirigir los movimientos hacia un objeto que se ve con claridad. La información somatosensorial es procesada luego en áreas del giro supramarginal (área 40).

- **Área sensitiva Terciaria (área 40)**

En esta área se produce la integración de la información, lo que permite la percepción de la forma, textura, tamaño, y la identificación de un objeto al tocarlo con las manos. Tiene abundantes y desarrolladas conexiones recíprocas con el pulvinar del tálamo. Las lesiones del área 40 (giro supramarginal) producen Agnosia Táctil. Junto con el área 39 (giro angular) representan el área del Esquema Corporal. Lesiones en esta área hacen que el enfermo no reconozca partes de su cuerpo como propias.

- **Corteza Motora Primaria (área 4)**

Se localiza en el giro precentral. Es el área de proyección que controla la motricidad voluntaria, del lado contralateral del cuerpo. Su estimulación provoca movimientos contralaterales

discretos y limitados a una sola articulación o músculo. Digamos que ella inicia el movimiento de manera burda para ser luego refinado si es necesario por otras estructuras cerebrales. Participa en la iniciación del movimiento voluntario, siendo muy destacada la acción y control que ejerce sobre los músculos distales de las extremidades contralaterales. Simultáneamente la corteza motora suplementaria tiene una importante función en la programación de patrones de secuencias de movimientos que comprometen a todo el organismo. La estimulación eléctrica directa de ella produce movimientos de los músculos esqueléticos. Este procedimiento ha permitido saber que existe una representación de los músculos del cuerpo humano en el giro precentral somatotópicamente organizada. En ésta, la cabeza está representada en la zona inferior, luego está el miembro superior, el tronco y por último el miembro inferior en el lobulillo paracentral. El área de corteza dedicada a cada región mencionada es proporcional a la delicadeza del control fino del movimiento realizado por cada parte del cuerpo. La lesión de la corteza motora primaria produce marcada paresia contralateral, flacidez, reflejos tendinosos exagerados y signo de Babinski positivo. Sus lesiones, además, pueden causar movimientos espásticos y dificultosos como la epilepsia Jacksoniana y su destrucción o daños muy severos pueden ocasionar hasta parálisis en los miembros afectados.

- **Area Premotora (área 6)**

Se denomina también: Área Motora Suplementaria o Área Motora Extrapiramidal. Controla los movimientos asociados que acompañan los movimientos voluntarios. Esta área da las 'ganas' de ejecutar el movimiento. Su función es la de organizar los movimientos que se originarán o aquellos donde intervendrán los estímulos visual, táctil o auditivo. La lesión o daño de esta área producirá Apraxia (dificultad para ejecutar movimientos diestros, secuenciales y complejos, tales como caminar).

- **Corteza Prefrontal (áreas 9, 10, 11 y 12)**

Esta corteza esta muy desarrollada en el hombre, se relaciona en general con los procesos mentales superiores de pensamiento, tales como el juicio, la voluntad o el razonamiento. Tiene extensas conexiones recíprocas con el núcleo dorsomediano del tálamo y con otras áreas corticales del sistema límbico e hipotálamo. Daños en estas áreas pueden ocasionar incapacidad en la toma de decisiones o efectos similares a los del retraso mental. La lesión

bilateral de esta corteza produce cambios permanentes en la personalidad del individuo. Este se vuelve menos excitable y menos creativo, desaparecen las inhibiciones. Un individuo que era ordenado, limpio y cuidadoso se transforma en lo contrario, desordenado, sucio y descuidado. Durante un tiempo se practicó la lobotomía (desconexión bilateral del polo frontal en paciente con dolor insoportable). Lo que pasaba realmente era que la angustia asociada a la percepción del dolor se liberaba, por lo tanto la parte afectiva asociada al dolor desaparece, el dolor sigue pero el paciente le otorga poca importancia o lo ignora debido a que los sentimientos asociados con la intensidad del dolor se pierden.

■ **Área Límbica (áreas 23, 24, 29, 30, 35, 28)**

Localizada en el Giro del Cíngulo, el Istmo del Giro el Cíngulo y el Giro Parahipocampal. Presenta estrategias de comportamiento relacionadas con los instintos y las emociones, y comprende una serie de estructuras del córtex que rodean el "hilio del hemisfero", es decir, rodean entre otras estructuras el cuerpo caloso. Estas estructuras forman parte del sistema límbico (límbo=anillo). Todo esto corresponde a corteza antigua, es mesocortex, es decir, es una mezcla de arquicortex con isocortex, y está controlado por los centros superiores.

■ **Áreas del lenguaje (áreas 44 y 45)**

Se denominan Área de Broca. Sus funciones son las de comprender y articular el lenguaje hablado y escrito. Los daños en estas área pueden producir varios tipos de Afasias, que son dificultades e imposibilidades para entender el lenguaje o incluso emitirlo, a pesar de que nuestros sentidos tanto de la visión como de la audición estén intactos. Cabe destacar que la función del lenguaje sólo se concentra en el hemisferio derecho.

■ **Área de Wernicke (áreas 22, 39 y 40)**

Región de la corteza asociativa auditiva en el lóbulo temporal izquierdo de los humanos. Se conecta con el área de Broca por medio del Fascículo Longitudinal Superior. Es importante para comprensión de palabras y la producción de discursos significativos. La afasia de Wernicke, que es provocada por un daño en esta área, da como resultado un discurso fluido pero carente de significado.

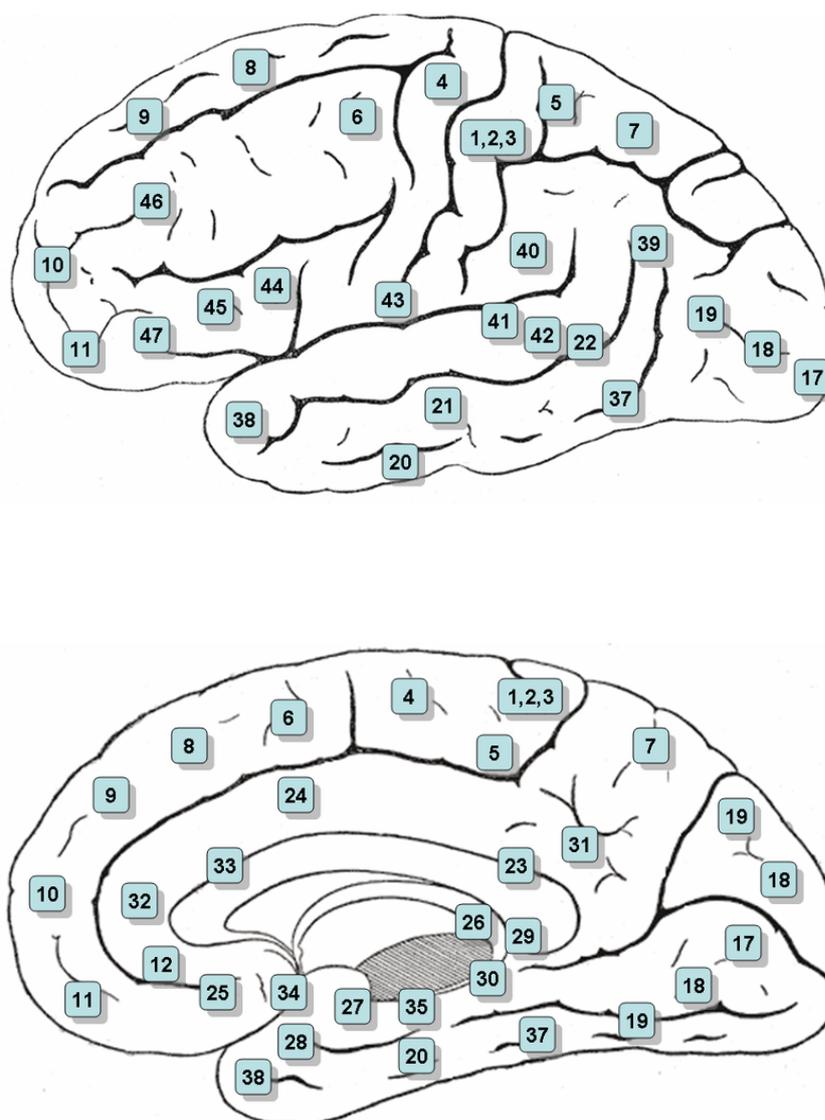


Figura B.1: División de las áreas de Brodmann.

Bibliografía

- [1] SPM. Website,2011. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- [2] Herv Abdi1, Multivariate Analysis. The University of Texas at Dallas
- [3] Multivariate Statistics: An Introduction <http://www.socialresearchmethods.net/tutorial/Flynn/multivar.htm>
- [4] Lindsay I Smith. A tutorial on Principal Components Analysis February 26, 2002
- [5] Weingessel, Andreas Natter, Martin Hornik, Kurt. Using independent component analysis for feature extraction and multivariate data projection.
- [6] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain Magnetic Resonance Imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci USA 1990
- [7] Friston K., Ashburner J. Statistical Parametric Mapping, The Analysis of Functional Brain Images. Elsevier/Academic Press, 2007
- [8] Martin A. Lindquist. The Statistical Analysis of fMRI Data. Statistical Science (2008)
- [9] Unidad de Neurocirugía RGS. Guía Estreotáctica de Talairach. <http://www.neurorgs.com>
- [10] Lindquist, M., Zhang, C., Glover, G. and Shepp, L.(2008b). Rapid three-dimensional functional magnetic resonance imaging of the negative bold response. Journal of Magnetic Resonance 191 100-111.

- [11] Buxton, R. B., Wong, E. C. and Frank, L. R. (1998). Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: The balloon model. *Magnetic Resonance in Medicine* 39 855-864.
- [12] Lóbulos cerebrales. Website. http://www.energiacraneosacral.com/anatomia/huesos_craneales/anatomia-huesos-craneales-regiones-craneales/anatomia-huesos-craneales-regiones-craneales2.html
- [13] Korbinian Brodmann, Brodmann's 'Localisation in the Cerebral Cortex', Smith-Gordon, London, UK, 1909/1994. ISBN 1-85463-028-8. English translation by Laurence Garey of the German book.
- [14] Matalamala. Citoarquitectura. Website. <http://www.med.ufro.cl>
- [15] C. Cortes and V. Vapnik. Support-vector network. *Machine Learning*, 20:273-297,1995
- [16] Steve R. Gunn. Support Vector Machines for Classification and Regression. Technical Report (1998)
- [17] Alex J. Smola and Bernhard Schölkopf. A tutorial on Support Vector Regression, (2003)
- [18] Erick López. Support Vector Regression, un modelo conectado con la teoría de la Robustez, April 30, 2009
- [19] Zhang, L., and Zhou, W. On the sparseness of 1-norm support vector machines. *Neural Networks* (2009), doi:10.1016/j.neunet.2009.11.012
- [20] Buits, Lu, Sun. Linear Programming.
- [21] LIBSVM – A Library for Support Vector Machines, Chih-Chung Chang and Chih-Jen Lin. <http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/libsvm/>
- [22] Li Wang, Ji Zhu and Hui Zou. The Doubly Regularized Support Vector Machine.
- [23] Hui Zou and Trevor Hastie. Regularization and variable selection via the elastic net. *Royal Statistical Society* (2005)
- [24] Optimization Toolbox. Linprog. <http://www.mathworks.com/help/toolbox/optim/ug/linprog.html;jsessionid=Wd2yNLBT4gY9VSy2Y2CjhSGxRQ36T23ZQnYK6qhGqDJ1mgpJfD3z!1287685842>

-
- [25] Recomendaciones para elegir el solucionador. <http://www.mathworks.com/help/toolbox/optim/ug/brhkghv-18.html>
- [26] Optimization Toolbox. Quadprog. <http://www.mathworks.com/help/toolbox/optim/ug/quadprog.html;jsessionid=TxTyNV8RTDwTxGNkVTv1w4j19n4q9rGDQ8Gt7QyM3wTsGTzp4JFw!1352667035>
- [27] Mosek. Optimization toolbox for MATLAB. <http://www.mosek.com/index.php?id=38>
- [28] Carola-Bibiane Schönlieb. Domain decomposition for Parallel MRI. <http://homepage.univie.ac.at/carola.schoenlieb/Home.html>