

Universidad



de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

TRABAJO FIN DE GRADO

DEEP LEARNING PARA LA ESTIMACIÓN DE LA EDAD A
PARTIR DE CARACTERÍSTICAS DERIVADAS DE
RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL

AUTOR:

Raquel Santiesteban Mendo

TUTOR:

Rodrigo de Luis García

RESUMEN

Gracias a los avances de la medicina, la esperanza de vida es cada vez mayor. Sin embargo, esto conlleva a un envejecimiento de la población global, con el consecuente aumento de las enfermedades relacionadas con la vejez, destacando los trastornos neurodegenerativos por su alta prevalencia. De este aumento surge la necesidad de trabajar con medidas que evalúen de manera objetiva el grado de degeneración y envejecimiento, como es el caso del biomarcador *Brain Age*.

En este Trabajo Fin de Grado se expone un modelo de *Deep Learning* de regresión para la predicción de la edad cerebral a partir de datos extraídos de imágenes de resonancia magnética. También se han incorporado técnicas de *explainability* para identificar las regiones a las cuales el modelo les atribuye más importancia. El modelo es entrenado con datos de sujetos sanos, y se prueba tanto en grupo control como pacientes con esquizofrenia. Estos grupos proceden de una base de datos externa al entrenamiento, y se les aplica el modelo con el objetivo de estudiar su capacidad de generalización y analizar si hay diferencias estadísticamente significativas en el *Brain Age Gap* entre individuos sanos y patológicos.

Los resultados obtenidos fueron un MAE de 5.51, una correlación de 0.92 y un coeficiente de determinación de 0.87 en test. En el conjunto de datos externos las métricas empeoraron levemente, como es esperable en sistemas de este tipo. El análisis del *Brain Age Gap* demostró una diferencia significativa entre el grupo control y grupo con esquizofrenia crónica, pero no entre el grupo control y el grupo con primer episodio psicótico, una sintomatología que suele desarrollar en esquizofrenia. Las regiones con mayor importancia concuerdan con lo descrito en estudios previos.

Palabras clave

Brain Age, predicción de la edad cerebral, *Deep Learning*, *explainability*, esquizofrenia, primer episodio psicótico.

ABSTRACT

Thanks to the advances in medicine, life expectancy continues to increase. However, this leads to the aging of the global population, with a consequent rise in age-related diseases, particularly neurodegenerative disorders due to their high prevalence. This increase highlights the need for objective measures to assess the degree of degeneration and aging, such as the biomarker Brain Age.

This Bachelor's Thesis presents a regression Deep Learning model for predicting brain age from data extracted from magnetic resonance imaging. Additionally, explainability techniques have been incorporated to identify the regions to which the model attributes the most importance. The model is trained using data from healthy subjects and tested on both a control group and patients with schizophrenia. These groups are sourced from an external database not used in the training process, and the model is applied to assess its generalization capability and to analyze whether there are statistically significant differences in the Brain Age Gap between healthy and pathological individuals.

The results obtained were an MAE of 5.51, a correlation of 0.92, and a determination coefficient of 0.87 in the test set. In the external dataset, the metrics worsened slightly, as expected in systems of this kind. The analysis of the Brain Age Gap demonstrated a significant difference between the control group and the group with chronic schizophrenia, but not between the control group and the group with a first psychotic episode, a symptomatology often associated with schizophrenia development. The regions of greatest importance were consistent with those described in previous studies.

Key words

Brain Age prediction, Deep Learning, explainability, schizophrenia, first episode psychosis.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi tutor de TFG, Rodrigo de Luis García, por ofrecerme esta oportunidad y por su paciencia y ayuda con todas mis dudas a lo largo de este proyecto. También me gustaría agradecer al grupo de investigación del LPI por acogerme y proporcionarme los recursos necesarios en los momentos en que más lo necesitaba. Sin su ayuda, me habría encontrado atascada en numerosas ocasiones.

Quiero agradecer a mi familia, especialmente a mis padres, abuelos y hermanos, por su apoyo incondicional tanto en los momentos buenos como los malos, no solo durante la realización de este trabajo, sino a lo largo de toda mi vida.

Gracias a mis amigos y seres queridos, tanto dentro como fuera de la carrera, por alegrarme durante estos duros pero preciados cuatro años. En especial, agradecer a Sara por acompañarme y compartir mis dudas durante todo este proceso, y a Fran por su apoyo y ayuda constante en todo momento.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE

RESUMEN	III
AGRADECIMIENTOS	VII
ÍNDICE DE TABLAS	XIII
ÍNDICE DE FIGURAS	XVII
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Contexto y motivación	1
1.2. Hipótesis y objetivos	2
1.3. Recursos	2
1.4. Estructura del documento	3
2. ESTADO DEL ARTE	5
2.1. Brain Age	5
2.1.1. Cambios neuroanatómicos en el envejecimiento	9
2.1.2. Ventajas, desventajas y líneas futuras del <i>Brain Age</i>	12
2.2. Patologías: Esquizofrenia	13
2.2.1. <i>Brain Age</i> en esquizofrenia	15
2.3. Deep Learning	16
2.3.1. Conceptos básicos	18
2.3.1.1. Tipos de tareas	18
2.3.1.2. Métricas de rendimiento	18
2.3.2. Redes neuronales	19

2.3.3. Entrenamiento de la red	20
2.3.4. Ajuste de hiperparámetros: optimización	21
2.3.5. Redes convolucionales	25
2.4. Explainability	28
3. MATERIALES Y MÉTODOS	31
3.1. Materiales	31
3.2. Método	33
3.2.1. Procesamiento de datos	33
3.2.2. Creación y entrenamiento de la red	34
3.2.3. Explainability: SHAP	37
3.2.4. Capacidad de generalización y aplicación a un estudio clínico	38
4. RESULTADOS	43
4.1. Progreso del entrenamiento y evaluación	43
4.2. Gráficas de SHAP	44
4.3. Generalización del modelo en base de datos propia	47
4.4. Aplicación a un estudio clínico	48
5. DISCUSIÓN	55
5.1. Valoración del entrenamiento y evaluación del modelo	55
5.2. Análisis sobre SHAP	55
5.3. Estudio de la capacidad de generalización	56
5.4. Observación del rendimiento en patologías	56
5.5. Comparación con la literatura	57
6. CONCLUSIONES	59
REFERENCIAS	61
APÉNDICES	67
6.1. Primer apéndice: lista de características	67

6.2. Segundo apéndice: imágenes de SHAP por rangos de edad 72

ÍNDICE DE TABLAS

2.1. Breve descripción de los métodos utilizados en <i>Brain Age</i> [42].	8
2.2. Uso de las técnicas de optimización [4].	25
3.1. Características de los datos obtenidos pertenecientes a las distintas bases de datos con las que se configura el conjunto de datos empleado para desarrollar el modelo de <i>Brain Age</i>	32
3.2. Características demográficas de los tres grupos del conjunto de datos del LPI considerados en la aplicación del modelo de <i>Brain Age</i> desarrollado.	33
3.3. Capas con el número de parámetros en cada una Parámetros totales: 1871825 (7.14 MB) Parámetros entrenables: 1871801 (7.14 MB) Parámetros no entrenables: 24 (96.00 Byte)	35
4.1. Métricas en cada evaluación realizada con el modelo.	48
4.2. Tabla ANCOVA de sujetos FEP.	50
4.3. Tabla ANCOVA de sujetos con esquizofrenia crónica.	50
A.1. Características cerebrales empleadas en el estudio.	71

ÍNDICE DE FIGURAS

2.1. Diferentes posibles trayectorias del envejecimiento cerebral [9].	5
2.2. Número de publicaciones sobre <i>Brain Age</i> por año en la última década. La búsqueda se realizó en PubMed con el término 'brain age'. Figura de elaboración propia con Excel.	6
2.3. Descripción general de los pasos en la construcción de un modelo de <i>Machine Learning</i> sobre predicción del <i>Brain Age</i> [2].	7
2.4. Características distintivas de un cerebro envejecido [3].	10
2.5. Porcentaje de varianza en el volumen debido a la edad. Las regiones más afectadas son los ventrículos laterales y el putámen, seguido del volumen cerebral total y el tercer ventrículo. La muestra consiste de 1143 sujetos sanos entre 18 y 94 años, sacados de varios estudios independientes. Gráfica sacada de <i>Structural Brain Changes in Aging: Courses, Causes and Cognitive Consequences</i> [15].	11
2.6. Diferencias anuales en los volúmenes de los lóbulos del cerebro de hombres y mujeres por separado. Se observan diferencias significativas en los volúmenes de los lóbulos frontal y temporal del cerebro, pero no en los lóbulos parietal u occipital. Hay diferencias significativas en el envejecimiento del lóbulo frontal entre hombres y mujeres. Gráfica sacada de [30].	11
2.7. Posibles usos del biomarcador <i>Brain Age</i> [42].	12
2.8. Lóbulos y áreas del lenguaje (a) y ventrículos cerebrales (b) [39].	15
2.9. Ganglios basales (a), vermis cerebeloso (b) y mesencéfalo (c). Figuras obtenidas de Kenhub Ganglios basales, Neutocirugía contemporánea y Kenhub Mesencéfalo, respectivamente.	15
2.10. Diferencias entre inteligencia artificial, <i>Machine Learning</i> y <i>Deep Learning</i> [32]. .	17
2.11. Problema XOR. Si la entrada es 0 y 1, la salida es 1. Si la entrada es ambos 0 o ambos 1, la salida es 0. Como se ilustra en la imagen, no es posible separarlo linealmente [45].	17
2.12. Principales hitos en el desarrollo de <i>Deep Learning</i> . Figura obtenida de Beamlab.	18
2.13. Arquitectura básica de una red neuronal. Cada entrada x está ponderada por un peso w . En la neurona, se suman las entradas ponderadas junto con el <i>bias</i> . Después, se aplica la función de activación y se obtiene un valor, y [24].	20

2.14. Efectos del tamaño del <i>learning rate</i> en el rendimiento. Figura obtenida de Jeremy Jordan: Setting the learning rate of your neural network.	22
2.15. Efectos del tamaño del <i>learning rate</i> en la evolución del entrenamiento. Figura obtenida de Medium: Understanding Learning Rate.	23
2.16. Ejemplo visual de <i>overfitting</i> y el <i>generalization gap</i> [52].	23
2.17. Casos de problemas de regresión donde hay <i>underfitting</i> , un buen ajuste y <i>overfitting</i> [1].	24
2.18. <i>Cross-correlation</i> en una red CNN. El kernel multiplica los datos de entrada elemento a elemento y se va desplazando (a) [7].	26
2.19. Ejemplo de <i>stride</i> de valor 1 (arriba) y valor 2 (abajo). Se muestra la fórmula para calcular el tamaño de salida en caso de aplicar <i>padding y stride</i> en una convolución [26].	27
2.20. Operación de <i>pooling</i> . En el caso de <i>max pooling</i> se escoge el elemento de mayor valor; en el caso de <i>average pooling</i> , se calcula el valor medio [49].	28
2.21. Taxonomía de los métodos de <i>explainability</i> [41]	29
3.2. Código utilizado para generar la red convolucional.	35
3.1. Representación gráfica del modelo. Figura de elaboración propia mediante el uso de PlotNeuralNet.	36
3.3. Visualización del modelo.	36
3.4. Histograma de la distribución de edad del grupo control (a), del grupo de sujetos de primer episodio psicótico (b), y del grupo de esquizofrenia crónica (c).	38
3.5. Boxplot del eTIV de cada grupo.	39
3.6. Comparación de histogramas del grupo control (a) y el de sujetos con FEP (b) después de retirar individuos.	40
3.7. Comparación de histogramas del grupo control (a) y el de sujetos con esquizofrenia crónica (b) después de retirar individuos.	41
4.1. A la derecha podemos ver la evolución del modelo durante las épocas. A la izquierda tenemos una tabla con los valores numéricos de las métricas en las últimas 10 épocas. A la derecha encontramos el desempeño de la red en el conjunto de datos de validación. Todos estos datos, sacados de cada variante de red evaluada, se utilizaron para redefinir la red y optimizarla.	43
4.2. Desempeño de la red en el conjunto de datos de validación. Todos estos datos, sacados de cada variante de red evaluada, se utilizaron para redefinir la red y optimizarla.	44
4.3. Rendimiento de la red sobre el conjunto de test.	44

4.4. Mapa de color del promediado en valor absoluto de todos los individuos.	45
4.5. Promedio sin valor absoluto de los 5 individuos más jóvenes. Las edades de los jóvenes son 7.55, 7.68, 10.1, 10.21 y 11.	46
4.6. Promedio sin valor absoluto de los 5 individuos mayores. Las edades de los mayores son 85.6, 86.45, 86.86, 87 y 88.	46
4.7. Rendimiento de la red sobre el conjunto control de la base de datos del LPI.	47
4.8. Distribución de edades del grupo de test y el grupo control del LPI con sus respectivas regresiones lineales.	48
4.9. Rendimiento de la red sobre el conjunto de sujetos con FEP (izquierda) y con esquizofrenia crónica (izquierda).	49
4.10. <i>Boxplots</i> del <i>Brain Age Gap</i> entre los grupos a comparar. A la izquierda: se obtiene una media $\mu = 4,31$ y una desviación típica $\sigma = 7,19$ para el grupo control, y un $\mu = 4,28$ y $\sigma = 6,31$ para el grupo de FEP. A la derecha: se obtiene una media $\mu = 2,77$ y una desviación típica $\sigma = 7,32$ para el grupo control, y un $\mu = 7,43$ y $\sigma = 8,07$ para el grupo de esquizofrenia crónica.	49
4.11. Representación de la distribución de edades con la regresión lineal.	50
4.12. Mapa de color del promediado en valor absoluto de todos los individuos con esquizofrenia crónica.	51
4.13. A la izquierda tenemos el promedio sin valor absoluto de los 5 individuos más jóvenes y a la derecha de los 5 individuos mayores del grupo con esquizofrenia crónica. Las edades de los jóvenes son 20, 20, 21, 21 y 22. Las edades de los mayores son 52, 53, 54, 55 y 56.	52
B.1. Promedio sin valor absoluto de los individuos entre 5 y 15 años.	72
B.2. Promedio sin valor absoluto de los individuos entre 15 y 25 años.	72
B.3. Promedio sin valor absoluto de los individuos entre 25 y 35 años.	73
B.4. Promedio sin valor absoluto de los individuos entre 35 y 45 años.	73
B.5. Promedio sin valor absoluto de los individuos entre 45 y 55 años.	74
B.6. Promedio sin valor absoluto de los individuos entre 55 y 65 años.	74
B.7. Promedio sin valor absoluto de los individuos entre 65 y 75 años.	75
B.8. Promedio sin valor absoluto de los individuos entre 75 y 88 años.	75

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

1.1. Contexto y motivación

El envejecimiento es un proceso complejo que depende de diferentes factores genéticos, ambientales y patológicos. Su estudio resulta de especial relevancia en el campo de la medicina debido al creciente envejecimiento de la población. Para ello, se utilizan indicadores biológicos, llamados biomarcadores, que definen el estado de envejecimiento de órganos o sistemas particulares. Una de las principales medidas de este proceso que está cobrando importancia es el *Brain Age*, un biomarcador que determina el grado de envejecimiento del cerebro. Su utilidad se basa en comparar la edad cronológica de un individuo con la edad que aparenta su cerebro, determinada a partir de imágenes de resonancia magnética. La diferencia entre ambas se conoce como *Brain Age Gap* (BAG), y valores elevados puede indicar un mayor riesgo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson, u otras patologías que afectan al cerebro como la esquizofrenia. Es por ello que una detección temprana es de gran valor, pues permite la detección de individuos con mayor riesgo. Además, este biomarcador permite realizar seguimientos de la progresión de la enfermedad o evaluar la efectividad de tratamientos al ser una medida objetiva.

En este trabajo se ha desarrollado un modelo de *Deep Learning* de regresión para la predicción de la edad cerebral a partir de parámetros morfológicos obtenidos de imágenes de resonancia, en concreto, del volumen de las diferentes regiones cerebrales. La diferencia con estudios previos radica en la manera de representar estas medidas del volumen. Se establecen relaciones entre ellos a partir de sus cocientes y estos parámetros se colocan en una matriz. De esta forma, se sigue trabajando con datos y modelos de tamaño reducido en comparación con los estudios en los que se trabaja con toda la imagen, y también se aprovecha el potencial de los algoritmos de *Deep Learning* en procesado de imagen y se analiza la importancia relativa de las relaciones entre los tamaños. Además, en este estudio se ha aplicado un método de *explainability* con el objetivo de hacer el modelo más transparente, abordando así el problema de caja negra que tienen los algoritmos de *Deep Learning*. De esta manera, se puede analizar a qué regiones le da más importancia el modelo y estudiar qué zonas están relacionadas con el envejecimiento.

Adicionalmente, el modelo, entrenado en sujetos sanos, se ha probado sobre un conjunto de individuos con patologías neurológicas con el objetivo de comprobar la utilidad clínica del modelo. Los resultados obtenidos permitirán estudiar si el modelo es capaz de detectar patrones de envejecimiento acelerado, y un posterior análisis estadístico confirmará si este envejecimiento acelerado está relacionado con la esquizofrenia.

1.2. Hipótesis y objetivos

En este TFG se plantea la hipótesis de si es posible entrenar un modelo capaz de predecir la edad cerebral correctamente a partir del volumen de las regiones cerebrales, extraídos de imágenes de resonancia magnética. Con ello, el objetivo principal del trabajo es desarrollar un algoritmo de *Deep Learning* y entrenarlo con datos de sujetos sanos, teniendo estos datos la particularidad de incluir el cociente entre los tamaños y estar situados en una matriz. Posteriormente, se evalúa el modelo sobre datos externos y datos con individuos patológicos. Para ello, se ha dividido el estudio en las siguientes fases:

- Estudiar la literatura actual al respecto para analizar el estado del arte y las áreas que requieren investigación adicional.
- Obtener una base de datos de imágenes de resonancia ponderadas en T1 y segmentarlas para elaborar medidas volumétricas.
- Desarrollar, entrenar y evaluar un modelo capaz de predecir la edad cerebral.
- Aplicar un método de *explainability* con el objetivo de aportar transparencia al modelo.
- Evaluar el rendimiento sobre un conjunto de datos externos que el modelo no ha visto previamente.
- Aplicar el modelo sobre datos patológicos y analizar el posible deterioro en el rendimiento.
- Aplicar este método de *explainability* sobre los datos patológicos.

1.3. Recursos

Durante el desarrollo de este trabajo, se tuvo disponibilidad de los siguientes recursos:

Hardware

- Un ordenador de sobremesa del Laboratorio de Procesado de imagen con las especificaciones:
 - Procesador: 8 × Intel® Core™ i7-7700 CPU @ 3.60GHz
 - Memoria RAM: 15,5 GB
 - Procesador gráfico: Mesa Intel® HD Graphics 630
- Se hizo especial uso de los servidores que ofrece el Laboratorio de Procesado de Imagen, en específico del servidor con las siguientes especificaciones:
 - Procesador: AMD EPYC 7513 32-Core Processor con una arquitectura de x86 64
 - Memoria RAM: 1TB
 - Procesador gráfico: 4 tarjetas gráficas RTX A5000

Software

- Sistema operativo: Debian GNU/Linux 12
- Python versión 3.10.13. Adicionalmente, se instalaron los siguientes paquetes de Python para el entrenamiento:
 - Tensorflow 2.14.0
 - Keras 2.14.0
 - Numpy 1.26.1
 - Scipy 1.11.3
 - Pandas 2.1.2
 - Scikit-learn 1.3.2
 - Matplotlib 3.8.1
- MATLAB versión 9.13.0.2080170 (R2022b) Update 1

1.4. Estructura del documento

Este documento se compone de seis capítulos, la primera siendo la Introducción. En el segundo capítulo se recopila toda la información existente sobre el tema de estudio, empezando por temas clínicos como el *Brain age*, el envejecimiento cerebral y patologías que afectan al cerebro como la esquizofrenia, y terminando en técnicas de procesados de datos, en nuestro caso el *Deep Learning* y algoritmos de explicabilidad.

El tercer capítulo se compone de los Materiales y Métodos. En los materiales se definen el origen y conformación de los datos, además de información demográfica de los sujetos. La sección de métodos se inicia con una explicación del procesamiento de los datos y la elaboración de la matriz a emplear. Posteriormente se habla del desarrollo y se describe el modelo definitivo empleado en este trabajo. A continuación se explica la metodología seguida para la implementación del algoritmo de *explainability*. Finalmente, se describe la implementación del modelo sobre un conjunto de datos externos, el proceso de tratamiento de datos para la comparación entre grupos control y patológicos, la aplicación del modelo sobre dichos grupos, el análisis estadístico realizado y la aplicación del mismo algoritmo de *explainability* sobre el conjunto de datos patológicos.

En el cuarto capítulo se habla de los Resultados obtenidos, empezando por las gráficas de entrenamiento, las métricas de rendimiento y la distribución de edades. Luego se muestran las gráficas obtenidas del método de *explainability* junto con las características que consideró más relevantes. También se muestran las métricas de rendimiento y la distribución de edades sobre el conjunto de datos externos y una comparación entre este y el conjunto de datos de test. Finalmente, se muestra el rendimiento del modelo sobre los datos patológicos y el análisis realizado sobre el *Brain Age Gap*, con las gráficas y características obtenidas del algoritmo de explicabilidad.

El quinto capítulo es la Discusión, donde se analizan los resultados obtenidos y se explican las posibles causas de estos. El apartado se compone de secciones, cada uno dedicado a los apartados definidos en resultados, más un apartado adicional en el que se comparan los datos obtenidos con la literatura con el objetivo de estudiar la concordancia entre ambos.

El último capítulo se compone de las conclusiones, donde se habla de los resultados más relevantes obtenidos. También se habla de la aportación e importancia de este trabajo, y de las áreas que aún quedan por explorar como posibles trabajos futuros.

Posteriormente encontramos los apéndices, donde tenemos las características utilizadas en el trabajo y más imágenes de explicabilidad no introducidas en resultados.

Capítulo 2

ESTADO DEL ARTE

2.1. Brain Age

A medida que la esperanza de vida se prolonga, la aparición de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento se vuelve más prevalente. Es por ello que es crucial desarrollar estrategias efectivas para su manejo y tratamiento, destacando las mediciones del envejecimiento. En muchas patologías, el cuerpo sufre una aceleración en el envejecimiento, como es el caso de las enfermedades neurodegenerativas, donde el cerebro se ve especialmente afectado. A medida que una persona envejece, el riesgo de padecer un deterioro cognitivo aumenta, y ese riesgo se ve pronunciado por ciertos factores ambientales y genéticos, pero especialmente por enfermedades o lesiones. Debido a esto, es importante analizar la evolución del envejecimiento para considerar posibles causas de un deterioro acelerado [10].

Estos factores que alteran el proceso de envejecimiento pueden desviar la trayectoria de diferentes maneras, descritas en la figura 2.1. La trayectoria de un individuo promedio viene representada por la flecha gris. En el caso de factores genéticos o ambientales, aumentaría la pendiente de la trayectoria (en azul). Por otro lado, cuando ocurre una lesión o infección en la edad adulta (representado por una flecha negra), puede tomar dos trayectorias, o bien ocurre un envejecimiento acentuado puntualmente pero con un progreso estable posteriormente (en amarillo), o un deterioro acelerado con una mayor pendiente a partir de ese momento (en morado).

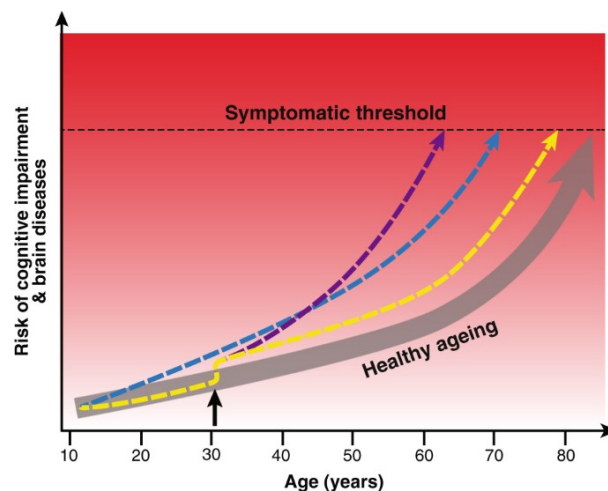


Figura 2.1: Diferentes posibles trayectorias del envejecimiento cerebral [9].

Un método clave para evaluar este proceso es el uso de biomarcadores del envejecimiento, que permiten medir de manera objetiva los cambios relacionados con la edad, predecir la aparición de posibles patologías, y el riesgo de mortalidad [8]. Algunos de estos biomarcadores del envejecimiento son la metilación del ADN, la longitud de los telómeros, la aptitud física como la fuerza del agarre o la marcha, o el *Brain Age* [16].

La predicción de la edad cerebral, o *Brain Age Prediction*, se basa en el uso de modelos de regresión para evaluar el estado del cerebro. Su validez como biomarcador del envejecimiento se ha demostrado en diversos estudios, donde se expone su correlación con otras medidas de envejecimiento y su capacidad para predecir la mortalidad de manera más precisa que otras técnicas [8]. Sin embargo, no tiene correlación con todas, y se obtienen unas mejores predicciones cuando se combinan, demostrando que el *Brain Age* aporta información adicional y que existe una sinergia significativa entre los diferentes biomarcadores del envejecimiento [10].

Brain Age es un campo en auge (ver figura 2.2) gracias al uso de técnicas no invasivas como la resonancia magnética, y al empleo del *Machine Learning*, que permite realizar inferencias a nivel individual, a diferencia de los métodos estadísticos tradicionales, donde las inferencias son a nivel grupal [44]. La mayoría de las técnicas se basan en la información neuroanatómica que aporta la resonancia magnética, pero también hay estudios que han utilizado la resonancia magnética funcional o de difusión, o combinaciones de estas. Los investigadores pueden utilizar toda la información o hacer previamente una selección de características. A su vez, hay una gran variedad de métodos de *Machine Learning* que han probado ser útiles. Un resumen de las diferentes metodologías se recoge en la tabla 2.1, información recogida del estudio realizado por Soumya Kumari y Sundarrajan [42].

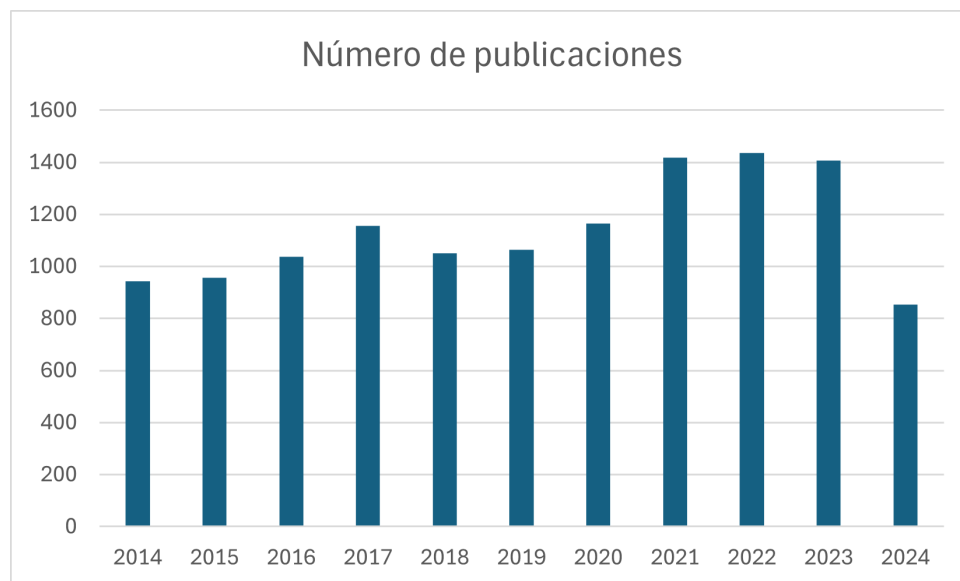


Figura 2.2: Número de publicaciones sobre *Brain Age* por año en la última década. La búsqueda se realizó en PubMed con el término 'brain age'. Figura de elaboración propia con Excel.

Sin embargo, hay características que la mayoría de los modelos suelen compartir. Se empieza extrayendo las imágenes de resonancia de sujetos saludables, ya sean anatómicas o funcionales, y, en general, se preprocesan. Se pueden extraer características y hacer una reducción del número de estas mismas, o trabajar directamente con las imágenes. Después, se crea un modelo de regresión, como *Support Vector Machine*, *Relevance Vector Machine*, redes neuronales, procesos de regresión Gaussianos, etc. Escoger el modelo más adecuado es un problema recurrente. Normal-

mente, se suelen probar los modelos que mejores resultados han obtenido en problemas similares, y adaptarlos al problema actual. Sin embargo, como demuestra Wolpert [46], el rendimiento del modelo va a depender de las características del conjunto de datos, y no existe un único modelo correcto. Después de haber escogido el modelo, éste se entrena sobre un subconjunto de datos, el grupo de entrenamiento, y se va comprobando su progreso con el conjunto de validación. Una vez entrenado el modelo, se evalúa el rendimiento en un conjunto de datos nuevos que no se han utilizado hasta ahora, el conjunto de test. Como medida, se suele sacar el *Mean Absolute Error* (MAE), el coeficiente de Pearson o el coeficiente de determinación (R^2) [10] de la diferencia entre la edad cronológica y la que ha proporcionado el modelo. Esta diferencia es lo que se conoce como el *Brain Age Gap* (BAG), una medida muy utilizada en los estudios de *Brain Age* debido a la información que aporta: si es positivo, significa que tenemos un envejecimiento acelerado, y si es negativo, tenemos un envejecimiento ralentizado. En aquellos casos en los que el conjunto de datos es reducido y no se puede separar en subconjuntos, se puede evaluar el progreso del modelo mediante Cross-Validation (CV).

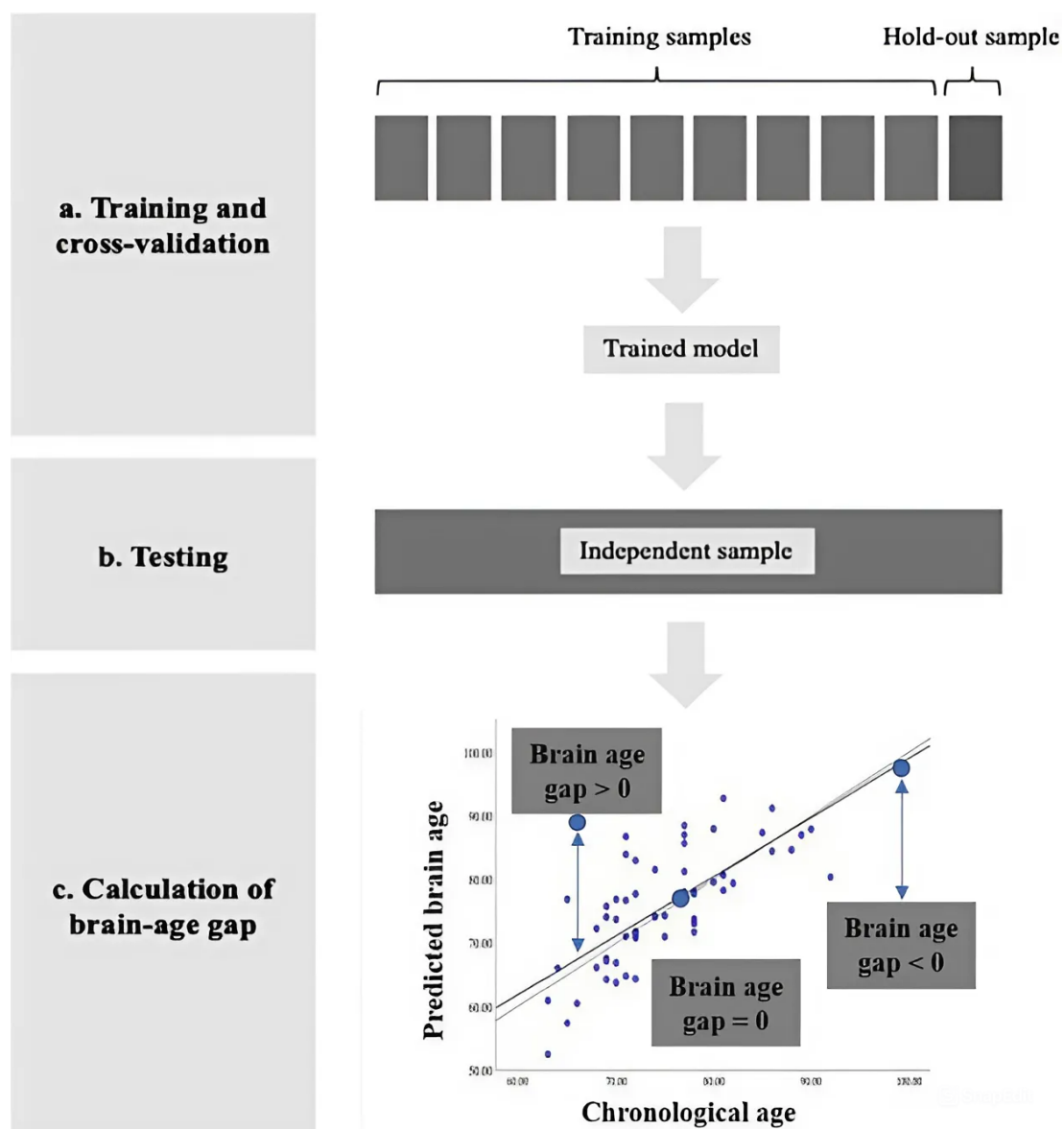


Figura 2.3: Descripción general de los pasos en la construcción de un modelo de *Machine Learning* sobre predicción del *Brain Age* [2].

	Métodos	Comentarios
Origen de los datos	Estructura cortical	Se determina la edad cerebral mediante el grosor, las circunvoluciones cerebrales y la dimensionalidad de la corteza cerebral.
	Imagen multimodal	Se combinan diversas modalidades, como T1, T2, de difusión (DWI) o funcional (fMRI), que aporten diferente tipo de información.
	Algoritmos descentralizados	Permiten trabajar con bases de datos que se encuentran en diferentes lugares, y solo se comparte la información necesaria para entrenar los modelos, protegiendo los datos locales. Útiles cuando se requieren bases de datos grandes.
Representación de los datos	Método de representación dispersa	Permite la representación de datos con un pequeño número de características. Se escogen algunos de los vóxeles en vez de todos.
	Técnica de parches 3D	Método en el cual se dividen las imágenes cerebrales en regiones más pequeñas. Esto permite sacar patrones regionales, capturando con mayor precisión las diferencias locales.
	Patrones de conectividad funcional en estado de reposo	Se saca la edad cerebral mediante las redes cerebrales intrínsecas, regiones cerebrales definidas que representan la conectividad funcional. Se sacan de fMRI, electroencefalograma (EEG) o magnetoencefalograma (MEG).
	Esquema de ajuste del sesgo	Método utilizado para reducir la diferencia entre la edad cerebral y la cronológica. Requiere el uso de la edad cronológica durante el entrenamiento.
	Brain Functional Networks (BFN)	Creación de grafos a partir de fMRI donde cada nodo es una característica o región y las aristas son las asociaciones.
<i>Machine Learning</i>	Modelos de <i>Machine Learning</i>	La mayoría de los modelos son de regresión y usan aprendizaje supervisado, donde los datos tienen etiquetas que sirven para mejorar el rendimiento. Algunos son Support Vector Regression (SVR), Gaussian Process Regression (GPR), Relevance Vector Regression (RVR), ridge regression y elastic net.
	Sparse Group Lasso (SGL) + Regresión con Procesos Gaussianos (GPR)	Se usa SGL para seleccionar los aspectos principales de cada lóbulo y luego GPR para entrenar un modelo de predicción de edad.
	Modelo de ruido heterocedástico	Se modela ruido heterocedástico mediante una probabilidad de distribución Gaussiana, considerando así la incertidumbre aleatoria, y luego se utiliza un modelo de predicción de edad, como el <i>Deep Learning</i> .
	Modelo oculto de Markov	Se crean Modelos de Markov Oculto (HMM) mediante la codificación de coeficientes de la transformada wavelet, y se compara la similitud entre modelos de diferentes sujetos. Permite identificar los cambios a lo largo del tiempo.
<i>Deep Learning</i>	Convolutional Neural Network (CNN)	Consigue mejor rendimiento que modelos de <i>Machine Learning</i> convencionales. En <i>Brain Age</i> , se ha visto que se obtienen mejores resultados en CNN pequeñas.
	<i>Deep Learning</i> con datos diseñados manualmente	Se utilizan datos diseñados, como estimaciones volumétricas de las estructuras anatómicas, aplicados en modelos de <i>Deep Learning</i> . Permiten extrapolar a datos de otras modalidades, como tomografía computarizada (CT).
	Modelo TSAN	Modelo de red neuronal que tiene dos etapas. En la primera, los sujetos se clasifican en clases que abarcan rangos de edades. En la segunda, se predice una edad dentro del rango de cada clase.
	Framework de Extreme Learning Machine (ELM)	Modelo de red neuronal de una sola capa oculta.
	Modelo Simple Fully Convolutional Network (SFCN)	Modelo de red neuronal basado en VGG Net la cual solo tiene capas de convolución, sin capas fully connected, lo que permite una reducción de la dimensionalidad.

Tabla 2.1: Breve descripción de los métodos utilizados en *Brain Age* [42].

En el trabajo [43], Tanveer hace una revisión sistemática de modelos de DL para la predicción la edad en imágenes anatómicas de resonancia, la mayoría ponderadas en T1, una de las modalidades más utilizadas. Las técnicas que recopilan se basan en dos enfoques, los basados en cortes y los basados en vóxeles. En el caso de los estudios basados en cortes, las redes son bidimensionales y el input son cortes bidimensionales, y en los estudios basados en vóxeles, las redes son tridimensionales y el input son escáneres o parches tridimensionales. Teniendo en cuenta solo los modelos entrenados sobre sujetos, el MAE abarca desde 2.14 [35] con un modelo Simple Fully Convolutional Network (SFCN) hasta 9.751 con un modelo U-Net inspirado en las Fully-Connected Neural Network.

Sin embargo, muchos de los estudios utilizan una única base de datos de uno o pocos escáneres. Otra limitación es que estos estudios se suelen hacer con imágenes de resonancia de muy alta calidad, con escáneres que solo se utilizan en investigación pero no en pruebas clínicas rutinarias. Además, estos modelos suelen ser entrenados y evaluados en bases de datos que siguen protocolos muy estrictos y criterios de inclusión a la hora de escoger participantes. En la realidad, los datos de hospitales son muy heterogéneos por el uso de diferentes escáneres, protocolos y la heterogeneidad inherente de los pacientes. También hay que tener en cuenta la limitación que presenta los preprocesados complejos y costosos que requieren estos modelos.

Estos estudios, en especial los modelos 3D, necesitan un gran numero de parámetros y son complejos computacionalmente. Además, los datos en sí son muy pesados y ocupan mucho almacenamiento debido a que se trabajan con las propias imágenes o volúmenes. Todas estas desventajas mencionadas resultan en una baja generalización a datos no vistos previamente, dificultad en la escalabilidad, complicaciones a la hora de realizar estudios descentralizados y poca aplicabilidad clínica.

Por otra parte, no todos los estudios establecen una correlación entre las características neuroanatómicas y la edad predicha, lo que evidencia la falta de explicabilidad en modelos de caja negra, como los de aprendizaje profundo. Otro aspecto relevante es el rango de edad sobre el cual se entrena el modelo, existiendo casos en los que el intervalo de edad es limitado y no captura toda la diversidad demográfica. Además, pocos estudios evalúan la variabilidad del rendimiento del modelo en sujetos con alguna patología [43].

Como se describe en el artículo [19], de T. Hahn, algunos aspectos clave que pocas investigaciones abordan en este tipo de estudios son: utilizar un amplio intervalo de edad, contar con un grupo de validación y prueba grande, considerar los sesgos, justificar la elección del algoritmo, comparar modelos, utilizar bases de datos provenientes de diversas fuentes y aplicar algoritmos de explicabilidad.

2.1.1. Cambios neuroanatómicos en el envejecimiento

Como se ha mencionado antes, el cerebro sufre cambios con el envejecimiento, y estos cambios de pueden utilizar para predecir una edad cerebral. Los cambios neuroanatómicos son de especial interés en la mayoría de estudios de resonancia magnética, debido a que muchas de las modalidades registran la estructura.

A grandes rasgos, los principales cambios en el envejecimiento son una pérdida del volumen total cerebral, un ensanchamiento de los surcos y pérdida de girificación (número de pliegues), y un agrandamiento de los ventrículos y otras zonas con líquido cefalorraquídeo. Se ha visto que el cerebro pierde un 5% de su volumen cada década a partir de los 40 años, con una aceleración a partir de los 70 [36], [28]. Esta pérdida se cree que puede deberse a la muerte celular o por

pérdida de volumen celular [36].

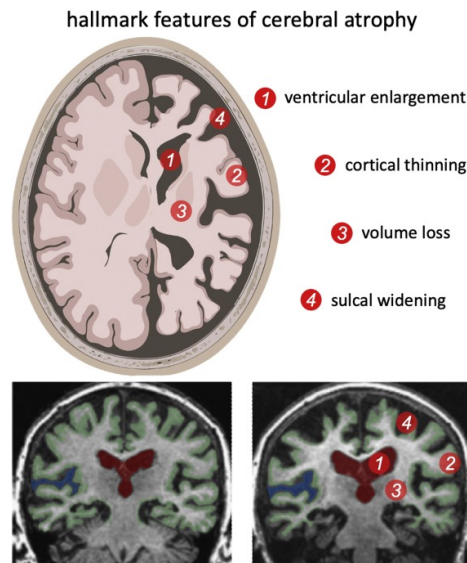


Figura 2.4: Características distintivas de un cerebro envejecido [3].

Los lóbulos no envejecen a la misma velocidad. En un estudio realizado en participantes entre 34 y 97 años [12], el lóbulo frontal es el más afectado, con una reducción de volumen del 12 %, seguido por el lóbulo temporal con una pérdida del 9 %. Por otro lado, los cambios asociados a la edad en los lóbulos parietal y occipital no son significativos, especialmente el del lóbulo occipital, que apenas se ve alterado [28], [30]. El hecho de que el lóbulo frontal sea el más afectado y el occipital el menos encaja con los cambios cognitivos asociados a la edad, ya que el lóbulo frontal se asocia al comportamiento social y el occipital a la visión [36]. La forma en que ocurre el envejecimiento a lo largo del tiempo tampoco es igual. Por ejemplo, el lóbulo frontal tiene un envejecimiento lineal, pero el cambio en el volumen total es no lineal [30].

En su trabajo [15], Fjell y Walhovd recopilaron los resultados de varios estudios independientes que investigaron los efectos neuroanatómicos del envejecimiento. Las conclusiones a las que llegaron al respecto fueron:

- Estructuras límbicas: hay discrepancia con el efecto del envejecimiento en el hipocampo, al contrario de lo que se pensaba años atrás, ya que esta estructura está relacionada con la memoria, uno de los aspectos cognitivos más afectados con la edad.
- Ganglio basal: el cuerpo estriado se ve muy afectado con el envejecimiento, con una reducción en su volumen, en especial del putámen, pero también del núcleo caudado. Los resultados respecto al globo pálido son inconsistentes.
- Tálamo: consistente reducción con la edad.
- Núcleo accumbens: afectado por el envejecimiento con una reducción en el volumen.
- Tronco encefálico: el mejor preservado con la edad.
- Cerebelo: se reduce con la edad, pero el efecto no es muy grande.
- Líquido cefalorraquídeo y ventrículos: aumento consistente con los años [15].

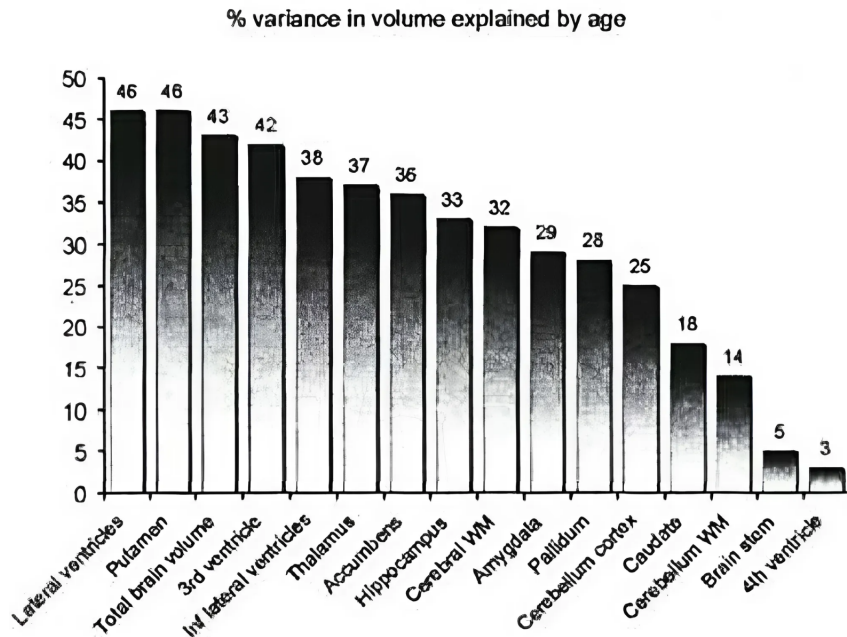


Figura 2.5: Porcentaje de varianza en el volumen debido a la edad. Las regiones más afectadas son los ventrículos laterales y el putámen, seguido del volumen cerebral total y el tercer ventrículo. La muestra consiste de 1143 sujetos sanos entre 18 y 94 años, sacados de varios estudios independientes. Gráfica sacada de *Structural Brain Changes in Aging: Courses, Causes and Cognitive Consequences* [15].

Los cambios apenas son perceptibles hasta los 50 años. Además, cada región tiene un patrón de envejecimiento totalmente diferente, y hay diferencias entre hombres y mujeres. En [36], R. Peters describe que los hombres tienen una mayor pérdida de volumen en el lóbulo frontal y el temporal, mientras que las mujeres tienen más afectadas las áreas del hipocampo y del lóbulo parietal. Por otro lado, en el artículo [30], Lockhart afirma que las únicas diferencias significativas por sexo se encuentran en el lóbulo frontal, donde hay una mayor reducción en el volumen en los hombres.

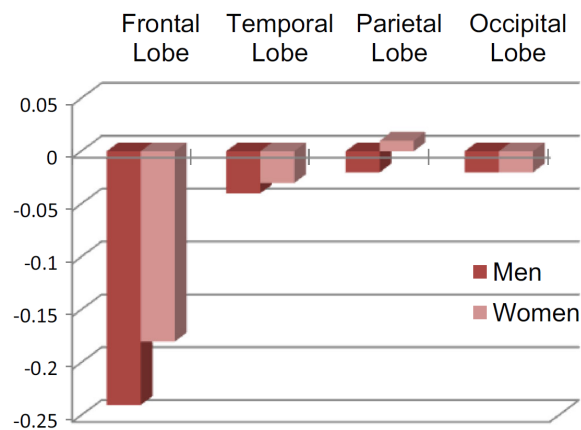


Figura 2.6: Diferencias anuales en los volúmenes de los lóbulos del cerebro de hombres y mujeres por separado. Se observan diferencias significativas en los volúmenes de los lóbulos frontal y temporal del cerebro, pero no en los lóbulos parietal u occipital. Hay diferencias significativas en el envejecimiento del lóbulo frontal entre hombres y mujeres. Gráfica sacada de [30].

2.1.2. Ventajas, desventajas y líneas futuras del *Brain Age*

Como se ha mencionado anteriormente, el uso de *Brain Age* puede aportar varios beneficios debido a sus características: es objetivo, funciona a nivel individual, no es invasivo y es rentable. Además, ofrece una mayor comprensión del cerebro y sus funciones, lo que enriquece nuestro conocimiento sobre los procesos neurológicos. Aunque requiere una resonancia, lo que limita su aplicación a gran escala por razones de costo y tiempo, podría incorporarse como una medida complementaria a las pruebas que ya se realizan de manera habitual, ya que aporta información adicional.

Con esta medida, podemos ver el grado de neurodegeneración, y analizar el efecto que tienen diferentes estilos de vida sobre este mismo. Por ejemplo, fumar, el alcohol, la presión arterial alta y la obesidad son factores que aumentan el *Brain Age Gap*; mientras que la meditación, tocar música, el nivel de educación y la actividad física disminuyen el *Brain Age Gap* [2]. Mediante el uso de este marcador, se podría hacer una intervención temprana para un cambio de estilo de vida.

No solo sirve como un marcador de la salud general, sino que también podría usarse para la detección precoz de degeneración y, en consecuencia, una posible patología subyacente. Además, también sirve para ver la evolución de una patología y la probabilidad de recaídas para monitorizar a aquellos pacientes con más riesgo. Asimismo, también se puede utilizar para analizar el efecto de tratamientos. Por otro lado, su uso para la asistencia en diagnóstico diferencial aún se está estudiando, ya que no todas las patologías causan la misma neurodegeneración. Un ejemplo donde se ha visto que podría utilizarse es para diferenciar entre esquizofrenia y el trastorno bipolar [2], donde el *Brain Age Gap* es mayor y más consistente en esquizofrenia que en bipolaridad.

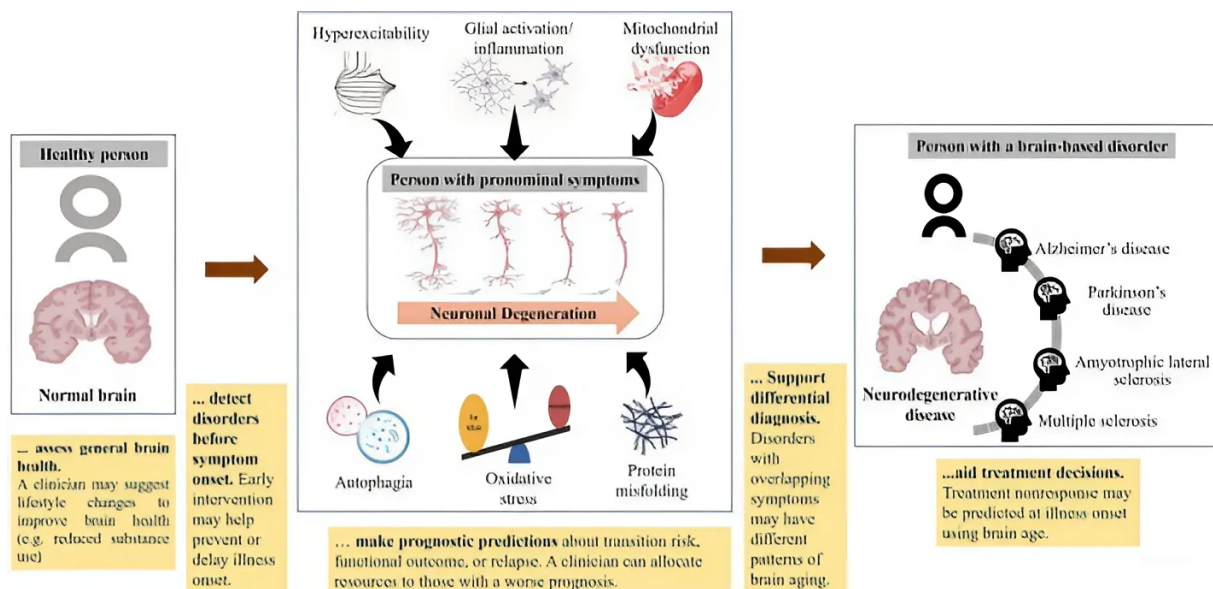


Figura 2.7: Posibles usos del biomarcador *Brain Age* [42].

A pesar de todos estos beneficios, todavía quedan por abordar varios desafíos [42], [2]. Los modelos entrenados pueden tender al overfitting, y son muy dependientes de la calidad y cantidad de los datos con los que se han entrenado, lo que puede generar sesgos si estos no son representativos de la población. El manejo de datos médicos sensibles también plantea importantes cuestiones

éticas. Además, requieren un coste computacional alto, y, en muchos casos, la interpretabilidad de los resultados presenta dificultades.

Además, por ahora, su aplicabilidad en la clínica es limitada, y es un campo que aún debe introducirse y comenzar a utilizarse, ya que hasta ahora solo se ha explorado en investigación. A raíz de esto surge otro problema, debido a que la resolución de las imágenes en investigaciones suelen ser de mayor calidad que las clínicas, y todavía queda por explorar el rendimiento de los modelos en este contexto. Otro ámbito aún por estudiar son las investigaciones longitudinales, que aporten información de la evolución del *Brain Age Gap* a lo largo del tiempo en diferentes patologías y situaciones.

A pesar de los desafíos actuales, la aplicación del *Brain Age* en la práctica clínica representa un avance significativo en el campo de la neurociencia. Su capacidad para proporcionar una evaluación detallada de la salud cerebral, detectar cambios sutiles a lo largo del tiempo, y guiar intervenciones tempranas tiene el potencial de transformar el manejo de diversas patologías neurológicas. Con un mayor desarrollo e integración, *Brain Age* podría convertirse en una herramienta esencial para personalizar tratamientos, mejorar los resultados clínicos y, en última instancia, avanzar en nuestro entendimiento del cerebro humano y su relación con el envejecimiento y la enfermedad.

2.2. Patologías: Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que se clasifica comúnmente como un trastorno psicótico debido a la presencia de síntomas como delirios y alucinaciones. Sin embargo, esta concepción es incompleta, ya que la esquizofrenia es, en realidad, un trastorno del desarrollo que afecta múltiples funciones cerebrales, incluyendo, pero no limitándose, a la psicosis [25].

En muchos casos, la enfermedad se manifiesta inicialmente con la aparición abrupta de un episodio de síntomas psicóticos, conocido como primer episodio psicótico (FEP, por sus siglas en inglés). Un porcentaje significativo de estos casos progresa hacia un diagnóstico de esquizofrenia, mientras que en otros, este episodio representa el único episodio psicótico en la vida del paciente. Por ello, el primer episodio psicótico constituye un punto de inflexión crucial para la detección y diagnóstico de la esquizofrenia [6].

Los síntomas de la esquizofrenia son muy diversos y variados, pero la Sociedad española de Psiquiatría lo resume en 3 dimensiones:

- Psicosis: incluye delirios y alucinaciones.
- Desorganización: se refiere a pensamientos desordenados o comportamientos caóticos.
- Afecto inapropiado y negativo: abarca la escasez de habla, una disminución de la expresión emocional, falta de interés e indiferencia social [37].

En los pacientes con esquizofrenia, se puede ver un gran deterioro cognitivo, antes incluso del primer episodio psicótico, donde se ven especialmente afectados la memoria, la atención y la función ejecutiva. No obstante, la esquizofrenia no es una enfermedad exclusivamente cerebral, ya que también afecta el metabolismo y se ha visto una asociación entre la enfermedad y una formación anormal de los órganos durante la gestación [39].

La esquizofrenia tiene una etiología compleja y multifactorial, por lo que no se puede atribuir a una única explicación. Sin embargo, se han identificado alteraciones en varios neurotransmisores. La dopamina ha sido históricamente el neurotransmisor más asociado con la esquizofrenia, respaldado por el éxito de los antipsicóticos elaborados a partir de la dopamina. No obstante, se ha visto que hay otros neurotransmisores que se ven afectados y que tienen relación con la de la enfermedad, como los adrenérgicos, muscarínicos y serotoninérgicos. La importancia de la dopamina en la investigación sobre la esquizofrenia puede deberse a que fue uno de los primeros sistemas terapéuticos disponibles, lo que ha influido en el enfoque de los tratamientos durante décadas [25].

Además de esto, existen varios factores de riesgo relacionados con la esquizofrenia:

- Complicaciones perinatales y obstétricas
- Factores genéticos
- Factores ambientales desencadenantes como: uso de drogas, nivel de urbanización, pertenencia a una minoría, trauma precoz y daños neurológicos prenatales o en los primeros meses de vida.

Es de especial interés el estudio de los cambios neuroanatómicos, ya que permiten discernir entre un individuo sano y uno patológico. Hay varias regiones cerebrales que se ven afectadas en la esquizofrenia, y es por ello que la neuroimagen ha sido fundamental para avanzar en la comprensión de las bases neuroanatómicas de esta enfermedad. Ya en 1976 se descubrió que hay relación entre el tamaño de los ventrículos laterales y la esquizofrenia gracias al uso pionero de un equipo de TC [23].

Algunas alteraciones anatómicas que suelen ser muy representativas son un aumento del tamaño de los ventrículos laterales y una disminución del volumen general, especialmente de la amígdala, el hipocampo y el parahipocampo [47]. Por lo general, las alteraciones en la sustancia gris suelen ser mayores que aquellas en la sustancia blanca.

Las alteraciones neuroanatómicas mencionadas en [39] son:

- Reducción del volumen cerebral total.
- Aumento del volumen ventricular, especialmente de los ventrículos laterales, y, en algunos estudios, del tercer ventrículo.
- Lóbulo frontal.
 - Reducción de la sustancia gris en el lóbulo frontal en su totalidad.
 - Regiones del córtex prefrontal: algunos estudios encontraron reducciones del volumen en regiones como el córtex prefrontal dorsolateral (CPF DL), el córtex prefrontal dorsomedial (CPF DM) o el córtex orbitofrontal (COF), aunque este último solo en mujeres.
- Lóbulo temporal.
 - Algunos estudios han hallado una reducción del lóbulo temporal en la sustancia gris.
 - Giro temporal superior.
 - Regiones temporomediales: un estudio encontró una reducción de la sustancia gris en el hipocampo, y otra investigación demostró alteraciones en el volumen de la amígdala.

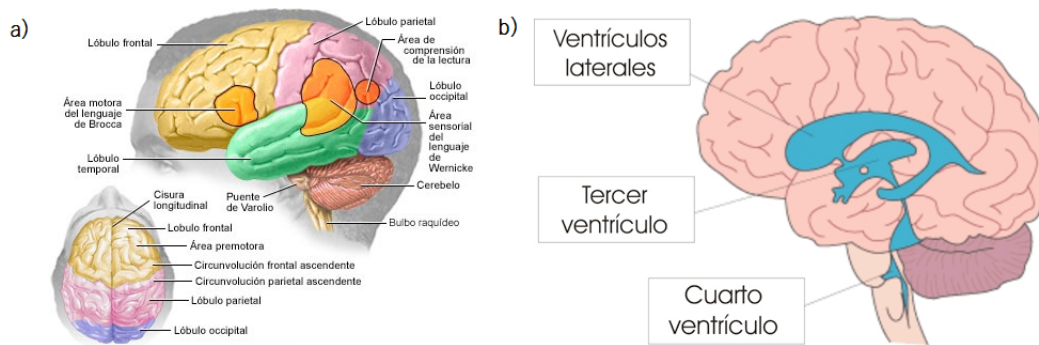


Figura 2.8: Lóbulos y áreas del lenguaje (a) y ventrículos cerebrales (b) [39].

- Reducción del volumen de los ganglios basales: especialmente en el núcleo estriado, núcleo caudado y el putámen.
- Reducción del vermis cerebeloso.
- Reducción del volumen del mesencéfalo.

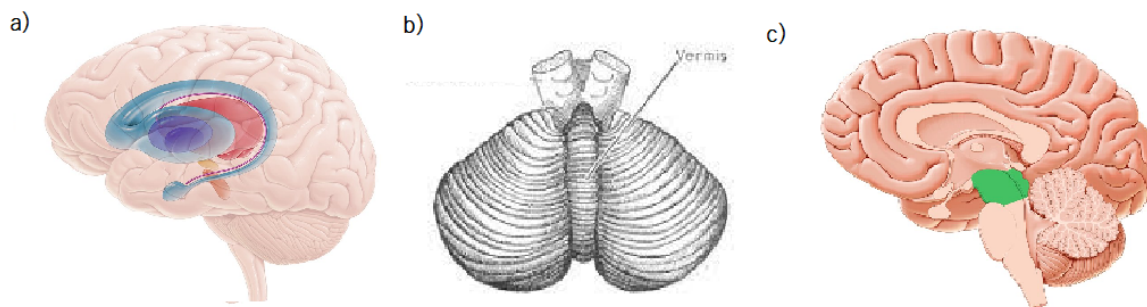


Figura 2.9: Ganglios basales (a), vermis cerebeloso (b) y mesencéfalo (c). Figuras obtenidas de Kenhub Ganglios basales, Neutocirugía contemporánea y Kenhub Mesencéfalo, respectivamente.

2.2.1. *Brain Age* en esquizofrenia

Numerosos estudios han reportado cambios en los mecanismos del envejecimiento en pacientes con esquizofrenia, como inflamación, citotoxicidad o elevaciones en los niveles de estrés oxidativo, aunque aun se desconocen las causas de está aceleración en el envejecimiento. El biomarcador *Brain Age* no es una excepción, y se han visto alteraciones en el BAG en sujetos con esta patología.

El consorcio ENIGMA Schizofrenia estudió esta alteración en un metaanálisis convalidado por 26 grupos internacionales [11]. En este, el *Brain Age* fue calculado mediante medidas anatómicas cerebrales obtenidas de imágenes de resonancia ponderadas en T1. Se observó, una vez ajustado el modelo en edad, sexo y origen de la resonancia, un aumento en el BAG de 3.55 años en el grupo patológico frente al grupo control, sugiriendo un envejecimiento acelerado. Esta alteración se ha visto en otros tantos estudios, aunque el tamaño de la diferencia entre grupos es variable en cada estudio. En el estudio se vio que la edad predicha no se ve afectada por características clínicas como la edad del inicio de la enfermedad, la duración de ésta, la severidad de los síntomas o el tratamiento.

El hecho de que la edad cerebral predicha no se vea influenciada por el inicio de la enfermedad es consistente con la evidencia de que el déficit cognitivo puede estar presente incluso antes de la manifestación clínica de la esquizofrenia. Sin embargo, estudios longitudinales han demostrado que el envejecimiento cerebral se acelera tras el inicio de la enfermedad, lo que subraya la importancia de estudiar su evolución a lo largo del tiempo [34]. En otros estudios, se ha comprobado que el BAG no se ve afectado en el caso de individuos que han sufrido un primer episodio psicótico (FEP), por lo que aún no está claro cuándo empieza a presentarse alteraciones en pacientes con esquizofrenia o en aquellos con riesgo de desarrollarla [38].

El incremento del BAG en la esquizofrenia es más pronunciado que el observado en otras patologías, como el trastorno depresivo mayor o el trastorno bipolar. Este hallazgo es consistente con los informes previos de consorcios de ENIGMA, que han demostrado una mayor alteración en el volumen de la sustancia gris en la esquizofrenia en comparación con el trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar. Por esta razón, en el presente estudio se ha decidido enfocar la investigación en la esquizofrenia, con el objetivo de analizar su impacto en el BAG [11].

2.3. Deep Learning

En la actualidad, se aborda con frecuencia el tema de la inteligencia artificial, siendo un tópico recurrente en los medios de comunicación y presente en la conversación generalizada. Este creciente interés se debe a su capacidad para imitar el pensamiento humano, abarcando desde el reconocimiento de rostros hasta la generación de imágenes y texto. No obstante, esta capacidad avanzada no surgió de manera repentina; en sus inicios, la inteligencia artificial se limitaba a seguir un conjunto de normas en entornos específicos y delimitados.

Uno de los ejemplos más notorios en los primeros tiempos fue cuando la computadora Deep Blue ganó al campeón mundial de ajedrez en 1997. Este tipo de tareas, regidas por normas y que resultan complejas para un ser humano, son relativamente sencillas de implementar en un ordenador. Sin embargo, las tareas más intuitivas, que los seres humanos realizan con facilidad, resultan difíciles de resolver para una máquina, ya que es difícil formalizar conceptos tan abstractos.

A medida que la inteligencia artificial avanzaba, se identificó la necesidad de que los sistemas pudieran manejar no solo tareas estructuradas, sino también aquellas que requieren un entendimiento más profundo. El *Machine Learning* (ML) surgió como una solución inicial, permitiendo a los modelos aprender y abstraer conocimientos a partir de experiencias pasadas. A pesar de su efectividad para reconocer patrones en grandes volúmenes de información, el ML tradicional tiene limitaciones significativas en términos de comprensión de conceptos abstractos y complejos.

Para superar estas restricciones, se desarrolló el *Deep Learning* (DL), una técnica avanzada dentro del ML. El *Deep Learning* se distingue por su capacidad para construir jerarquías de conceptos y abstraer información a niveles más profundos. Esto se logra mediante redes neuronales profundas que imitan de manera más sofisticada el procesamiento cognitivo humano, permitiendo a las máquinas no solo identificar patrones, sino también entender y generar conceptos complejos de manera autónoma [18].

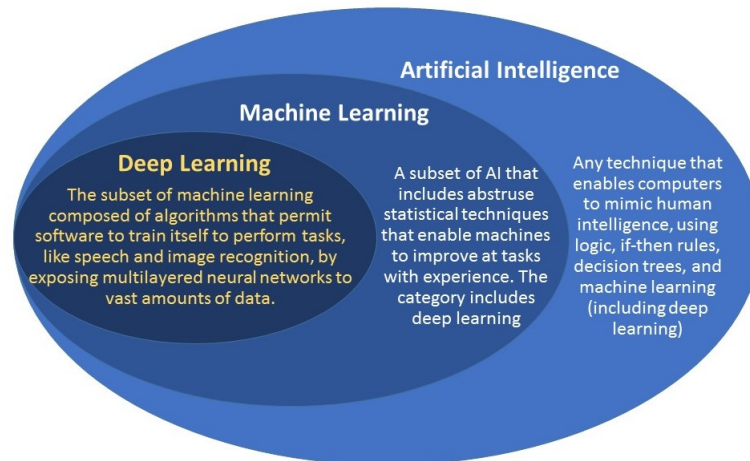


Figura 2.10: Diferencias entre inteligencia artificial, *Machine Learning* y *Deep Learning* [32].

El DL se compone principalmente de las redes neuronales artificiales. Aunque hay muchas maneras de definirlos, se podrían definir como “un procesador distribuido masivamente en paralelo compuesto por unidades de procesamiento simples que tiene una propensión natural para el almacenamiento de conocimientos experienciales y ponerlos a disposición para su uso” [20].

El inicio de las redes neuronales se remonta a 1943, cuando Walter Pitts y Warren McCulloch trataron replicar el comportamiento del cerebro humano. Esta red inicial constaba de un multiplicador, seguido de un sumador y una función no lineal, con unos pesos ajustables manualmente y una salida categórica. Posteriormente, en los años 50, Rosenblatt propuso la idea del perceptrón, un algoritmo de entrenamiento supervisado que aprendía los pesos y el umbral a partir de los datos con una tasa de aprendizaje α . Ya en 1960, Windrow y Hoff introdujeron el modelo ADALINE (Adaptive Linear Neuron), un método que evaluaba los gradientes mediante una función de error, al contrario que el perceptrón inicial. Este modelo empleaba un algoritmo de gradiente descendente para actualizar los pesos en la dirección opuesta al gradiente del error con el objetivo de minimizarlo.

Sin embargo, estos modelos presentaban una limitación: solo podían delimitar fronteras lineales, siendo incapaces de resolver el problema XOR (descrito en la figura 2.11), dado que no era linealmente separable. Aunque este problema podía ser solucionado añadiendo capas ocultas intermedias, conocidas como perceptrones multicapa (Multilayer Perceptron), no fue sino hasta 1982, con la introducción del modelo de *backpropagation*, que se superaron las limitaciones del perceptrón [4].

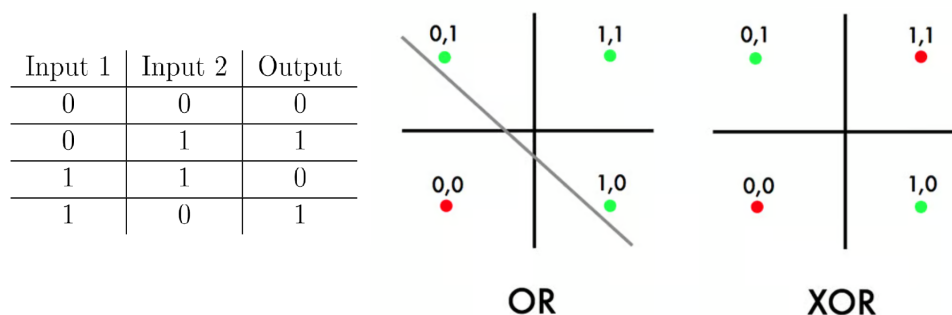


Figura 2.11: Problema XOR. Si la entrada es 0 y 1, la salida es 1. Si la entrada es ambos 0 o ambos 1, la salida es 0. Como se ilustra en la imagen, no es posible separarlo linealmente [45].

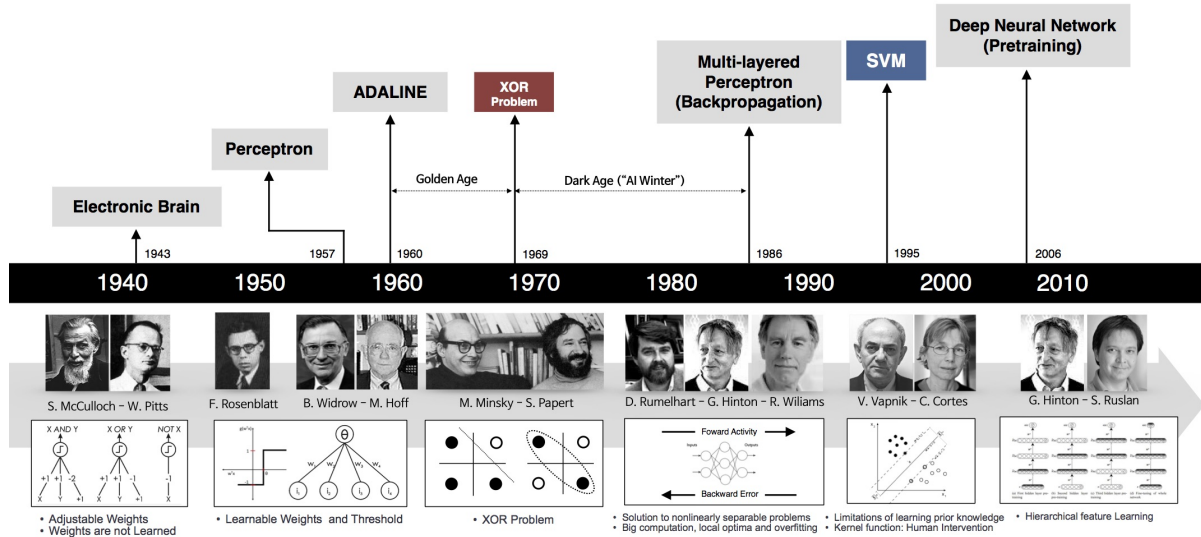


Figura 2.12: Principales hitos en el desarrollo de *Deep Learning*. Figura obtenida de BeamLab.

2.3.1. Conceptos básicos

2.3.1.1. Tipos de tareas

En *Machine Learning* u otros tipos de análisis se pueden distinguir tres principales grupos de tareas: clasificación, regresión y agrupamiento:

- En los problemas de clasificación, las instancias se asignan a conjuntos predefinidos con anterioridad. En estos casos, se conocen las etiquetas de clase de un subconjunto, que se utilizará para el entrenamiento.
- En regresión, los modelos predicen valores numéricos continuos en lugar de etiquetas de clase discretas. En este tipo de problemas, se conoce un subconjunto de estos valores numéricos que suelen seguir una función objetivo, generalmente desconocida. Es el tipo de tarea representada en este trabajo.
- En los problemas de agrupamiento, o *clustering*, se dividen las instancias en grupos (o *clusters*) basándose en la similitud entre las instancias. En estos casos, a diferencia de las tareas de clasificación o regresión, no se conocen las etiquetas [4].

2.3.1.2. Métricas de rendimiento

Las métricas de rendimiento son una herramienta que sirven para evaluar los resultados de diferentes procesos de minería de datos. Existen una gran variedad, y escoger cuáles utilizar depende del tipo de problema. Los problemas de clasificación utilizan las matrices de confusión con sus parámetros: el verdadero positivo, el verdadero negativo, el falso positivo y el falso negativo. También se suelen aportar otras métricas derivadas de estos parámetros, como la exactitud o la precisión, además de gráficas como la curva ROC.

En este documento, son de especial interés las métricas de rendimiento para problemas de regresión. Estas son:

- *Mean Absolute Error* (MAE): es la suma promediada de todos los residuos, donde y_i son los valores reales y \hat{y}_i los valores predichos para n muestras.

$$\text{MAE} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i - \hat{y}_i| \quad (2.1)$$

- *Mean Square Error* (MSE): penaliza en mayor medida a los residuos grandes.

$$\text{MSE} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (2.2)$$

- *Root Mean Square Error* (RMSE): es como el MSE pero en la misma escala que los datos originales.

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2} \quad (2.3)$$

- Índice de correlación de Pearson (corr): mide la relación lineal entre dos variables. Da un valor entre -1 y +1, donde -1 indica una relación inversamente proporcional, 0 indica relación nula y +1 indica relación directamente proporcional. En ella, x_i , y_i son los valores reales y \bar{x} , \bar{y} las medias de ambas variables.

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (2.4)$$

- Coeficiente de determinación o correlación (R^2): es la proporción de la varianza total de la variable dependiente explicada por el modelo de regresión. Da un valor entre 0 y 1, donde un valor más cercano a 1 implica que el modelo explica una mayor proporción de la varianza.

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (2.5)$$

2.3.2. Redes neuronales

La unidad básica del cerebro es la neurona. Estas neuronas se conectan entre ellas a través de las dendritas, donde viajan impulsos nerviosos. Si el sumatorio de estos impulsos supera un umbral, la neurona transmite la señal. En sus comienzos, las redes neuronales artificiales intentaban emular el funcionamiento de las neuronas del cerebro; sin embargo, con el tiempo, este enfoque ha sido gradualmente abandonado.

En el caso de las redes neuronales artificiales, a cada neurona le llegan unas entradas, ya sean otras neuronas o los propios datos, ponderadas por los pesos asociados (los *weights*). Se suman las entradas multiplicadas por sus *weights* y un valor, el llamado *bias*, para luego aplicar la función de activación. La salida servirá como entrada para otras neuronas o como salida de la red.

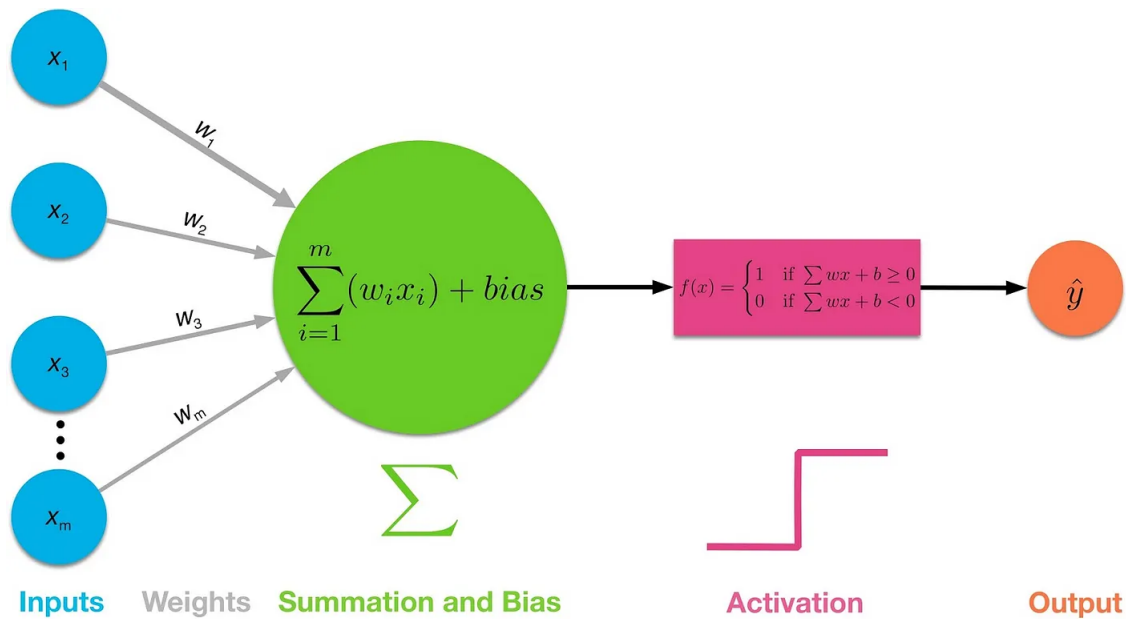


Figura 2.13: Arquitectura básica de una red neuronal. Cada entrada x está ponderada por un peso w . En la neurona, se suman las entradas ponderadas junto con el $bias$. Después, se aplica la función de activación y se obtiene un valor, y [24].

Por lo tanto, la función de una neurona vendría definida como:

$$y = f(w \cdot x - b) \quad (2.6)$$

donde f es la función de activación de la neurona, w son los pesos, b es el bias y x los valores de entrada.

Estas ya mencionadas funciones de activación se encargan de definir la salida de cada neurona. Aportan la no-linealidad a la red, ya que, hasta entonces, todas las operaciones con los *weights* y *bias* eran lineales, por lo que permiten a los modelos aprender mapeos más complejos. Hay una gran variedad de funciones de activación, como la función escalón, la lineal, la sigmoide o la ReLU (*Rectified Linear Unit*) y sus variantes.

2.3.3. Entrenamiento de la red

El entrenamiento de la red se basa en el ajuste iterativo de los parámetros *weights* y *bias*. Para ello, primero hay que calcular el error del resultado obtenido, lo cual se realiza mediante la función de coste, también conocida como función de pérdida. Existen diversas opciones para medir la discrepancia entre el resultado obtenido y el deseado, como MSE o RMSE. Sin embargo, en problemas de clasificación, una de las métricas más empleadas es la entropía cruzada, ya que permite evaluar la distancia entre dos vectores de probabilidad.

Una vez que hemos cuantificado el error, hay que modificar los *weights* y *bias* para reducirlo. Se busca minimizar esta función de coste mediante el descenso del gradiente y actualizar los parámetros en base a ello:

$$W^{(i+1)} = W^i - \mu \cdot \frac{dL}{dW} \quad (2.7)$$

$$b^{(i+1)} = b^i - \mu \cdot \frac{dL}{dW} \quad (2.8)$$

donde W son los *weights* de la iteración i , b son los *bias*, ν es la tasa de aprendizaje y L es la función de pérdidas seleccionada.

Sin embargo, este algoritmo no se puede aplicar en las redes multicapa, ya que no conocemos el resultado deseado de las neuronas en las capas ocultas. Cuando se cuantifica el error, es necesario saber qué parte pertenece a cada una de las neuronas de las capas ocultas. Una forma de hacerlo es mediante el método de *backpropagation*, que se basa en dos etapas:

1. Propagación hacia delante (*feedforward*): se introduce una instancia en el entrenamiento y se obtiene la salida de la red.
2. Propagación hacia atrás (*backpropagation*): calcular el error cometido en cada neurona de salida y propagar hacia atrás esa “dirección” deseada en proporción al error.

2.3.4. Ajuste de hiperparámetros: optimización

Una vez ya se tiene una red funcional, es necesario optimizarla mediante el ajuste de hiperparámetros para mejorar los resultados. Hablamos de ajustar “hiperparámetros” y no “parámetros” ya que los primeros son aquellos que podemos cambiar, como el número de épocas o el *learning rate*, y los segundos son aquellos que no podemos modificar directamente, como los *weights* o *bias*. Encontrar los hiperparámetros óptimos es difícil, y en muchas ocasiones se recurre al uso de técnicas de búsqueda como el *grid search* o el *random search*; en otras, se parte de una arquitectura que haya dado buenos resultados en un problema semejante y se prueban variantes de esta.

La optimización tiene tres objetivos principales, y cada técnica se centra en uno o varios:

- Mejorar el rendimiento.
- Mejorar la velocidad de aprendizaje.
- Evitar el *overfitting* (sobreentrenamiento).

Además de esos objetivos, también se busca evitar ciertos problemas como el desvanecimiento del gradiente, uno de los más recurrentes. Este problema surge porque las neuronas se saturan, dando salidas en los límites, lo cual dificulta el aprendizaje. Algunas maneras de evitarlo se mencionan a continuación, como inicializar los parámetros, escoger bien la función de activación, normalización y/o estandarización de las entradas, o hacer *batch normalization*.

Mejorar el rendimiento

- Arquitectura de la red: número de capas, interconexiones, número de neuronas por capa, método de inicialización de los pesos, y tipo de función de activación. Por lo general, la arquitectura de la red adopta una forma de “embudo”, con un menor número de neuronas en las capas más profundas. Es común utilizar la función de activación ReLU en las capas ocultas, mientras que en la capa de salida se emplea *softmax* para la clasificación de clases mutuamente excluyentes, la función logística para clases no excluyentes o binarias, y funciones lineales en problemas de regresión.

- *Epochs* (épocas), *steps* y *batches*: las épocas son el número de veces que se pasa a la red el conjunto de entrenamiento entero, pero este conjunto se puede dividir en *batches*, y tendremos que realizar un número de *steps* para pasar todos los *batches* en cada época. Si, por ejemplo, tenemos 1000 datos y queremos dividirlo en 200 *batches*, tendremos que realizar 50 *steps* para completar una época.
- Algoritmos de entrenamiento (optimizadores): ya hemos mencionado el descenso del gradiente, pero hay otras alternativas y variantes. Algunos algoritmos de los más mencionados son *Stochastic Gradient Descent* (SGD), RMSProp, AdaGrad, Adam o AdamW [13]. Adam, un algoritmo de optimización adaptativo, es uno de los más utilizados por ofrecer buenos resultados sin requerir una optimización exhaustiva [50]. Sin embargo, actualmente hay una preferencia por el algoritmo SGD debido a la baja capacidad de generalización del método Adam [4]. Por otro lado, AdamW es una versión mejorada de Adam que mejora la generalización [51].

Mejorar la velocidad de aprendizaje

Algunos de los métodos para conseguir un entrenamiento que requiera menos tiempo:

- Inicializar los parámetros con valores aleatorios de diferentes distribuciones. Se recomienda realizar siempre este paso. [4].
- Funciones de coste que no saturan a la red, como *cross entropy*.
- Tasa de aprendizaje (*learning rate*, μ): se puede definir como el tamaño del “paso” en el ajuste de los parámetros. Un valor muy pequeño causa un entrenamiento lento, pero uno muy alto puede resultar inestable.

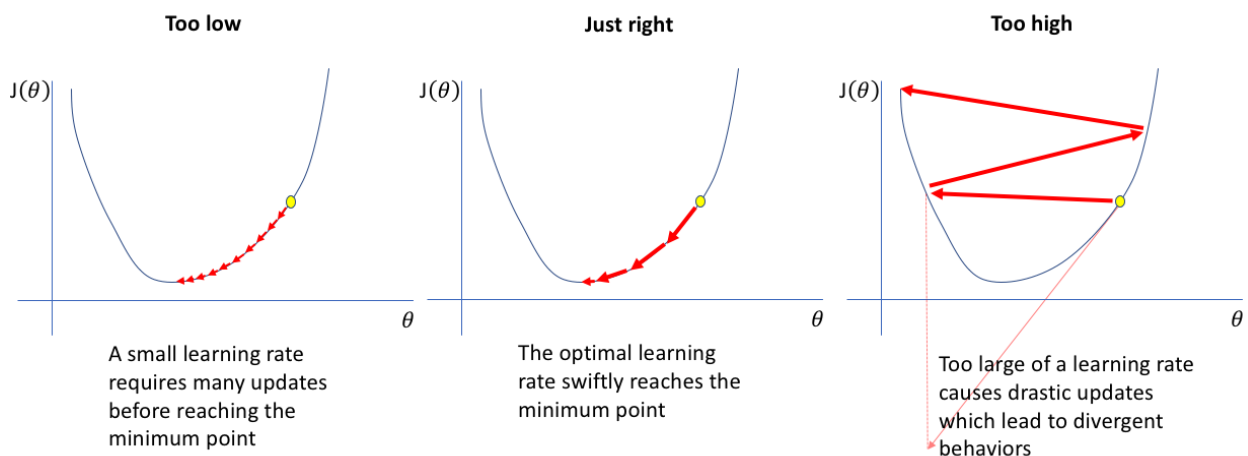


Figura 2.14: Efectos del tamaño del *learning rate* en el rendimiento. Figura obtenida de Jeremy Jordan: Setting the learning rate of your neural network.

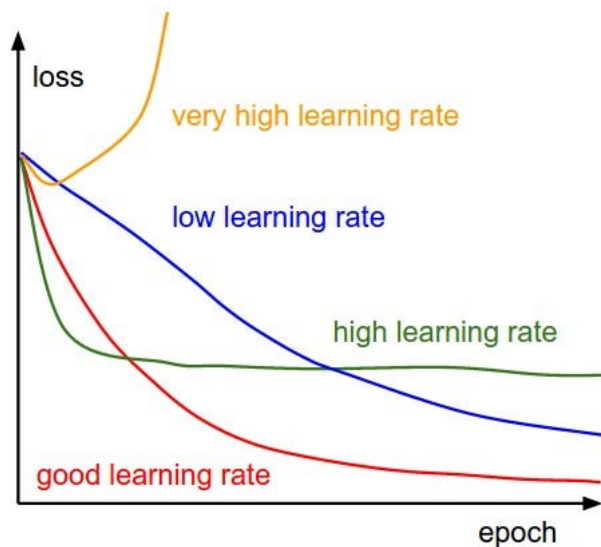


Figura 2.15: Efectos del tamaño del *learning rate* en la evolución del entrenamiento. Figura obtenida de Medium: Understanding Learning Rate.

Evitar el *overfitting*

El *overfitting* ocurre cuando hay una gran diferencia entre el rendimiento en los datos de entrenamiento y datos que el modelo no ha visto previamente. Esta diferencia se suele llamar *generalization gap* o *generalization error*.

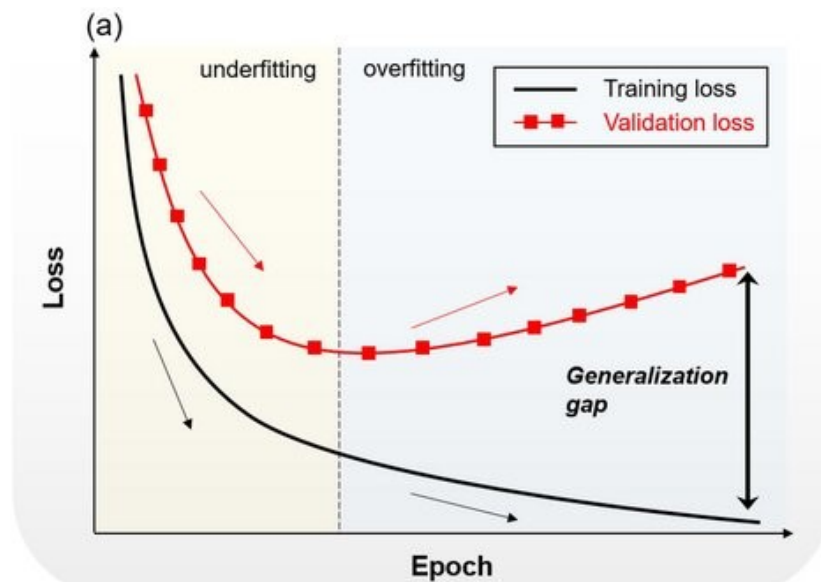


Figura 2.16: Ejemplo visual de *overfitting* y el *generalization gap* [52].

El *overfitting* se debe al sobreajuste de los parámetros. La red aprende de memoria el conjunto de entrenamiento, impidiendo que sea capaz de generalizar y extrapolar. También puede ocurrir *underfitting*, donde la red no es capaz de aprender la relación entre la entrada y la salida por un entrenamiento insuficiente.

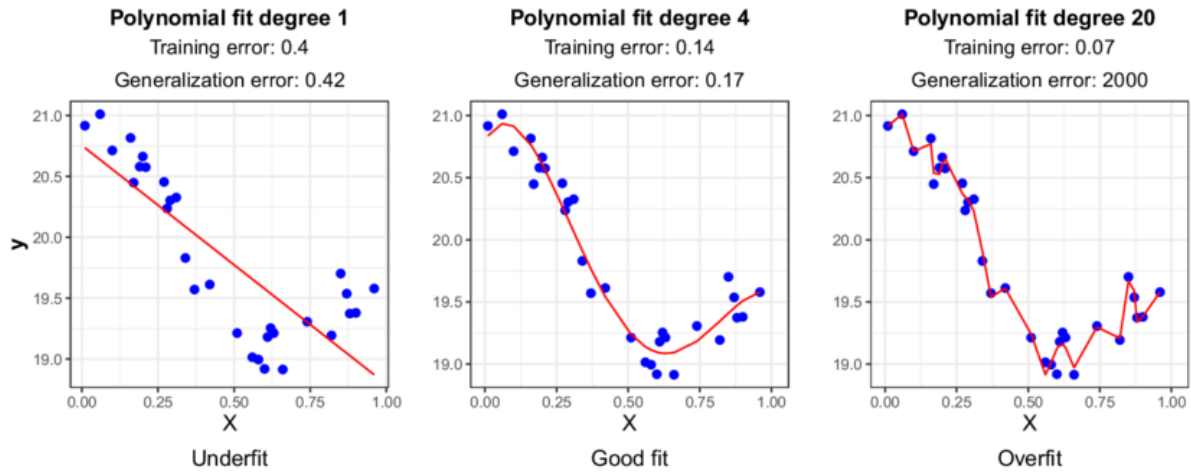


Figura 2.17: Casos de problemas de regresión donde hay *underfitting*, un buen ajuste y *overfitting* [1].

Para evitar el *overfitting*, se aplican técnicas de regularización como:

- Regularización L1 y L2: se añade un término a la función de coste, los propios pesos. Esto impone restricciones en el tamaño de los pesos, ya que se busca la minimización de la función de coste. La regularización L1 es más restrictiva, ya que L2 es con los cuadrados.

$$\mathcal{L}(\mathbf{W}) = \mathcal{L}_0(\mathbf{W}) + \frac{\lambda}{2n} \sum_{i=1}^n w_i^2 \quad (2.9)$$

$$\mathcal{L}(\mathbf{W}) = \mathcal{L}_0(\mathbf{W}) + \frac{\lambda}{2n} \sum_{i=1}^n w_i^2 \quad (2.10)$$

- *Early stopping*: se para el entrenamiento en el momento en el que el error del conjunto de entrenamiento alcanza un valor o no mejora durante un número de épocas.
- *Dropout*: se establece un porcentaje de neuronas que serán “apagadas” (ignoradas) aleatoriamente en cada época. Es una técnica ampliamente recomendada y comúnmente utilizada [46], [18].
- *Data augmentation*: se generan nuevos datos artificiales a partir de los existentes.
- *Batch Normalization*: centra y normaliza los datos con la media y desviación de cada batch. Además de actuar como técnica de regularización, permite usar tasas de aprendizaje mayores y consigue una convergencia más rápidamente.

Un resumen de las técnicas de optimización lo encontramos en la tabla 2.2, obtenida de [4].

Técnicas	Rendimiento	Velocidad aprendizaje	<i>Overfitting</i>
Arquitecturas de la red	X	X	X
Épocas, <i>steps</i> y <i>batches</i>		X	
Función de activación	X		
Algoritmos de entrenamiento	X	X	
Inicialización de los parámetros		X	
Tasa de aprendizaje	X	X	
Función de coste		X	
Regularización L1 y L2			X
<i>Early stopping</i>			X
<i>Dropout</i>			X
<i>Data augmentation</i>	X		X
<i>Batch Normalization</i>	X	X	X

Tabla 2.2: Uso de las técnicas de optimización [4].

2.3.5. Redes convolucionales

Las redes neuronales convolucionales (CNN) son un subtipo de red neuronales que se especializan en procesar datos que tienen una tipología tipo “cuadrícula”, almacenada en *arrays* o vectores. Estas datos pueden 1D como series temporales; 2D como imágenes o espectrogramas de audio; o 3D como vídeos o imágenes volumétricas [27].

El nombre de este tipo de redes lo reciben aquellas que tengan una operación de convolución en alguna de sus capas. La convolución es una operación entre dos funciones de valores reales donde una modifica a la otra. La convolución, normalmente representada por un asterisco, se expresa de la siguiente manera:

$$s(t) = (x * w)(t) = \int x(a)w(t - a) da \quad (2.11)$$

En la mayoría de los casos, nos interesará discretizar la función debido al funcionamiento de los ordenadores:

$$s[n] = (n * w)[n] = \sum_{a=-\infty}^{\infty} x[n]w[n - a] \quad (2.12)$$

Se puede ver como una multiplicación de matrices, donde la primera matriz, x , se denomina la entrada y la segunda, w , se llama *kernel*. Estos suelen ser matrices multidimensionales, llamadas tensores. En caso de que tuviésemos una entrada bidimensional, el kernel también tiene que ser bidimensional, y la convolución sería:

$$S(i, j) = (I * K)[i, j] = \sum_m \sum_n I[m, n]K[i - m, j - n] \quad (2.13)$$

siendo conmutativa:

$$S(i, j) = (K * I)[i, j] = \sum_m \sum_n I[i - m, j - n]K[m, n] \quad (2.14)$$

En el caso de las redes neuronales, muchas veces se utiliza la función *cross-correlation*, muy parecida a la de convolución [18]. En la mayoría de los casos, no se hace distinción entre las operaciones y ambas se llaman convolución:

$$S(i, j) = (I * K)[i, j] = \sum_m \sum_n I[m, n]K[i + m, j + n] \quad (2.15)$$

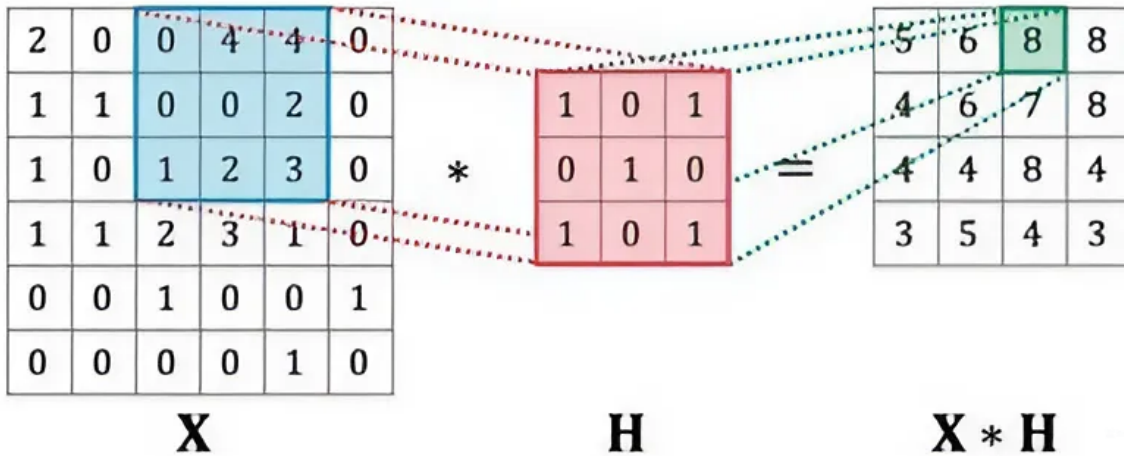


Figura 2.18: *Cross-correlation* en una red CNN. El kernel multiplica los datos de entrada elemento a elemento y se va desplazando (a) [7].

El paso de la función *cross-correlation*, se puede ajustar a un valor determinado. Este “paso” también se denomina *stride*. Si definimos un *stride* de 2, significa que en vez de hacer convoluciones en los elementos consecutivos, se aplicará un salto de 2 tanto vertical como horizontalmente (b) [4].

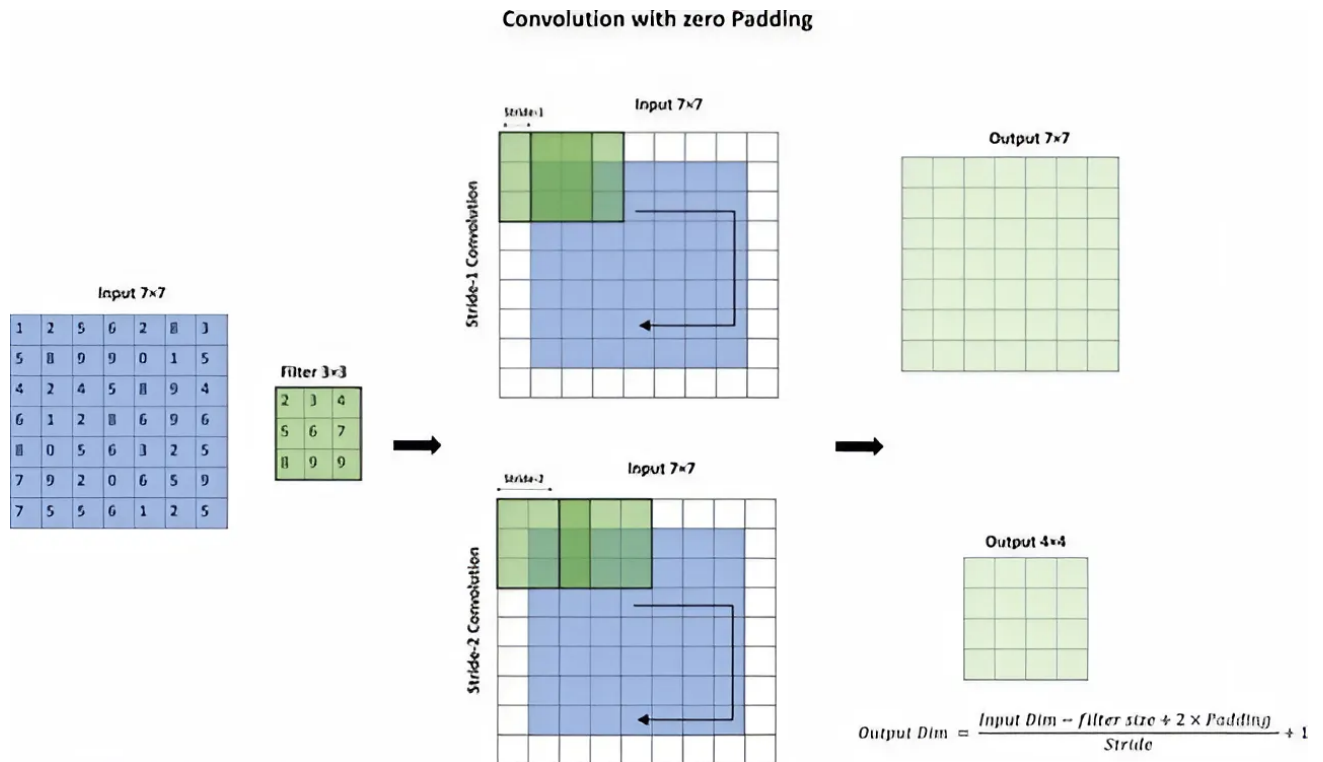


Figura 2.19: Ejemplo de *stride* de valor 1 (arriba) y valor 2 (abajo). Se muestra la fórmula para calcular el tamaño de salida en caso de aplicar *padding* y *stride* en una convolución [26].

El algoritmo aprende los pesos del kernel aplicando la convolución sobre la entrada. Esto aporta varias ventajas, ya que permite mantener la información espacial inherente en algunos datos. Adicionalmente, cada capa requiere menos parámetros, ya que los kernels son más pequeños que los datos y se comparten los parámetros para todas las posiciones [18].

Debido al funcionamiento inherente de la convolución, obtenemos salidas con una dimensión reducida. Si queremos mantener las dimensiones de entradas, se utiliza el *padding*, que es añadir elementos en los bordes. Uno de los más conocidos es el *zero padding*, que es añadir ceros [4].

Otra capa importante aparte de la convolución son las capas de *pooling*. Estas capas de *pooling*, o de agrupamiento, realizan una operación en la que se escoge un solo elemento de un conjunto de elementos adyacentes, es decir, realizan un resumen estadístico de los elementos adyacentes.

La forma de escoger el elemento y el tamaño del conjunto se pueden definir. Por ejemplo, en *max pooling* se escoge el elemento de mayor valor, y si definimos que el pooling sea de 2x2, se escogerá entre los elementos adyacentes de una submatriz de tamaño 2x2 (de cada 4 elementos, nos quedamos con 1). Esto hace que reduzcamos la dimensionalidad de la salida, mejorando el rendimiento computacional. Otra ventaja de gran importancia es que el *pooling* ayuda a que la red sea invariante a la translación de las regiones en los datos de entrada, haciendo que sea capaz de, por ejemplo, detectar una cara sin importar si está más arriba o abajo, más a la derecha o a la izquierda [18].

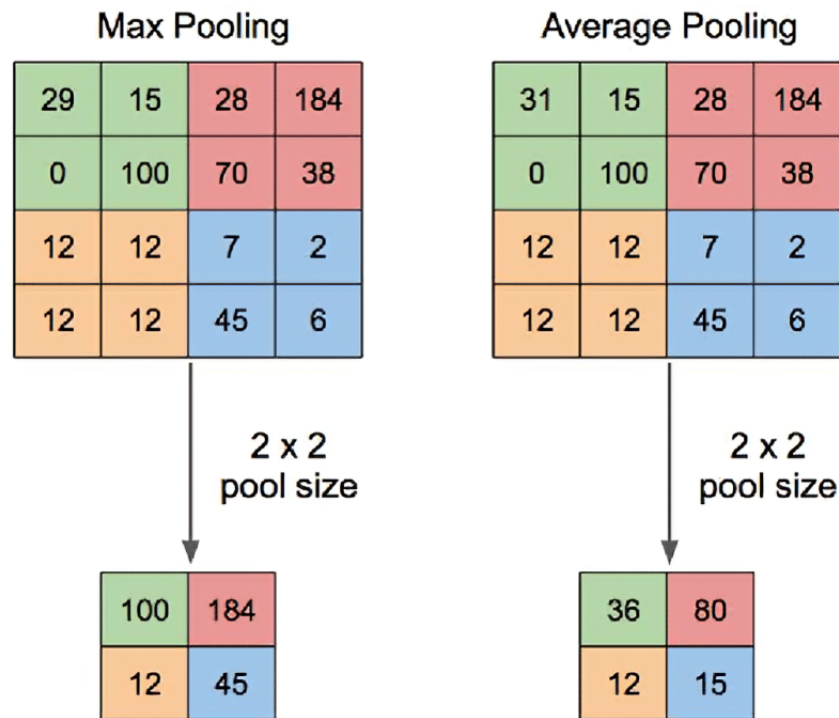


Figura 2.20: Operación de *pooling*. En el caso de *max pooling* se escoge el elemento de mayor valor; en el caso de *average pooling*, se calcula el valor medio [49].

2.4. Explainability

La capacidad de entender los principios subyacentes en los resultados de un modelo es de gran relevancia en ciertos campos. Un área particularmente sensible es la salud, donde la comprensión del modelo es indispensable. Los modelos de *Deep Learning* aún no han sido ampliamente adoptados debido, en parte, a su naturaleza opaca. Por ello, la implementación de métodos explicativos es esencial en estos casos [5], [41].

De esta necesidad surgen los conceptos *explainability* e *interpretability*. La *explainability* es la capacidad de identificar el conjunto de características que contribuyen a la salida de un modelo, mientras que la *interpretability* es la capacidad de comprensión de cómo el modelo ha llegado a una conclusión.

La taxonomía de la clasificación de los métodos de *explainability* se resume en cuatro criterios [41]:

- Modelos específicos o agnósticos
 - Modelos específicos: se basa en los parámetros de modelos individuales.
 - Modelos agnósticos: no tienen acceso directo a los parámetros internos del modelo.
- Métodos locales o globales
 - Métodos locales: explican el motivo de una salida en específico.
 - Métodos globales: explica el comportamiento del modelo en general.

- Pre-modelo, en-modelo, post-modelo
 - Pre-modelo: se aplica antes de hacer el modelo y no dependen de su arquitectura.
 - En-modelo: están integrados en el propio modelo.
 - Post-modelo: se aplican después de hacer el modelo.
- Métodos subrogados o de visualización
 - Métodos subrogados: se utiliza un modelo aproximado que es más fácil de entender.
 - Método de visualización: no usa otros modelos pero se usan herramientas visuales para su comprensión, como mapas de activación.

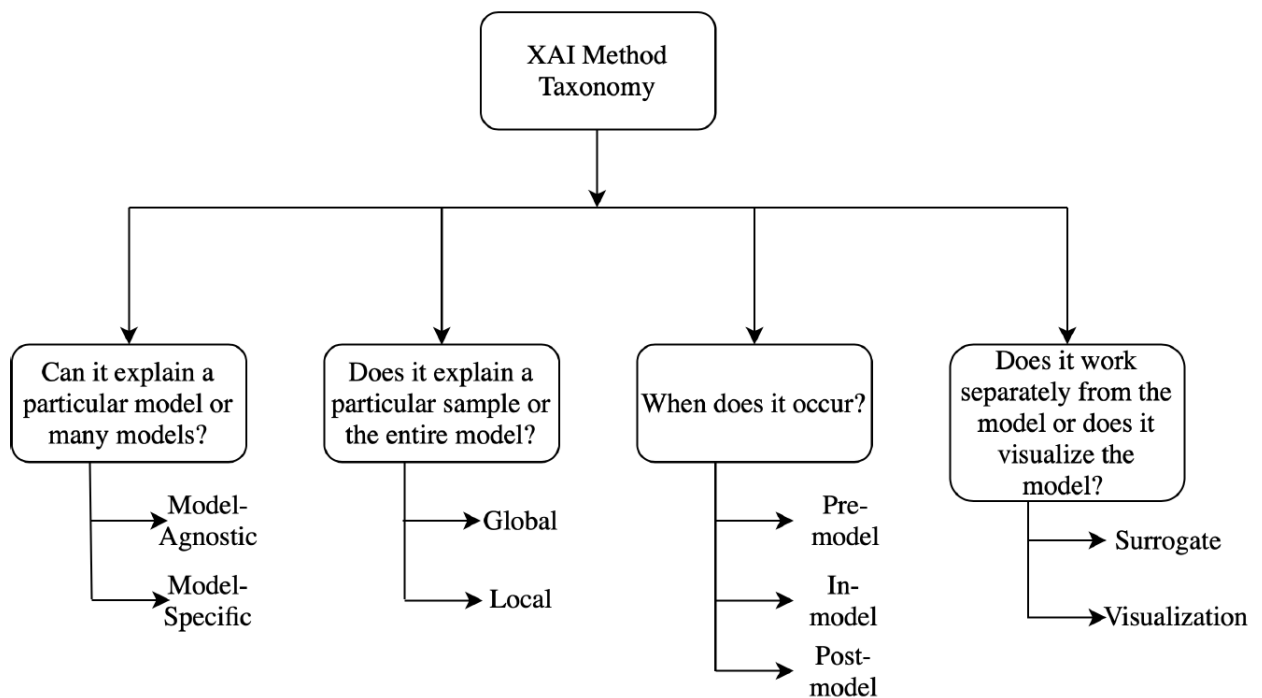


Figura 2.21: Taxonomía de los métodos de *explainability* [41]

En el ámbito de la imagen médica, los métodos más empleados son aquellos basados en atributos. Sus ventajas radican en la facilidad de implementación, facilitada por la amplia variedad de herramientas disponibles, así como en la ausencia de necesidad de modificar la arquitectura para su aplicación. De este modo, los investigadores pueden enfocarse en la optimización del modelo y, posteriormente, emplear estos métodos listos para su uso. Estos métodos se pueden basar en dos aspectos:

- Basados en la oclusión: consisten en retirar, ocultar o modificar ciertas características para luego procesarlas (*forward pass*) a través del modelo y observar la diferencia con respecto a la salida original. Las características que más alteran la salida se consideran las más importantes. Su principal ventaja radica en la capacidad de definir claramente una relación directa entre las características y la salida, pero es más lento que otros métodos.
- Basados en la retropropagación (*backpropagation*): Estos métodos calculan la contribución de cada entrada mediante un proceso de avance y retroceso a través de la red (*forward*

pass y *backward pass*). Aunque la relación establecida puede ser más débil, se trata de un método rápido que no depende del número de características de entrada. Algunos de estos métodos son GradCAM, DeepTaylor o DeepLIFT [41].

Una herramienta de gran utilidad en este campo es SHAP, un *framework* basado en la teoría de juegos utilizado para explicar la salida de cualquier modelo de aprendizaje automático. Sus métodos asignan un valor de importancia, el *shapley value*, para una predicción en particular [31]. En el caso de problemas de regresión, el método establece una relación lineal entre la salida deseada y los SHAP values, aunque inicialmente no hay una relación lineal entre la salida y los datos de entrada [48]. Esto podría indicar que, aunque el modelo no esté ajustando de manera lineal entre las características y los valores objetivos, la forma en que cada característica contribuye a la predicción (según los valores SHAP) sí sigue una relación lineal con el valor objetivo. Por lo tanto, unos SHAP values positivos atribuidos a una característica sugiere que dicha característica está aumentando la predicción del modelo, mientras que un valor negativo indica que está disminuyendo la predicción.

Capítulo 3

MATERIALES Y MÉTODOS

El capítulo se estructura en dos secciones principales. La primera parte se centra en el entrenamiento de un modelo, su validación, y la comprensión del mismo, utilizando medidas volumétricas de regiones del cerebro obtenidas de bases de datos online. En la segunda parte, se pretende aplicar el modelo a un conjunto de datos externos al entrenamiento y llevar a cabo una implementación clínica preliminar, donde se evalúa el modelo con sujetos tanto control como patológicos. Esta segunda base de datos es propia y pertenece al Laboratorio de Procesado de Imagen (LPI) de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación de la Universidad de Valladolid.

3.1. Materiales

La base de datos empleada en el entrenamiento del modelo está compuesta por un total de 4899 sujetos sanos. Los datos consisten en imágenes de resonancia magnética cerebral ponderadas en T1, obtenidas de diversas fuentes, utilizando diferentes escáneres y con variaciones en la magnitud del campo magnético. Las especificaciones se pueden ver en la tabla 3.1. También se dispone del ID, sexo y edad de cada sujeto, con un rango entre 6 y 94 años.

La segunda base de datos, obtenida del Laboratorio de Procesado de Imagen, también son imágenes de resonancia ponderadas en T1. Cuenta con un total de 888 sujetos, contando tanto los sanos como los patológicos, y adquiridas con un escáner Philips Achieva de 3.0T. A parte de las imágenes, se tiene a disposición el ID, sexo y edad de cada sujeto, con un rango entre 9 y 86 años. Las patologías registradas son bipolaridad, COVID, migraña, esquizofrenia y trastornos musculoesqueléticos (MSK, por sus siglas en inglés). Se han utilizado los sujetos diagnosticados con esquizofrenia, divididos entre sujetos con esquizofrenia crónica y sujetos con esquizofrenia de primer episodio. En el grupo control hay 258 sujetos sanos con edades entre 9 y 86 años; en el grupo de sujetos de primer episodio psicótico (FEP) hay 39 individuos con edades entre 19 y 54; y en el grupo de sujetos con esquizofrenia crónica hay 69 sujetos con edades entre 20 y 56.

3.1. Materiales

<i>Base de datos</i>	<i>Escáner</i>	<i>Magnitud del campo</i>	<i>Número de sujetos</i>
AgeRisk	Siemens MAGNETOM prisma	3.0T	187
CamCan	Siemens MAGNETOM TrioTim syngo MR 3.0T	3.0T	651
Corr	Siemens TrioTim GE Discovery MR750 GE Signa HDx GE Discovery Philips Achieva Siemens Verio Siemens Allegra	3.0T	1312
DLBS	Siemens MAGNETOM TrioTim syngo MR 3.0T	3.0T	315
IXI	Philips Gyroscan Intera 1.5T GE 1.5T system Philips Intera 3T	1.5T 3.0T	551
NeuroCog	GE Discovery MR750 Siemens TimTrio	3.0T	297
NIHM	Philips Achieva	3.0T	155
NKI	Siemens MAGNETOM TrioTim syngo MR 3.0T	3.0T	479
OASIS 1	Siemens 1.5T Vision scanner	1.5T	312
SALD	Siemens MAGNETOM TrioTim syngo MR 3.0T	3.0T	492
MR ART	Siemens MAGNETOM Prisma 3.0T	3.0T	148

Tabla 3.1: Características de los datos obtenidos pertenecientes a las distintas bases de datos con las que se configura el conjunto de datos empleado para desarrollar el modelo de *Brain Age*.

	Edad media	Nº Hombres	Nº Mujeres
Control	31.37 años	107	151
FEP	30 años	20	19

	Edad media	Nº Hombres	Nº Mujeres
Esquizofrenia crónica	38.67 años	36	33

Tabla 3.2: Características demográficas de los tres grupos del conjunto de datos del LPI considerados en la aplicación del modelo de *Brain Age* desarrollado.

3.2. Método

3.2.1. Procesamiento de datos

Se empleó FastSurfer para realizar una segmentación volumétrica. FastSurfer [14] es un software basado en FreeSurfer [17] pero con la implementación de un sistema de *Deep Learning*. Se trata de una herramienta utilizada en investigación para la segmentación de imágenes de resonancia magnética. Proporciona, además de segmentaciones de regiones corticales y subcorticales, datos cuantitativos relativos a estas regiones, como volumen, curvatura, o grosor y superficie. Con este método, se obtuvo un total de 184 regiones en milímetros cúbicos (mm^3). De estas, se seleccionaron 171 regiones. De estas 13 regiones eliminadas, 9 fueron excluidas debido a la presencia de valores nulos debido a que eran regiones muy pequeñas y los escáneres no tenían suficiente calidad como para registrarlo. Las otras 4 regiones son medidas globales laterales. Se puede consultar un listado de todas las características empleadas en el apéndice 6.1.

Para emplear los datos como entrada en la red, se organizan en una matriz utilizando MATLAB. En la diagonal de la matriz se almacenan los volúmenes, mientras que en las demás posiciones se registra la relación entre las regiones correspondientes a la fila y la columna, representada mediante su cociente. El hecho de trabajar con los cocientes como medida de la importancia relativa de las relaciones y no solo con los datos de volumen es la principal diferencia con estudios previos, y al colocarlos en una matriz se aprovecha el potencial de los algoritmos de *Deep Learning* en procesamiento de imagen.

Dado que los datos utilizados se basan en la relación entre los elementos de la matriz, como primer enfoque se utilizaron las redes aplicadas a matrices de conectómica, que es un problema bastante similar muy empleado en datos cerebrales. Se puede ver una representación de estas matrices en las ecuaciones 3.1.

$$\mathbf{M}_{\text{propia}} = \begin{bmatrix} \alpha_1 & \frac{\alpha_1}{\alpha_2} & \frac{\alpha_1}{\alpha_3} & \cdots & \frac{\alpha_1}{\alpha_n} \\ \frac{\alpha_1}{\alpha_2} & \alpha_2 & \frac{\alpha_2}{\alpha_3} & \cdots & \frac{\alpha_2}{\alpha_n} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\alpha_1}{\alpha_n} & \frac{\alpha_2}{\alpha_n} & \frac{\alpha_3}{\alpha_n} & \cdots & \alpha_n \end{bmatrix} \quad \mathbf{M}_{\text{conectómica}} = \begin{bmatrix} 1 & r_{1,2} & r_{1,3} & \cdots & r_{1,n} \\ r_{1,2} & 1 & r_{2,3} & \cdots & r_{2,n} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ r_{1,n} & r_{2,n} & r_{3,n} & \cdots & 1 \end{bmatrix} \quad (3.1)$$

Posteriormente, se aplica el logaritmo a estos valores para reducir el rango dinámico; y se multiplica por 65535, se divide entre 15 y se convierte a uint16 para poder guardarlos en formato .tiff.

Una vez obtenidas las matrices, se procede a trabajar en Python para implementar la red neuronal. La primera base de datos se divide en un 80 % para entrenamiento, un 10 % para validación y un 10 % de test, utilizando la función `np.random.choice` de Python y estableciendo la semilla en 25 para garantizar la reproducibilidad. Todos los datos se estandarizan utilizando la media y la desviación estándar del conjunto de entrenamiento, de acuerdo con la ecuación 3.2. Este paso es fundamental para asegurar que todos los valores estén en una escala similar, preferiblemente en un rango entre 0 y 1 [4]. Debido al funcionamiento de las redes CNN en Keras, se añade una cuarta dimensión al tensor como canal de información.

$$Z = \frac{x - \mu_{\text{train}}}{\sigma_{\text{train}}} \quad (3.2)$$

3.2.2. Creación y entrenamiento de la red

En este estudio, se exploraron y evaluaron distintas arquitecturas y tipos de redes neuronales utilizando la biblioteca Keras de Python. Se adoptaron dos enfoques principales: empezar con una red simple, a la que se añaden capas y se ajustan los hiperparámetros para mejorar su rendimiento; o se evalúan otras arquitecturas mencionadas en la literatura. Las redes simples aplicadas incluyeron redes DNN y CNN, probando con datos bidimensionales o unidimensionales. Las redes 2D operaron directamente sobre la matriz original, mientras que las redes 1D utilizaron la matriz aplanada (*flattened*). Las otras estructuras que se analizaron fueron la DenseNet [21] y una red convolucional [33] que aplicaba los filtros en dos fases: primero por filas y luego por columnas (utilizando filtros de tamaño $1 \times n$ y luego $n \times 1$, donde n representa el número de elementos de entrada).

Una vez realizadas las pruebas, se optó por implementar la red CNN 2D, debido a las ventajas que ofrece la convolución, siendo ésta la que recibió mayor optimización y experimentación. La red cuenta con una primera capa de convolución con 4 filtros y *zero padding*. Se introdujo una capa de *batch normalization* y posteriormente la segunda capa de convolución con 8 filtros. Ambas capas tienen una regularización L2 con un factor de 0.05. Después de otra capa de *batch normalization*, se aplanan los datos con *flatten* y se introducen en una capa *fully connected* de 8 neuronas. Estas tres capas tienen una función de activación ReLU. La capa de salida está compuesta por una capa *fully connected* de una única neurona y una función de activación lineal, devolviendo un único valor, la edad, en este problema de regresión. Se aplicó a todas las capas parámetros inicializados con valores aleatorios de una distribución normal. Se utilizó el *Mean Absolute Error* como función de pérdidas y métrica. El algoritmo de optimización empleado fue AdamW con un *learning rate* de 0.001 durante 400 épocas y un *batch size* de 16. Se guardó el historial del entrenamiento y las métricas de las últimas 5 épocas para poder ver la evolución del entrenamiento. Se ilustra la estructura de la red en las figuras 3.1 (gráficamente) y 3.3 (numéricamente).

Cabe destacar la ausencia de capas de *pooling*, uno de los elementos clave en las CNN. Aunque estas capas generalmente permiten que la red sea invariante a la traslación, en nuestro caso no resultan relevantes, dada la naturaleza de los datos donde los elementos siempre ocupan las mismas posiciones. Tras eliminar esta capa, el rendimiento de la red mejoró notablemente. Tampoco se implementó *dropout* debido a que se probó, experimentalmente, un empeoramiento del rendimiento cuando se aplicaba. Inicialmente, la red explicada tenía más capas, pero se decidió reducir su número debido a que el rendimiento no empeora y se almacenan un menor número de parámetros. El número total de parámetros se puede ver en la tabla 3.3. La red utilizada se ilustra en el fragmento de código mostrado en la figura 3.2.

Capa (Tipo)	Forma de la salida	Nº de parámetros
conv2d (Conv2D)	(None, 171, 171, 4)	40

Capa (Tipo)	Forma de la salida	Nº de parámetros
batch_normalization (Batch Normalization)	(None, 171, 171, 4)	16
conv2d_1 (Conv2D)	(None, 171, 171, 8)	296
batch_normalization_1 (Batch Normalization)	(None, 171, 171, 8)	32
flatten (Flatten)	(None, 233928)	0
dense (Dense)	(None, 8)	1871432
dense_1 (Dense)	(None, 1)	9

Tabla 3.3: Capas con el número de parámetros en cada una
 Parámetros totales: 1871825 (7.14 MB)
 Parámetros entrenables: 1871801 (7.14 MB)
 Parámetros no entrenables: 24 (96.00 Byte)

```

1  ' CREAMOS EL MODELO '
2
3  model = keras.models.Sequential()
4  model.add(keras.layers.Conv2D(4, kernel_size=(3, 3),
5      activation='relu', padding='same',
6      kernel_initializer='normal',
7      input_shape=(171, 171, 1),
8      kernel_regularizer=keras.regularizers.l2(0.05)))
9  model.add(keras.layers.BatchNormalization())
10 model.add(keras.layers.Conv2D(8, kernel_size=(3, 3),
11     activation='relu', padding='same',
12     kernel_initializer='normal',
13     kernel_regularizer=keras.regularizers.l2(0.05)))
14 model.add(keras.layers.BatchNormalization())
15 model.add(keras.layers.Flatten())
16 model.add(keras.layers.Dense(8, activation='relu',
17     kernel_initializer='normal'))
18 model.add(keras.layers.Dense(1, kernel_initializer='normal',
19     activation='linear'))
20
21 model.compile(loss='mean_absolute_error',
22     optimizer=keras.optimizers.AdamW(learning_rate=0.001),
23     metrics=['mean_absolute_error'])
24
25 history = model.fit(X_train, y_train, epochs=400,
26     batch_size=16,
27     validation_data=(X_valid, y_valid))

```

Figura 3.2: Código utilizado para generar la red convolucional.

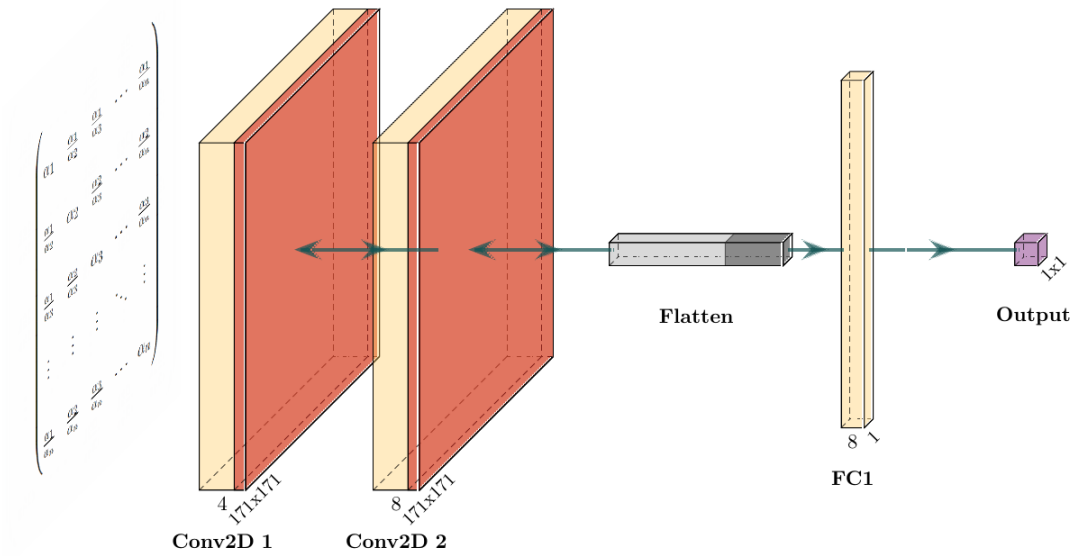


Figura 3.1: Representación gráfica del modelo. Figura de elaboración propia mediante el uso de PlotNeuralNet.

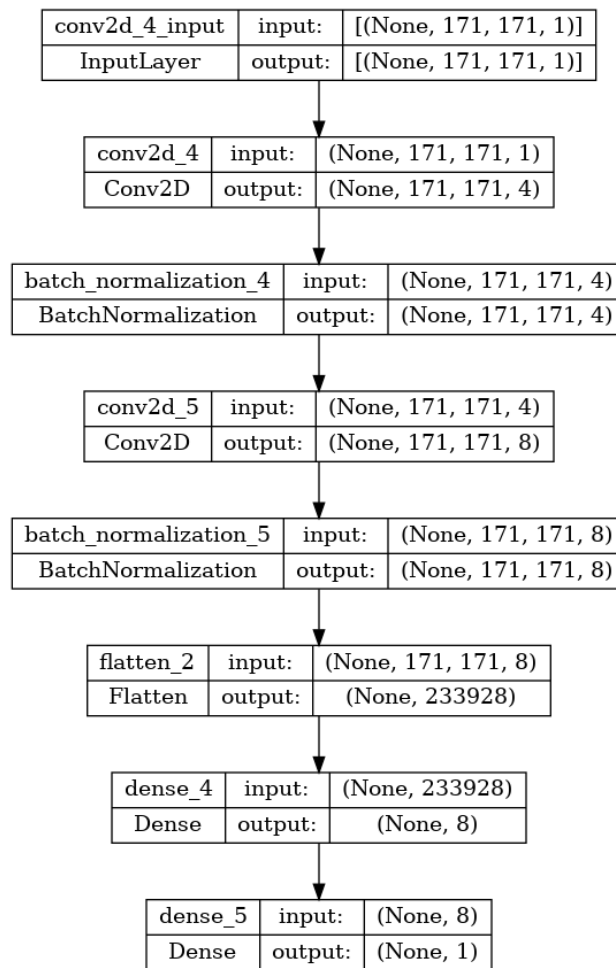


Figura 3.3: Visualización del modelo.

Una vez entrenado el modelo, se aplicó a los datos de test y se sacó una gráfica donde se representa la edad cronológica frente a la cerebral, además de métricas como el MAE, la correlación y el coeficiente de determinación R^2 .

3.2.3. Explainability: SHAP

Como herramienta de implementación del método de *explainability* se optó por SHAP (SHapley Additive exPlanations) debido a su reconocido uso en el ámbito de la inteligencia artificial explicable (XAI) y por la experiencia previa en su aplicación en nuestro laboratorio. El método fue aplicado sobre el subconjunto de test sacado de las imágenes de bases de datos *online*.

SHAP contiene una gran variedad de métodos fácilmente implementables. El utilizado en este estudio es DeepExplainer, una versión mejorada de DeepLIFT (*Deep Learning Important Features*) [40], y es semejante a Kernel SHAP pero adaptado a las redes neuronales profundas. Este método integra los conceptos de SHAP *values*, calculándolos a partir de muestras *backgrounds*, o referencias, en vez de calcularlos directamente de valores individuales como en DeepLIFT, ya que resulta más costoso [31].

Se decidió usar DeepExplainer por varios motivos. Uno de ellos es que da SHAP *values* positivos y negativos, permitiendo saber en qué dirección influye la predicción y no solo su magnitud. Sin embargo, esta característica puede implicar una menor precisión en los valores obtenidos. Entre sus otras ventajas se encuentra la capacidad de identificar la aportación de una neurona incluso en los casos en los que está saturada o cuando el gradiente es nulo o discontinuo, a diferencia de los métodos basados en gradientes o basados en perturbaciones, que asignan valores de importancia nulos en esos casos [40].

Basándose en las sugerencias del artículo [40], se barajaron varias opciones como posibles *backgrounds* o matrices de referencia sacadas de los datos de entrenamiento. Entre ellas encontramos: matriz de valores nulos, matriz con los valores medios de todas las matrices, todas las matrices con un desenfoque gaussiano, escoger aleatoriamente unas matrices, o utilizar las matrices de sujetos con una edad cercana a la media. Las primeras dos opciones se descartaron, ya que el algoritmo ofrece resultados más fiables cuantos más *backgrounds* se aporten. Entre las otras tres opciones, se optó por usar las matrices de sujetos con la edad media debido a la naturaleza del problema. Al ser un problema de regresión, los valores positivos o negativos indican la dirección, es decir, un valor positivo en una característica podría indicar un aumento en la edad predicha. Es por eso que se plantea que partir de una referencia que se encuentre en el medio es la mejor opción, en específico, sujetos entre 40 y 42 años, siendo la edad media 41. Con esta opción obtenemos un total de 104 matrices de *background*, una cantidad considerable ya que, a mayor número de matrices, mayor robustez tendrá el método de *explainability*.

Una vez planteado el método, se procede a aplicarlo. Se sacan los SHAP *values* de cada individuo del grupo de test. Se han optado por dos enfoques para visualizar estos SHAP *values*. Por un lado se realizó un mapa de color cuando se representa el promedio de todos los SHAP *values* en valor absoluto, con lo que se puede ver la importancia total de las características sin que se anulen los valores. Por otro lado, se utilizó una función propia de SHAP, `shap.image_plot`, cuando se visualiza el promedio sin el valor absoluto, y así poder ver el signo de las características y evaluar si aumentan o disminuyen el valor de la regresión, en nuestro caso, la edad. Para la función propia de SHAP, se requiere de una matriz “plantilla” con el único propósito de visualizar las características con un mapeado de fondo. Se utilizó como plantilla la matriz con los valores medios del conjunto de entrenamiento.

Las imágenes que se sacaron consisten en mapas de color del promediado de todos los individuos para visualizar las características más relevantes para todas las edades. Luego se sacaron gráficas por rangos de edades, sin valor absoluto. El objetivo en este caso es ver qué características implican un mayor o menor envejecimiento en cada rango de edad. Si dentro de un mismo rango los valores de una misma característica se anulan, se considera que es debido a que no es un resultado robusto, ya que para dos individuos de edades semejantes el significado es contrario. Por este motivo, no se calcula con el valor absoluto.

3.2.4. Capacidad de generalización y aplicación a un estudio clínico

Se prueba el modelo un conjunto de datos externos al entrenamiento para evaluar su capacidad de generalización y se sacan las mismas gráficas y métricas que en la sección 3.2.2. Luego se procede a realizar una implementación clínica preliminar donde se determina el rendimiento del modelo ante sujetos patológicos con el objetivo de valorar posibles detrimentos en el rendimiento frente a sujetos control.

Antes de proceder con las comparaciones entre grupos, es crucial verificar que estos sean estadísticamente similares en características como la edad, el sexo o el eTIV (*estimated total intracranial volume*), de manera que las diferencias observadas puedan atribuirse a la patología y no a otros factores. Para ello, establecemos como hipótesis nula (H_0) que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

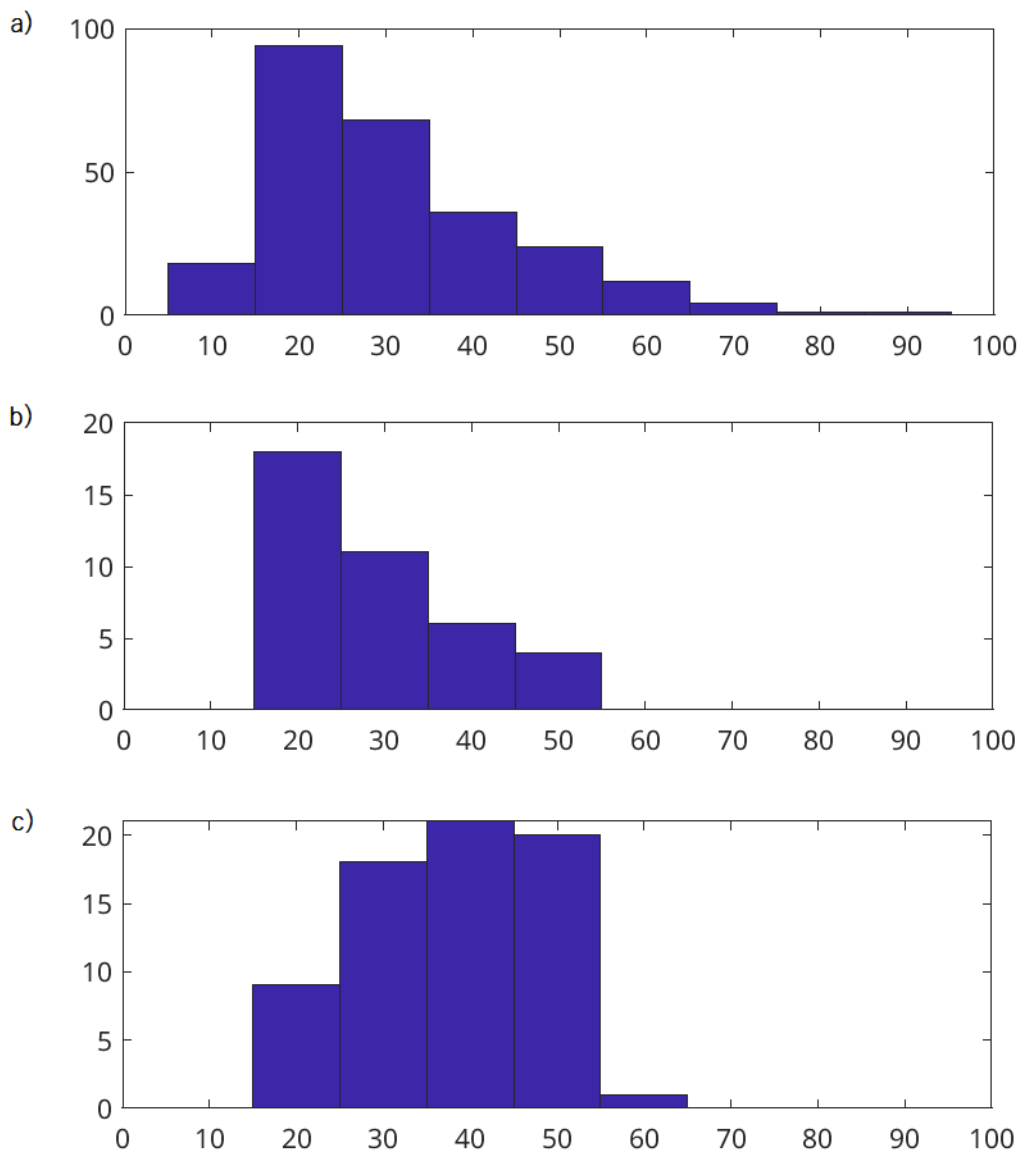


Figura 3.4: Histograma de la distribución de edad del grupo control (a), del grupo de sujetos de primer episodio psicótico (b), y del grupo de esquizofrenia crónica (c).

Para la edad, usamos t-test, donde tenemos que trabajar bajo unas condiciones de normalidad y homogeneidad de la varianza. La normalidad se evalúa mediante la prueba de Shapiro-Wilk, mientras que la

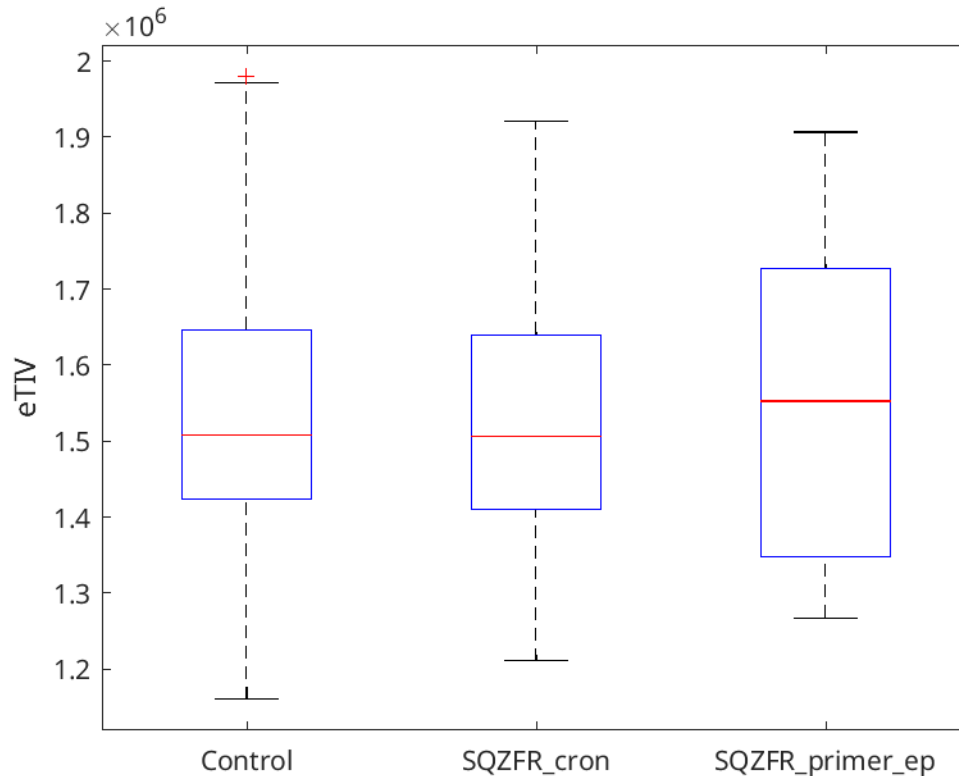


Figura 3.5: Boxplot del eTIV de cada grupo.

homogeneidad de la varianza se verifica con la prueba de Levene. En caso de que no se cumpla la normalidad o la homogeneidad de la varianza, se utilizará Wilcoxon rank-sum en lugar de t-test. El proceso para evaluar la semejanza respecto al eTIV es el mismo. Se emplea la prueba de Fisher para comparar las distribuciones del sexo de los sujetos.

Se ha establecido como umbral un valor de 0.4 en las pruebas comparativas, superior al habitual, para asegurar una semejanza considerable; un valor inferior a este indicaría que los grupos no son lo suficientemente comparables. En caso de que los grupos no sean estadísticamente semejantes, se procederá a retirar sujetos del grupo con mayor número de individuos, en este caso el grupo control, y se repetirá el análisis estadístico hasta obtener un valor igual o superior a 0.4. Todo este proceso se llevó a cabo en MATLAB.

Primero se comparan los sujetos FEP con el grupo control. En edad, el grupo control tiene una edad media de 31.4729 y el de FEP una media de 30. Se aplica la prueba de Shapiro-Wilk en la edad y se obtiene un p-valor de $1.0744e-08$ en el grupo control y $6.3212e-04$ en FEP, por lo que se rechaza la hipótesis nula y hacemos Wilcoxon rank-sum test. Obtenemos un p-valor de 0.9266, por lo que se mantiene H_0 ; no hay diferencias significativas en los grupos por la edad. Respecto al sexo, hay 107 hombres y 151 mujeres en el grupo control, y 20 hombres y 19 mujeres en el grupo FEP. Tras hacer la prueba de Fisher, se obtiene un p-valor de 0.2980, por lo que rechazamos H_0 ; hay diferencias significativas en los grupos por el sexo. En el eTIV, se aplica la prueba de Shapiro-Wilk y se obtiene un p-valor de 0.0520 en el grupo control y 0.0276 en FEP, por lo que se rechaza la hipótesis nula y hacemos Wilcoxon rank-sum test. Obtenemos un p-valor de 0.7787, por lo que se mantiene H_0 ; no hay diferencias significativas en los grupos por el eTIV.

Como son estadísticamente diferentes en el sexo pero no en ninguna otra característica, se eliminaron aleatoriamente 20 individuos del grupo control que fueran mujeres para igualar ambos grupos, quedando una edad media de 31.8109 años. Los p-valores finales son 0.8157 para la edad, 0.4917 para el sexo y 0.7422 para el eTIV.

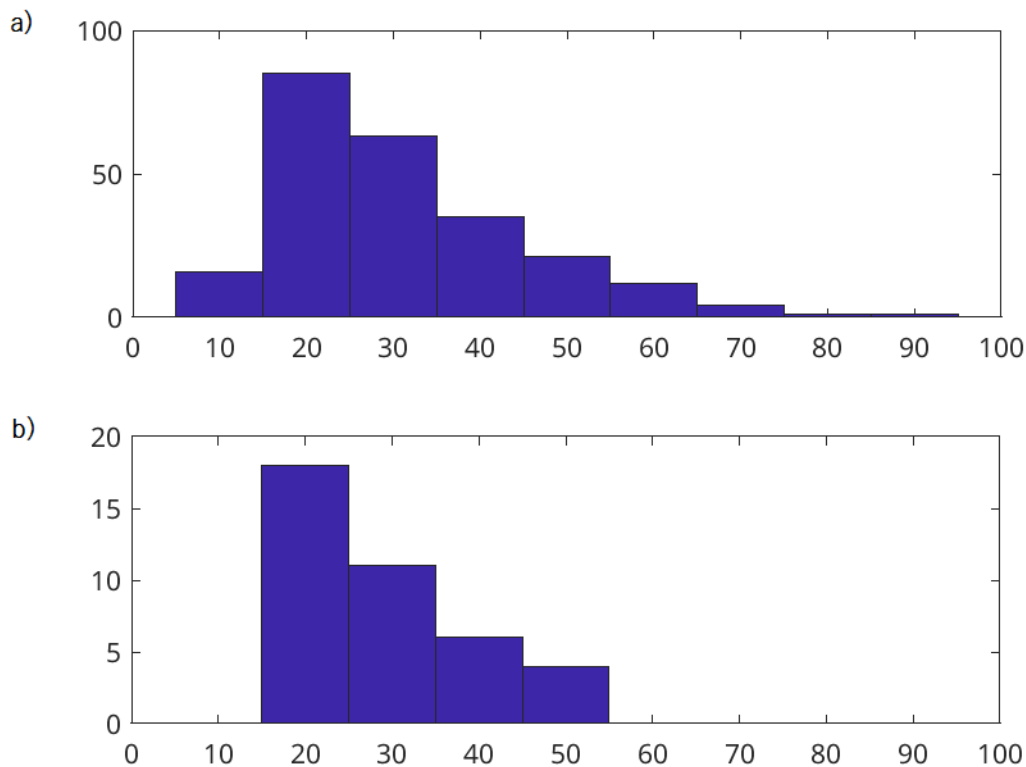


Figura 3.6: Comparación de histogramas del grupo control (a) y el de sujetos con FEP (b) después de retirar individuos.

Posteriormente se procede con la comparación entre controles y sujetos con esquizofrenia crónica. En edad, la edad media del grupo control es de 31.4729, y la de esquizofrenia crónica de 38.6667 años. El p-valor obtenido para comprobar la normalidad es de $1.0744e-08$ en el grupo control y $6.3212e-04$ en el grupo patológico, por lo que se rechaza la hipótesis nula y hacemos Wilcoxon rank-sum test en vez de t-test. Se obtiene un p-valor de $1.4043e-06$, por lo que se rechaza H_0 ; hay diferencias significativas en los grupos por la edad. Respecto al sexo, hay 107 hombres y 151 mujeres en el grupo control, y 36 hombres y 33 mujeres en el grupo patológico. Se obtiene un p-valor de 0.1329, por lo que rechazamos H_0 ; hay diferencias significativas en los grupos por el sexo. En el eTIV, se realiza la prueba de Shapiro-Wilk y se obtienen unos p-valores de 0.0520 y 0.0276 en controles y patológicos, respectivamente, por lo que se mantiene la hipótesis nula. Para poder aplicar t-test también hay que comprobar la homogeneidad de la varianza. Para ello, se utiliza la prueba de Levene, donde se obtiene un p-valor de 0.4015. Bajo estas condiciones, se puede realizar la prueba t-test. Se obtiene un p-valor de 0.7339, por lo que se mantiene H_0 ; no hay diferencias significativas en los grupos por el eTIV.

Para igualar ambos grupos en sexo y edad, se retiran todos los sujetos mayores de 65 y los menores de 15, además de 70 individuos entre 15 y 25 años y 40 entre 25 y 35, seleccionados aleatoriamente. Este grupo control tiene una media de 38.8160 años, donde 66 son hombres y 59 son mujeres. Los p-valores finales son 0.9904 para la edad, 1 en el sexo y 0.7145 para el eTIV.

Una vez conformados los grupos, se procede a aplicar el modelo. En primer lugar, desde Python, el modelo es evaluado de manera independiente en cada grupo: en los dos grupos de esquizofrenia y en los subgrupos control, que han sido modificados para asemejarse a las distribuciones de los grupos patológicos correspondientes. Los resultados incluyen la edad cerebral predicha y el *Brain Age Gap* (BAG), los cuales se almacenan para su posterior análisis estadístico.

Posteriormente, se llevó a cabo un Análisis de Covarianza (ANCOVA) del BAG en MATLAB, teniendo como covariables la edad, el sexo y el eTIV para estudiar el grado de influencia sobre la predicción. También se generó un *boxplot* en Python como recurso visual para facilitar la comparación entre los grupos,

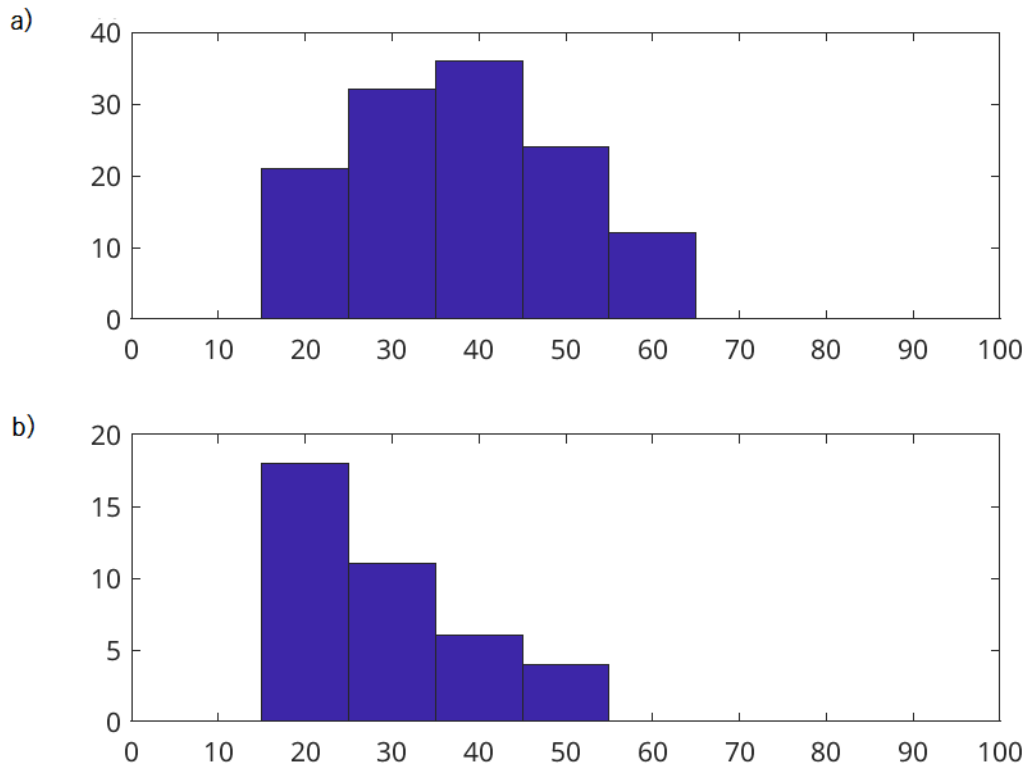


Figura 3.7: Comparación de histogramas del grupo control (a) y el de sujetos con esquizofrenia crónica (b) después de retirar individuos.

y se sacó la media y la desviación típica del BAG para cada clase. Se elaboró un gráfico en MATLAB que representa la relación entre la edad cronológica y la edad cerebral de cada sujeto, incluyendo la regresión lineal correspondiente a cada grupo. Adicionalmente, se decidió aplicar el método de *explainability* en las patologías que fueran significativamente diferentes al grupo control para analizar las regiones influyentes. Se utilizó el mismo método que el explicado en 3.2.3, pero solo sacando las gráficas del promedio total y de los 5 más jóvenes y los 5 mayores, no por rangos de edades.

Capítulo 4

RESULTADOS

En este capítulo se mostrarán los resultados y gráficas obtenidas. Por un lado, se expondrán las gráficas de entrenamiento y las métricas de los resultados del modelo en el grupo de test. Luego se enseñarán las gráficas sacadas de SHAP. También se presentará el estudio estadístico de las patologías con el grupo control, los resultados de ANCOVA y los *boxplots* del BAG.

4.1. Progreso del entrenamiento y evaluación

Después de cada entrenamiento, se evaluaban las métricas y se sacaba la gráfica de la evolución de éstas durante las épocas con el objetivo de estudiar su comportamiento e implementar mejoras. Las gráficas y las métricas del modelo óptimo utilizado en el estudio son:

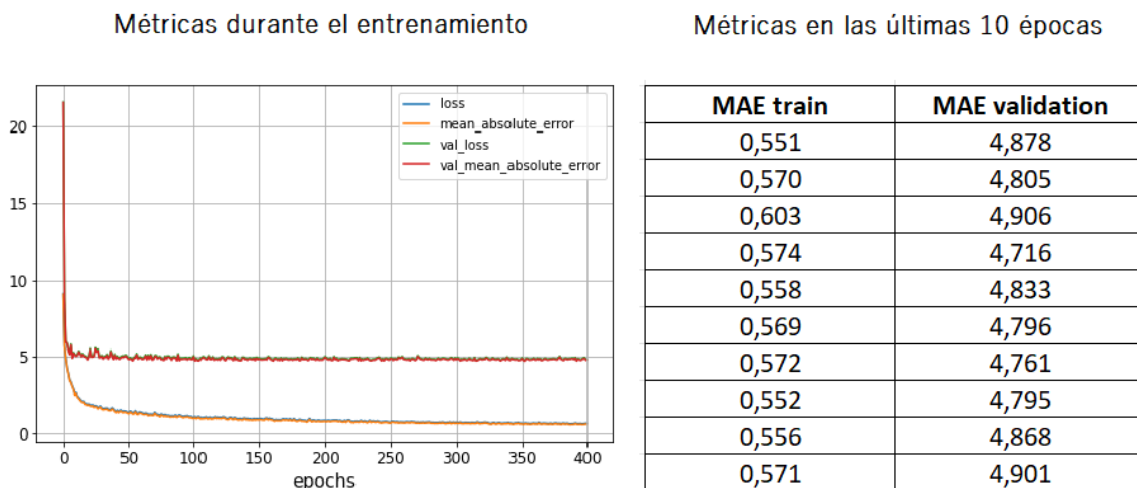


Figura 4.1: A la derecha podemos ver la evolución del modelo durante las épocas. A la izquierda tenemos una tabla con los valores numéricos de las métricas en las últimas 10 épocas. A la derecha encontramos el desempeño de la red en el conjunto de datos de validación. Todos estos datos, sacados de cada variante de red evaluada, se utilizaron para redefinir la red y optimizarla.

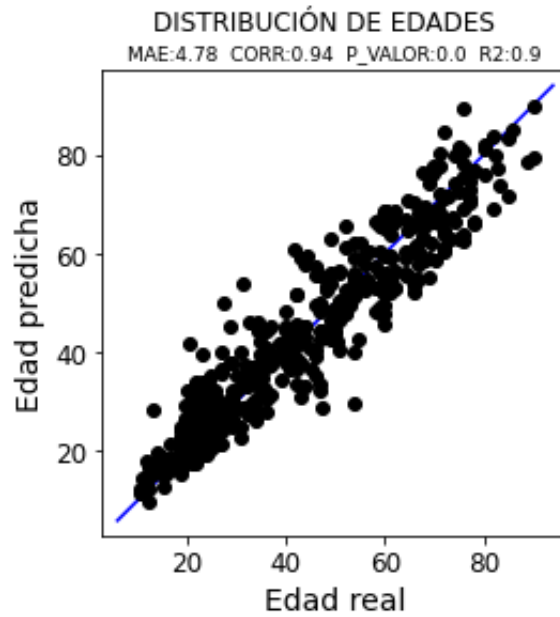


Figura 4.2: Desempeño de la red en el conjunto de datos de validación. Todos estos datos, sacados de cada variante de red evaluada, se utilizaron para redefinir la red y optimizarla.

Una vez seleccionado el modelo, se comprueba su funcionamiento en el conjunto de datos de test (fig. 4.3). El MAE obtenido es 5.51, con una correlación de 0.92 y un R de 0.87.

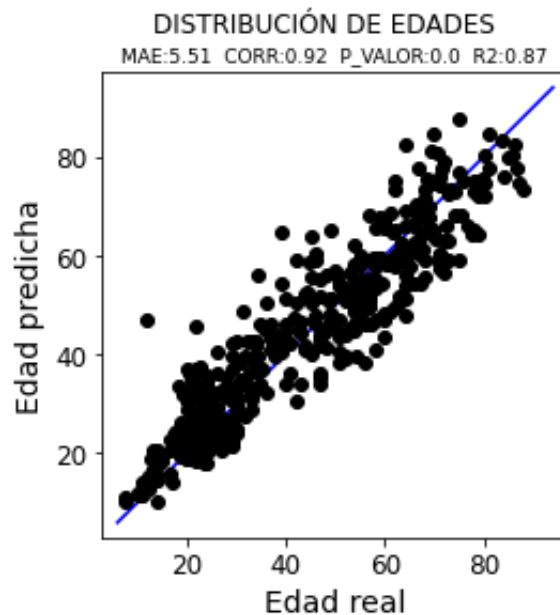


Figura 4.3: Rendimiento de la red sobre el conjunto de test.

4.2. Gráficas de SHAP

Se obtuvo el promediado en valor absoluto de todos los individuos del grupo de test, sin diferenciar por edades (fig. 4.4). En la figura, tenemos colocadas las 171 características en la diagonal y en cada fila y

columna está su respectivo cociente, siguiendo la misma distribución que la matriz. Un mayor valor del SHAP *value* implica una mayor importancia, y está representado por un color más intenso.

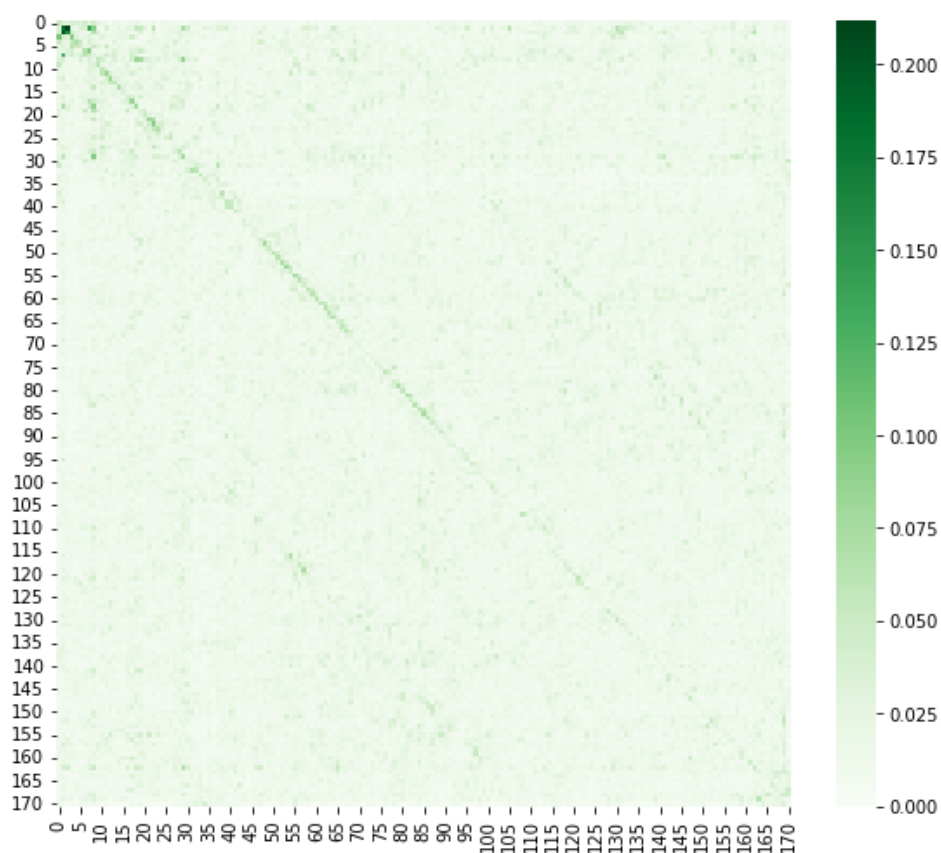


Figura 4.4: Mapa de color del promediado en valor absoluto de todos los individuos.

De este proceso, se obtuvo que las 10 características más influyentes fueron las siguientes. En este listado, al igual que los mostrados a continuación, las divisiones de dos regiones son los cocientes que se encuentran fuera de la diagonal, y aquellos en los que solo se menciona una zona es que es el volumen de esa región sin relación con otras características, es decir, pertenece a la diagonal.

- Volumen de la máscara / Volumen segmentado cerebral
- Volumen segmentado cerebral / Volumen de la máscara
- Volumen de la máscara
- Volumen segmentado cerebral
- Volumen de la máscara / Volumen supratentorial sin ventrículos
- Volumen supratentorial sin ventrículos / Volumen de la máscara
- Volumen de la corteza / Volumen intracraneal estimado
- Volumen de la región ventral diencefálica derecha / Volumen del tronco cerebral
- Volumen de la corteza
- Volumen del tálamo derecho

Las imágenes de SHAP de todos los rangos de edades las encontramos en el apéndice 6.2. Los casos más relevantes a evaluar son los jóvenes y mayores, por lo que se ha sacado las gráficas del promedio sin valor absoluto de los 5 individuos más jóvenes y de los 5 individuos mayores.

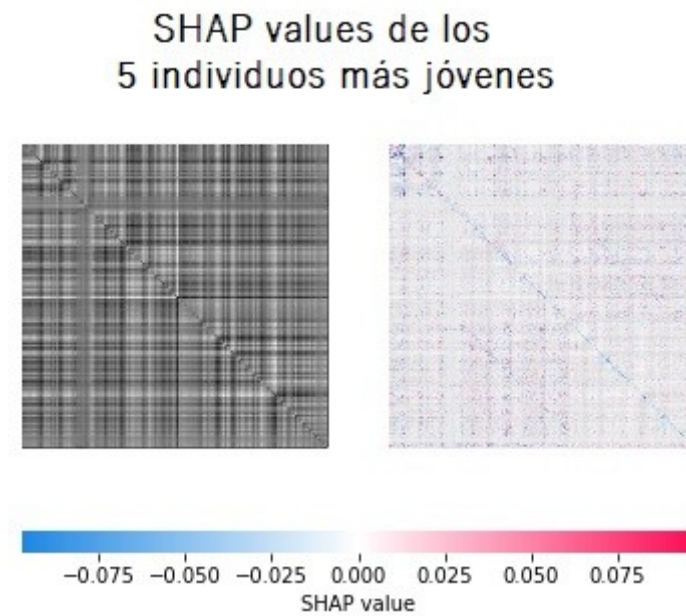


Figura 4.5: Promedio sin valor absoluto de los 5 individuos más jóvenes. Las edades de los jóvenes son 7.55, 7.68, 10.1, 10.21 y 11.

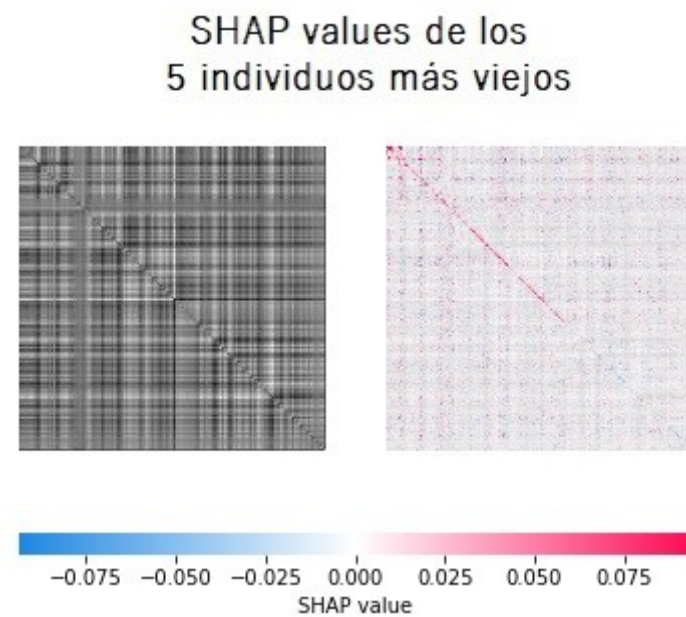


Figura 4.6: Promedio sin valor absoluto de los 5 individuos mayores. Las edades de los mayores son 85.6, 86.45, 86.86, 87 y 88.

En los jóvenes, las 10 características más significativas son:

- Volumen de materia blanca cerebral
- Volumen de materia blanca cerebral / Volumen de la corteza
- Volumen del área accumbens izquierda / Volumen del tronco cerebral
- Volumen del área accumbens derecha / Volumen del tronco cerebral

- Volumen del tronco cerebral / Volumen del área accumbens izquierda
- Volumen de la corteza / Volumen intracraneal estimado
- Volumen total de materia gris / Volumen de la corteza
- Volumen del tronco cerebral / Volumen del área accumbens derecha
- Volumen de materia gris subcortical / Volumen total de materia gris
- Volumen segmentado cerebral / Volumen total de materia gris

En los mayores, las 10 características más significativas son:

- Volumen segmentado cerebral / Volumen de la máscara
- Volumen de la máscara / Volumen supratentorial sin ventrículos
- Volumen máximo de la máscara / Volumen segmentado cerebral
- Volumen supratentorial sin ventrículos / Volumen de la máscara
- Volumen del tálamo izquierdo
- Volumen del coroides
- Volumen del tálamo derecho
- Volumen de materia blanca no segmentada izquierda / Volumen de hipointensidades de materia blanca
- Volumen del cuerpo calloso posterior / Volumen de hipointensidades de materia blanca
- Volumen de la materia blanca del cerebelo izquierdo

4.3. Generalización del modelo en base de datos propia

El rendimiento del modelo en unos datos externos al entrenamiento se muestra en la figura 4.7. El MAE obtenido es 6.38, con una correlación de 0.83 y un R de 0.67.

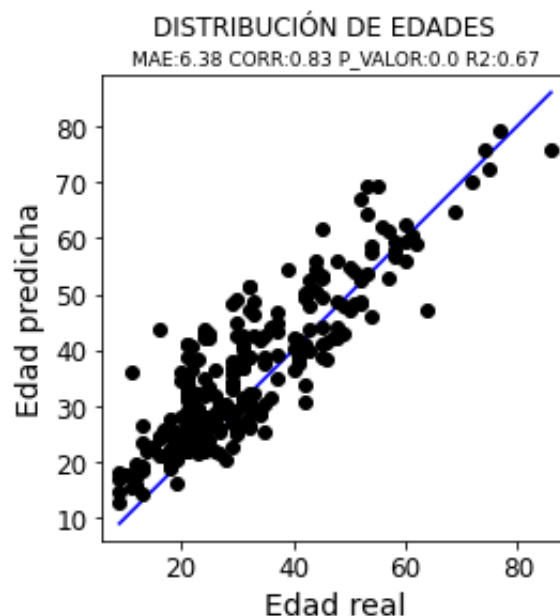


Figura 4.7: Rendimiento de la red sobre el conjunto control de la base de datos del LPI.

4.4. Aplicación a un estudio clínico

La diferencia entre las regresiones lineales entre el grupo test y el grupo control del LPI se puede apreciar en la siguiente gráfica:

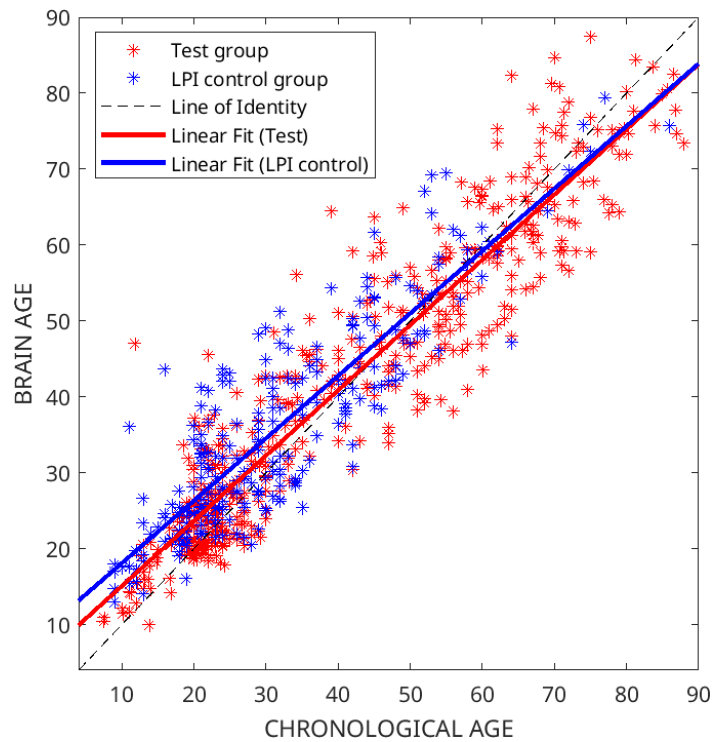


Figura 4.8: Distribución de edades del grupo de test y el grupo control del LPI con sus respectivas regresiones lineales.

Recogemos todas las métricas obtenidas del rendimiento del modelo en una tabla:

	MAE	Correlación	R^2
Grupo validación	4.78	0.94	0.9
Grupo de test	5.51	0.92	0.87
Grupo control	6.38	0.83	0.67

Tabla 4.1: Métricas en cada evaluación realizada con el modelo.

4.4. Aplicación a un estudio clínico

Se aplica el modelo sobre los sujetos patológicos y se guarda la edad cerebral y el BAG, que representamos en *boxplots*.

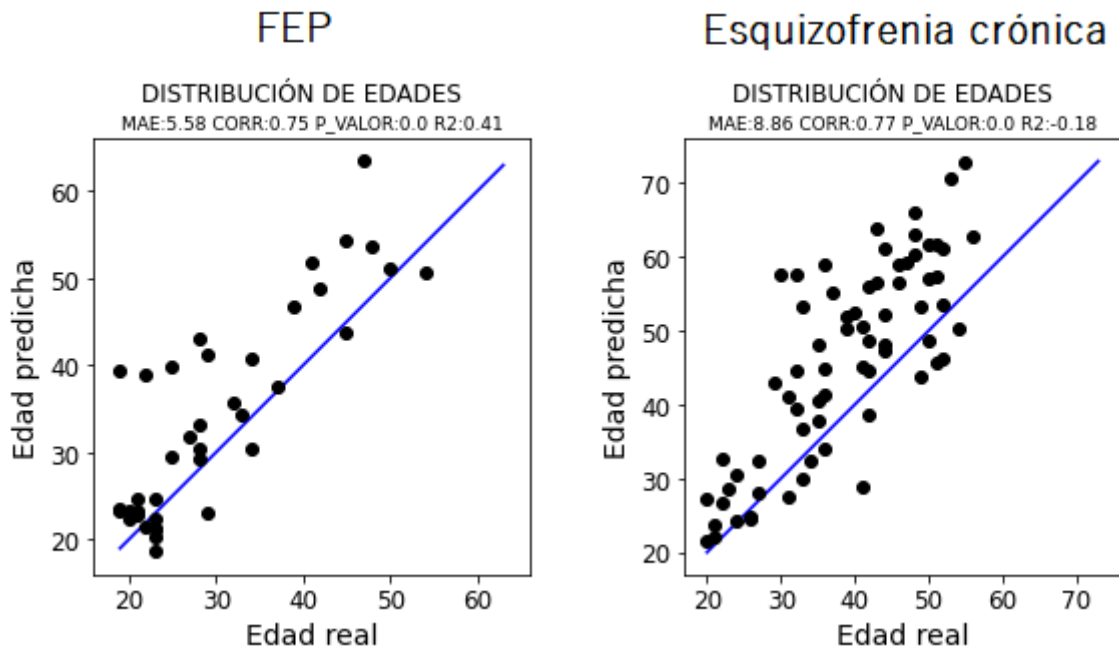


Figura 4.9: Rendimiento de la red sobre el conjunto de sujetos con FEP (izquierda) y con esquizofrenia crónica (izquierda).

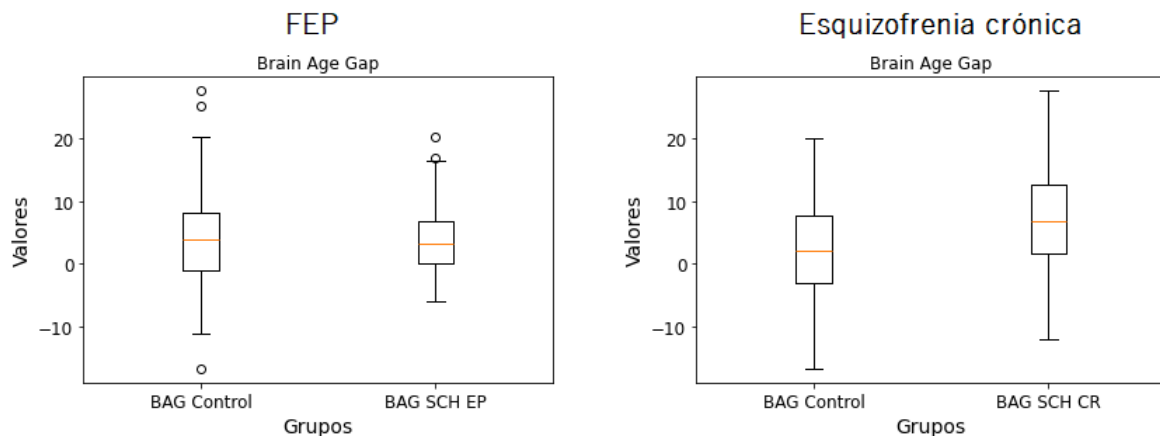


Figura 4.10: *Boxplots* del *Brain Age Gap* entre los grupos a comparar. A la izquierda: se obtiene una media $\mu = 4,31$ y una desviación típica $\sigma = 7,19$ para el grupo control, y un $\mu = 4,28$ y $\sigma = 6,31$ para el grupo de FEP. A la derecha: se obtiene una media $\mu = 2,77$ y una desviación típica $\sigma = 7,32$ para el grupo control, y un $\mu = 7,43$ y $\sigma = 8,07$ para el grupo de esquizofrenia crónica.

Posteriormente se sacan las tablas ANCOVA de ambas comparaciones:

	SumSq	DF	MeanSq	F	pValue
Sexo	6.1211	1	6.1211	0.14077	0.70781

4.4. Aplicación a un estudio clínico

	SumSq	DF	MeanSq	F	pValue
Patología	3.214	1	3.214	0.073914	0.78593
Edad	1704.1	1	1704.1	39.19	1.4915e-09
eTIV	293.14	1	293.14	6.7413	0.0099325

Tabla 4.2: Tabla ANCOVA de sujetos FEP.

	SumSq	DF	MeanSq	F	pValue
Sexo	18.179	1	18.179	0.32598	0.56872
Patología	925.77	1	925.77	16.601	6.7846e-05
Edad	391.34	1	391.34	7.0175	0.0087548
eTIV	225.82	1	225.82	4.0493	0.045609

Tabla 4.3: Tabla ANCOVA de sujetos con esquizofrenia crónica.

La regresión lineal de ambas comparaciones es:

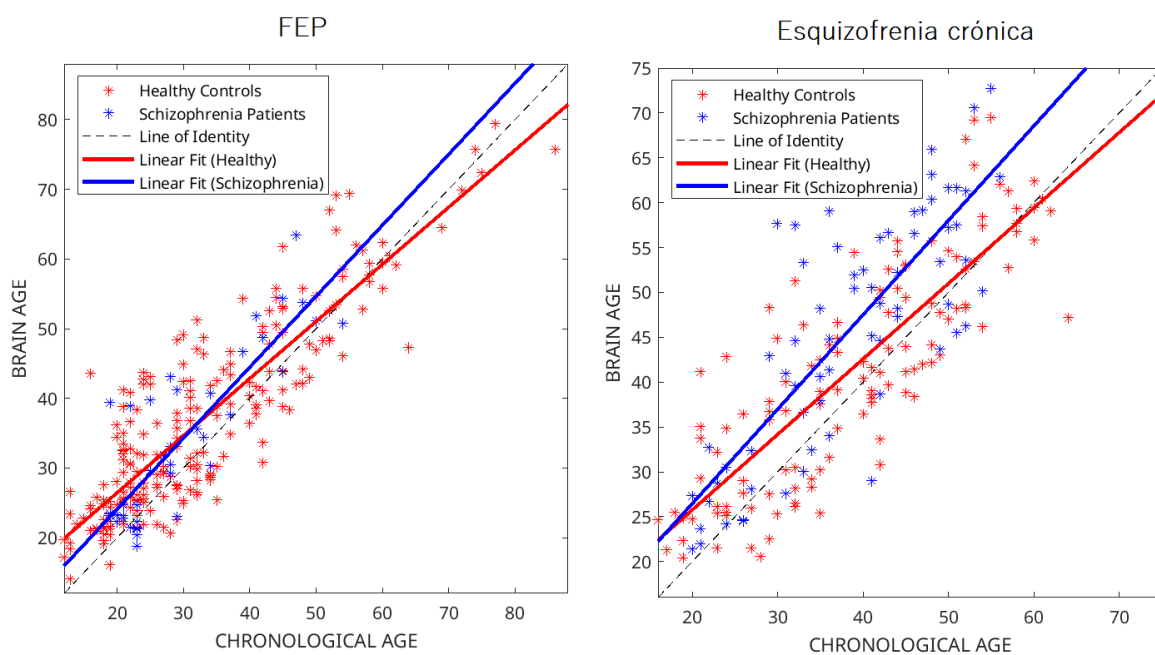


Figura 4.11: Representación de la distribución de edades con la regresión lineal.

Como el BAG en la esquizofrenia crónica es significativamente diferente que en el grupo control, se aplicó el método de *explainability*. El promediado en valor absoluto de todos los individuos del grupo con esquizofrenia crónica se ilustra en la figura 4.12.

Las 10 características más influyentes fueron:

- Volumen de la máscara
- Volumen segmentado cerebral / Volumen de la máscara
- Volumen de la máscara / Volumen segmentado cerebral
- Volumen segmentado cerebral
- Volumen de la máscara / Volumen supratentorial sin ventrículos
- Volumen supratentorial sin ventrículos / Volumen de la máscara
- Volumen de la corteza / Volumen intracraneal estimado
- Volumen de la máscara / Volumen del tronco cerebral
- Volumen del tálamo derecho
- Volumen del núcleo ventral diencefálico izquierdo

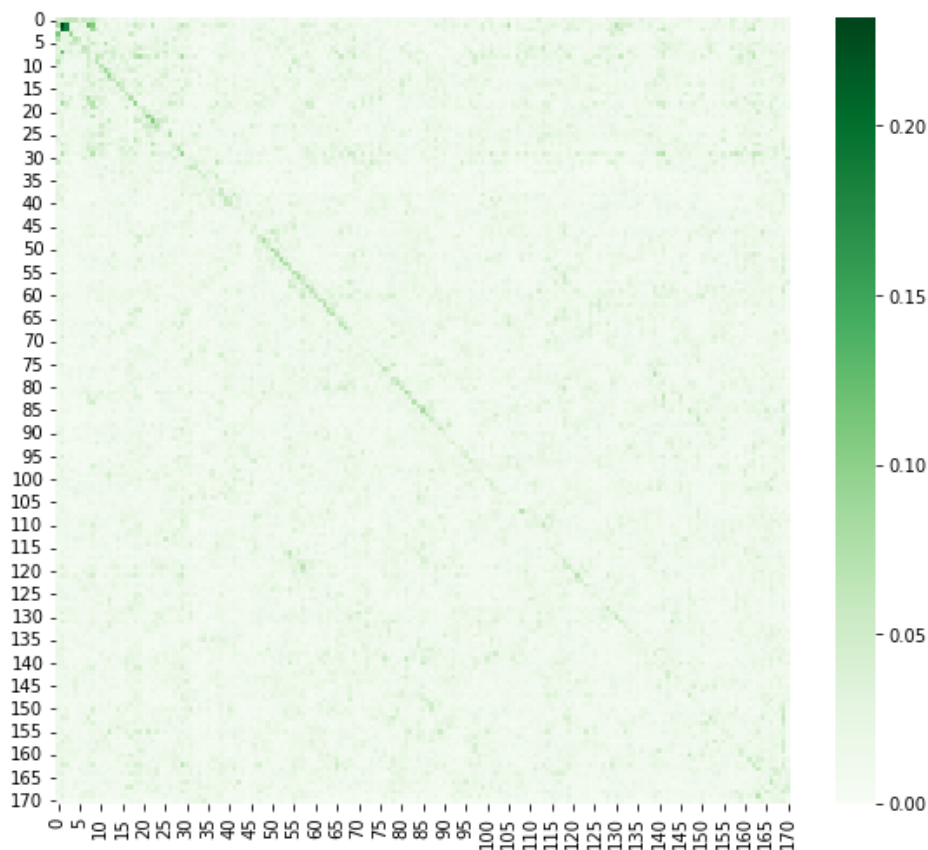


Figura 4.12: Mapa de color del promediado en valor absoluto de todos los individuos con esquizofrenia crónica.

Por otro lado, el promedio sin valor absoluto de los 5 individuos más jóvenes y de los 5 individuos mayores se muestra en la figura 4.13.

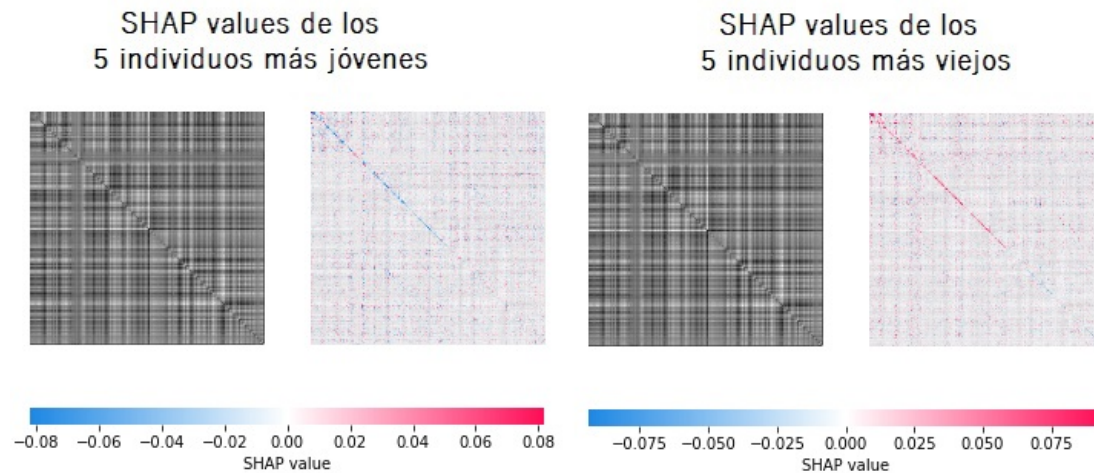


Figura 4.13: A la izquierda tenemos el promedio sin valor absoluto de los 5 individuos más jóvenes y a la derecha de los 5 individuos mayores del grupo con esquizofrenia crónica. Las edades de los jóvenes son 20, 20, 21, 21 y 22. Las edades de los mayores son 52, 53, 54, 55 y 56.

En los jóvenes, las 10 características más significativas son:

- Volumen de la máscara / Volumen intracraneal estimado
- Volumen intracraneal estimado / Volumen segmentado cerebral
- Volumen de materia blanca del lóbulo temporal inferior izquierdo / Volumen de materia blanca del istmo del cíngulo izquierdo
- Volumen de materia blanca cerebral / Volumen intracraneal estimado
- Volumen de materia blanca del lóbulo frontal medio caudal izquierdo / Volumen de materia gris del lóbulo cuneiforme izquierdo
- Volumen de materia blanca del lóbulo orbitofrontal medial derecho / Volumen del tercer ventrículo
- Volumen de materia gris del lóbulo frontal medio caudal izquierdo / Volumen de materia gris del cíngulo anterior caudal izquierdo
- Volumen de materia blanca del cerebelo izquierdo / Volumen intracraneal estimado
- Volumen de líquido cefalorraquídeo / Volumen de materia blanca del lóbulo frontal medio caudal izquierdo
- Volumen del núcleo caudado derecho / Volumen de materia blanca del cerebelo derecho

En los mayores, las 10 características más significativas son:

- Volumen segmentado cerebral / Volumen de la máscara
- Volumen de la máscara / Volumen supratentorial sin ventrículos
- Volumen supratentorial sin ventrículos / Volumen de la máscara
- Volumen de la máscara / Volumen segmentado cerebral
- Volumen de la máscara
- Volumen segmentado cerebral
- Volumen segmentado cerebral / Volumen del tronco cerebral
- Volumen de materia gris del lóbulo frontal medio rostral izquierdo

- Volumen de la máscara / Volumen del tronco cerebral
- Volumen del tálamo derecho

Capítulo 5

DISCUSIÓN

5.1. Valoración del entrenamiento y evaluación del modelo

Viendo la evolución del entrenamiento (fig. 4.1), se podría considerar que se ha utilizado un *learning rate* demasiado alto dado el rápido decrecimiento del error. Sin embargo, con un *learning rate* más pequeño, el rendimiento era peor incluso con un mayor número de épocas. El *generalization gap* es ligeramente grande, sin embargo, aunque el error del conjunto siga disminuyendo y aumentando el *generalization gap*, el error del grupo de validación no aumenta. Debido a esto y a que las otras arquitecturas evaluadas daban peores métricas en el conjunto de validación, se optó por implementar este modelo.

El MAE se eleva ligeramente en el conjunto de test (fig. 4.3) en comparación con el de validación, 5.51 de MAE frente a 4.78. Esta diferencia entre ambos conjuntos podría significar que no son suficientemente semejantes entre ellos. Esto puede deberse a que los conjuntos son demasiado pequeños (el 10%) como para abarcar la variedad del conjunto entero, siendo este muy heterogéneo por conformarse de 11 bases de datos diferentes. También se puede deber a que la red está especialmente adaptada a las particularidades que pueda tener el conjunto de validación debido a que sus métricas se utilizaron durante la optimización. Es por esto que se utiliza un conjunto de test independiente, y siempre se espera que los resultados en éste empeoren. Por otro lado, la correlación y el coeficiente de determinación no se ven muy afectados, teniendo un 0.94 en validación y 0.92 en test de correlación, y un 0.9 en validación y 0.87 en test de R^2 . Además, el p-valor de la correlación entre la edad cerebral y la cronológica es prácticamente nula, demostrando una clara dependencia entre ellas.

5.2. Análisis sobre SHAP

Visualizando la figura 4.4, podemos ver que las características más importantes se acumulan en el cuadrante izquierdo superior, donde se posicionan las medidas globales. Entre ellas, las que más importancia tienen son el volumen de la máscara, el volumen segmentado cerebral, el volumen supratentorial sin ventrículos o el volumen de la corteza. También se puede visualizar valores altos en la diagonal en torno a la característica 60, asociados a volúmenes de la materia gris de regiones más específicas.

En los sujetos jóvenes (fig. 4.5), visualmente, se puede ver una clara semejanza con la imagen anterior, donde las características importantes se concentran en la diagonal y en el cuadrante izquierdo superior. Sin embargo, se le atribuye más importancia al área accumbens, el tronco cerebral y la sustancia blanca. Además, la mayoría de las características presenta valores negativos, lo cual es coherente con el hecho de que estos valores tienden a reducir la edad en la predicción, ya que estamos analizando a sujetos jóvenes.

En cuanto a los individuos mayores (fig. 4.6), también se asemeja a la observada en todos los individuos, aunque con una mayor relevancia atribuida a aquellas relacionadas con la característica 35 y sus cocientes.

Este rango coincide con el de los ventrículos. Analizando los valores asociados a las características, se observa que, además de los ventrículos, también tienen importancia el coroides, el putamen, el tálamo y el líquido cefalorraquídeo, aparte de las medidas generales. Al contrario en los jóvenes, la mayoría de las características presenta valores positivos, lo cual es coherente con el hecho de que estos valores tienden a aumentar la edad en la predicción, ya que estamos analizando a sujetos de mayor edad. Cabe destacar que, como se muestra en todos los listados de las características que tienen más importancia, el modelo se suele fijar más en los cocientes que en los volúmenes de cada región, demostrando que esta relación es de importancia a la hora de predecir la edad.

5.3. Estudio de la capacidad de generalización

Si se evalúa el modelo sobre datos no vistos y procedentes de una fuente diferente a la utilizada en el entrenamiento, es decir, el grupo control del Laboratorio de Procesado de Imagen (fig. 4.7), el error vuelve a aumentar a 6.38, pero se ven más afectados la correlación y el coeficiente de determinación, que bajan a 0.83 y 0.67, respectivamente. Es decir, que el modelo comete un mayor error, y la relación entre ambas variables y la variabilidad de la edad cerebral explicada por la por la edad cronológica es menor.

Si superponemos ambas distribuciones de edades (fig. 4.8), podemos ver cierta semejanza en el BAG. Fijándonos en la regresión lineal, la edad predicha en los jóvenes del grupo control es ligera, pero no significativamente mayor; en edades mayores, la regresión es la misma. En ambos casos, se ve una tendencia a la media. Este es un fenómeno común en problemas de regresión, donde los modelos sobreestiman los valores bajos e infraestiman los valores altos.

5.4. Observación del rendimiento en patologías

En esta aplicación clínica, es de especial interés el efecto de la patología en el BAG calculado a partir del modelo desarrollado. En los *boxplots* 4.10, podemos ver que la distribución del BAG entre el grupo control y el grupo de sujetos con FEP es muy semejante con un valor medio prácticamente idéntico (4,32 en el grupo control y 4,28 en el grupo de FEP), aunque la desviación típica en el grupo patológico es menor, con un valor de 6,31 frente a los 7,19 del grupo control. Sin embargo, la media del BAG es mayor en los sujetos con esquizofrenia, de 7,43 años frente a los 2,77 del grupo control, y en este caso una desviación típica ligeramente mayor (8,07 en el grupo de esquizofrenia y 7,32 en el grupo control).

Para evaluar si estas diferencias son significativas, se realizó un análisis estadístico ANCOVA (tablas 4.2 y 4.3). En los sujetos con FEP, se obtuvo que el efecto de la patología sobre el BAG no es significativo, ni tampoco el sexo. Sin embargo, sí que lo son el eTIV y en especial la edad. Esto podría deberse al efecto de la regresión a la media, donde se obtiene un BAG mayor en los extremos, con una sobreestimación en edades tempranas y una infraestimación en la vejez. Esto podría explicar el gran efecto que tiene la edad sobre el BAG.

Por otro lado, en los sujetos con esquizofrenia se observó que el impacto de la patología en el BAG es estadísticamente considerable, lo que indica que la esquizofrenia puede detectarse como un funcionamiento anormal dentro de este modelo. Si bien la edad y el eTIV también muestran efectos significativos, su influencia no es tan marcada como en el otro grupo. En cuanto al sexo, no se encontró una relación estadísticamente significativa.

En la visualización de la regresión lineal (fig. 4.11), se puede ver como el BAG de las patologías es relativamente constante a lo largo de la edad, a diferencia del grupo control o del grupo de test. Esto puede deberse a que la patología opaque el efecto de la regresión a la media prediciendo una mayor edad en edades superiores, lo que compensa la infraestimación en sujetos sanos. Sin embargo, como ya se ha mencionado, el efecto de la patología solo es significativo en la esquizofrenia crónica.

Algunas enfermedades, como la esquizofrenia, afectan a las estructuras cerebrales. Sin embargo, en este

estudio tampoco se tuvo en cuenta muchas variables clínicas intrínsecas de la patología, como si se encuentra en tratamiento, la severidad, o el tiempo desde el inicio de la enfermedad. Estos son aspectos que pueden afectar el envejecimiento del cerebro y, por lo tanto, afectar el BAG. Además, sería conveniente realizar un estudio longitudinal sobre las patologías a analizar para evaluar la evolución del BAG a lo largo del tiempo, ya que éste puede intensificarse como consecuencia de la patología. De esta forma, se podría analizar patrones en la evolución del BAG que podrían ser característicos de algunas patologías pero no de otras.

En cuanto a las regiones más importantes, en la figura 4.12 se puede apreciar que son muy semejantes a las de los sujetos sanos, por lo que se puede deducir que, generalizando a todos los rangos de edades, las regiones más importantes para la predicción de edad siguen siendo las medidas más generales y globales. En los sujetos jóvenes con esquizofrenia se obtuvieron regiones muy diferentes a los sanos, algo no esperado ya que el BAG en jóvenes no se desviaba en exceso entre ambos grupos. Entre estas regiones encontramos especialmente afectada regiones del lóbulo frontal (lóbulo orbitofrontal, lóbulo cuneiforme), el lóbulo temporal y el cerebelo. Otras zonas que también se les atribuye importancia son el núcleo caudado, el tercer ventrículo y el líquido cefalorraquídeo. En el caso de los 5 individuos mayores con esquizofrenia crónica, los resultados son menos explicativos, ya que se reducen a medidas globales. A diferencia de los sujetos mayores sanos, los ventrículos no tienen tanta importancia, posiblemente por la diferencia en el rango de edades. Este estudio de la explicabilidad no nos permite comparar con el grupo sanos porque no es el mismo rango de edades, pero sí que nos permite ver a qué le atribuye importancia el modelo.

5.5. Comparación con la literatura

Como se menciona en la sección 2.1, ya existen modelos que predicen la edad cerebral a partir de MRI. Estos estudios entrenan sus modelos sobre las propias imágenes de resonancia. Sin embargo, en este proyecto se han extraído datos sobre estas imágenes y se ha entrenado el modelo únicamente con medidas del volumen de las regiones, reduciendo considerablemente no solo el tamaño de la base de datos sino también el coste computacional y de almacenamiento que requería un modelo entrenado en imágenes o volúmenes, como es el caso de los estudios previos.

Los resultados obtenidos en algunas de las investigaciones de la literatura son mejores que los de este estudio. Sin embargo, hay que compararlos en igualdad de condiciones. Es necesario que el rango de edades sea similar y que se entrene sobre varias bases de datos. En los casos en los que se entrena únicamente con una base de datos propia y privada, no se puede evaluar su capacidad de extrapolar a otros datos y no es posible recrear el estudio. Por ejemplo, en [29], se entrena con 9 bases de datos distintas y se obtiene un MAE de 2.55 y con un coeficiente de correlación de Spearman de 0.983.

También es de utilidad evaluar el modelo sobre un conjunto de datos externo al entrenamiento, no solo sobre el conjunto de test. Un estudio que evalúa esto es el realizado por I. Hwang [22], donde obtienen un 4.22 de MAE en el conjunto de test y 9.96 de MAE en el grupo externo. Sin embargo, la correlación de Pearson no baja en exceso, obteniendo un 0.862 y un 0.861, respectivamente.

El estudio que se ha realizado no obtiene un MAE tan bajo en los datos locales. Sin embargo, es un análisis más completo con una correlación muy alta. El MAE obtenido en el conjunto de datos externos es mucho menor que el de otras investigaciones, y la correlación en estos mismos no disminuye en exceso. También hay que tener en cuenta la heterogeneidad en la base de datos de entrenamiento, obtenida de diferentes lugares que utilizan diferentes protocolos y escáneres con diferente nivel de calidad. Esto ofrece como resultado una buena generalización y robustez.

Además, este estudio cumple con varios de los retos del *Deep Learning* para la estimación de la edad cerebral. Por un lado, se han probado diferentes estructuras y se ha optado por el modelo que menor coste computacional tiene sin perder rendimiento. Además, los datos empleados no son tan extensos como los que se suelen utilizar, ya que las imágenes requieren mucho espacio de almacenamiento. Esto facilita la escalabilidad y permiten la realización de estudios descentralizados. Otra ventaja de trabajar con medidas volumétricas en vez de con los propios datos obtenidos del escáner es que se puede aplicar el modelo a otras modalidades que también obtengan volúmenes del cerebro, como las tomografías computarizadas.

También se ha aplicado un método de *explainability* y se ha estudiado el efecto de cada región en la predicción, lo que permite estudiar la evolución de cada zona en el envejecimiento. Las inferencias que se extraen de los resultados son que las medidas globales son importantes en todo el rango de edades, pero que en cada subgrupo de edades el modelo se fija más en unas regiones que en otras. Con esto, se ha comprobado que el modelo presta atención a los ventrículos, el líquido cefalorraquídeo, los plexos coroideos de los ventrículos, el putamen y el tálamo. En los jóvenes, se le atribuye importancia a la sustancia blanca, el área accumbens y el troncoencéfalo. Esto concuerda con lo descrito en la imagen 2.5, donde aparecen prácticamente todas las regiones que el modelo ha considerado importantes. Sería de interés estudiar más en detalle el efecto de la edad en las subregiones de los lóbulos para comprobar si esto concuerda con la literatura, en especial las regiones del lóbulo frontal, ya que este es el más afectado.

También se ha evaluado el rendimiento en patologías y se ha comprobado la posibilidad de detectar anomalías en la predicción como método de cribado a las enfermedades que aceleran el envejecimiento cerebral, ya que se ha confirmado que hay diferencias significativas en el rendimiento del modelo cuando se aplica en sujetos con esquizofrenia crónica. Además, tras aplicar el método de *explainability*, se ha comprobado que las regiones que se ven afectadas en la esquizofrenia cobran más importancia, especialmente en los individuos jóvenes, lo que podría explicar el detrimento del rendimiento. Las regiones que coinciden con la literatura (sección 2.2) son el lóbulo frontal (especialmente el lóbulo orbitofrontal), el lóbulo temporal, el núcleo caudado y el tercer ventrículo. En cambio, los resultados en los individuos mayores no fueron reveladores.

Capítulo 6

CONCLUSIONES

En este estudio, se desarrolló un modelo de *Deep Learning* para la predicción de la edad cerebral basado en medidas del volumen de las regiones, extraídas de imágenes de resonancia magnética (MRI). El rendimiento del modelo fue satisfactorio en los conjuntos de validación y test, con un MAE de 4.78 en validación y un 5.51 en test, y una correlación de 0.94 en validación y 0.92 en test. La correlación se mantiene alta, sin embargo, se observa una ligera diferencia en el MAE entre ambos conjuntos, posiblemente debido a la heterogeneidad de la base de datos y el tamaño limitado de ambos subconjuntos, impidiendo que abarquen toda la variedad. También puede deberse a una excesiva optimización en base a los resultados obtenidos del grupo de validación durante el entrenamiento. Cuando el modelo se aplica en un conjunto de datos externos, hay un aumento en el error (MAE 6.38) y una caída en la correlación (correlación 0.83), lo que demuestra una capacidad reducida de generalización, pero no nula, a diferencia de otros modelos descritos en la literatura.

El análisis con SHAP reveló que las características más importantes para la predicción de la edad cerebral corresponden a medidas globales cuando se contemplan todos los individuos, sin distinción de edad. Cuando se evalúa la importancia de las características por rangos de edades, las medidas globales siguen teniendo importancia, pero también otras regiones. En sujetos jóvenes, áreas como el troncoencéfalo, el área accumbens y la sustancia blanca tienen más importancia. En individuos mayores, el líquido cefalorraquídeo, los ventrículos, el coroides, el putamen y el tálamo ganaron relevancia. Estos resultados son consistentes con investigaciones previas y confirman que las características cerebrales clave cambian a lo largo del tiempo. Además, el modelo presta más atención a los cocientes que a los volúmenes de cada región, demostrando que esta relación es de importancia a la hora de predecir la edad.

En cuanto al estudio clínico, el análisis ANCOVA reveló que el efecto de un primer episodio psicótico sobre el BAG no es significativo. Por otro lado, en el análisis ANCOVA con sujetos con esquizofrenia se vio que esta patología tiene un impacto significativo sobre el BAG.

Se estudió el modelo a nivel explicativo para atribuir niveles de importancia a las diferentes características. Se observó que en los jóvenes con esquizofrenia crónica, el modelo otorgaba importancia al lóbulo frontal, el lóbulo temporal, el núcleo caudado y el tercer ventrículo, regiones que se ven alteradas en la esquizofrenia.

En comparación con estudios previos, el modelo propuesto presenta varias ventajas destacables. Al trabajar con datos de volúmenes de regiones en lugar de imágenes completas, reduce considerablemente el coste computacional y la necesidad de almacenamiento, lo que facilita su escalabilidad y la posibilidad de realizar estudios descentralizados. Esto lo convierte en una opción más eficiente para analizar grandes volúmenes de datos sin perder robustez en las predicciones. Además, se aporta información adicional sobre las relaciones entre las regiones mediante su cociente, y se colocan en una matriz para aprovechar el potencial de los modelos de *Deep Learning* en procesamiento de imagen. Aunque el rendimiento en términos de MAE es inferior a otros enfoques basados en imágenes, el modelo mantiene una buena capacidad de generalización, especialmente al haber sido entrenado con una base de datos diversa y heterogénea, lo que le permite adaptarse mejor a datos externos y reducir la pérdida de rendimiento en diferentes fuentes. Además, este trabajo incluye un análisis de explicabilidad mediante técnicas como SHAP, algo

que muchos estudios no ofrecen, lo que permite entender qué regiones cerebrales influyen más en la predicción de la edad. Finalmente, una de las contribuciones más valiosas es la evaluación del rendimiento en patologías como la esquizofrenia crónica, donde el modelo obtiene unos valores de BAG anómalos que son significativamente diferentes al de sujetos sanos. Esto sugiere posibles aplicaciones clínicas, como el cribado de enfermedades que aceleran el envejecimiento cerebral.

A pesar de la extensividad de este estudios, aún quedan varios aspectos por abordar en futuros trabajos que no se han abordado por falta de tiempo:

- Mejorar la capacidad de generalización del modelo, incluso si eso conlleva un ligero detrimento en las métricas de validación.
- Investigar el efecto del género en la estimación del *Brain Age*, ya que las diferencias biológicas podrían influir en el envejecimiento cerebral de manera distinta entre hombres y mujeres.
- Realizar una comparación más amplia con otros modelos de *Machine Learning* y arquitecturas más sofisticadas con el objetivo de identificar enfoques más eficientes o precisos para este tipo de tarea.
- Incorporar la estimación de la incertidumbre en las predicciones con el objetivo de obtener resultados más fiables.
- Comprobar y evaluar si este enfoque podría aplicarse a datos extraídos de otras modalidades que aporten datos volumétricos cerebrales, como tomografías computarizadas (CT).
- Probar el rendimiento del modelo en otras patologías que dispone el Laboratorio de Procesado de Imagen.
- Profundizar en el estudio de las regiones cerebrales que influyen en la predicción de la edad cerebral y realizar un análisis estadístico y no solo visual.
- Combinar el *Brain Age* con otros biomarcadores, como la metilación de ADN, para obtener mejores resultados, ya que se ha observado la existencia de una sinergia entre estos.

REFERENCIAS

- [1] S. Badillo, B. Banfai, F. Birzele, I. I. Davydov, L. Hutchinson, T. Kam-Thong, J. Siebourg-Polster, B. Steiert y J. D. Zhang, «An Introduction to Machine Learning,» *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 107, n.º 4, págs. 871-885, mar. de 2020, ISSN: 1532-6535. DOI: [10.1002/cpt.1796](http://dx.doi.org/10.1002/cpt.1796). dirección: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.1796>.
- [2] L. Baecker, R. Garcia-Dias, S. Vieira, C. Scarpazza y A. Mechelli, «Machine learning for brain age prediction: Introduction to methods and clinical applications,» *eBioMedicine*, vol. 72, pág. 103600, 2021, ISSN: 2352-3964. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103600>. dirección: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396421003935>.
- [3] Y. Blinkouskaya, A. Caçoilo, T. Gollamudi, S. Jalalian y J. Weickenmeier, «Brain aging mechanisms with mechanical manifestations,» *Mechanisms of Ageing and Development*, vol. 200, pág. 111575, 2021, ISSN: 0047-6374. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111575>. dirección: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0047637421001470>.
- [4] A. Bosch Rué, J. Casas-Roma y T. Lozano Bagén, *Deep learning : principios y fundamentos* (Manuales (Tecnología)), spa, Primera edición en lengua castellana. Barcelona: Editorial UOC, 2019, ISBN: 9788491806578.
- [5] N. Burkart y M. F. Huber, «A Survey on the Explainability of Supervised Machine Learning,» *CoRR*, vol. abs/2011.07876, 2020. arXiv: 2011.07876. dirección: <https://arxiv.org/abs/2011.07876>.
- [6] J. F. Cano, M. Fierro-Urresta, C. R. Vanegas, M. Alzate, A. Olarte, R. Cendales y R. N. Córdoba, «Factores pronósticos de esquizofrenia en primer episodio psicótico,» *Revista de Salud Pública*, vol. 9, n.º 3, págs. 455-464, jul. de 2007. dirección: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/view/96513>.
- [7] M. Cheung, J. Shi, O. Wright, L. Y. Jiang, X. Liu y J. M. F. Moura, «Graph Signal Processing and Deep Learning: Convolution, Pooling, and Topology,» *IEEE Signal Processing Magazine*, vol. 37, n.º 6, págs. 139-149, 2020. DOI: [10.1109/MSP.2020.3014594](https://doi.org/10.1109/MSP.2020.3014594).
- [8] J. H. Cole, S. J. Ritchie, M. E. Bastin, M. C. Valdés Hernández, S. Muñoz Maniega, N. Royle, J. Corley, A. Pattie, S. E. Harris, Q. Zhang, N. R. Wray, P. Redmond, R. E. Marioni, J. M. Starr, S. R. Cox, J. M. Wardlaw, D. J. Sharp e I. J. Deary, «Brain age predicts mortality,» en *Mol. Psychiatry*, vol. 23, n.º 5, págs. 1385-1392, mayo de 2018.

- [9] J. H. Cole, R. E. Marioni, S. E. Harris e I. J. Deary, «Brain age and other bodily 'ages': implications for neuropsychiatry,» en *Mol. Psychiatry*, vol. 24, n.º 2, págs. 266-281, feb. de 2019.
- [10] J. H. Cole y K. Franke, «Predicting Age Using Neuroimaging: Innovative Brain Ageing Biomarkers,» *Trends in Neurosciences*, vol. 40, n.º 12, págs. 681-690, 2017, ISSN: 0166-2236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.10.001>. dirección: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016622361730187X>.
- [11] C. Constantinides, L. K. Han, C. Alloza, L. Antonucci, C. Arango, R. Ayasa-Arriola, N. Banaj, A. Bertolino, S. Borgwardt, J. Bruggemann, J. Bustillo, O. Bykhovski, V. Carr, S. Catts, Y.-C. Chung, B. Crespo-Facorro, C. M. Díaz-Caneja, G. Donohoe, S. D. Plessis, J. Edmond, S. Ehrlich, R. Emsley, L. T. Eyler, P. Fuentes-Claramonte, F. Georgiadis, M. Green, A. Guerrero-Pedraza, M. Ha, T. Hahn, F. A. Henskens, L. Holleran, S. Homan, P. Homan, N. Jahanshad, J. Janssen, E. Ji, S. Kaiser, V. Kaleda, M. Kim, W.-S. Kim, M. Kirschner, P. Kochunov, Y. B. Kwak, J. S. Kwon, I. Lebedeva, J. Liu, P. Mitchie, S. Michielse, D. Mothersill, B. Mowry, V. O.-G. de la Foz, C. Pantelis, G. Pergola, F. Piras, E. Pomarol-Clotet, A. Preda, Y. Quidé, P. E. Rasser, K. Rootes-Murdy, R. Salvador, M. Sangiuliano, S. Sarró, U. Schall, A. Schmidt, R. J. Scott, P. Selvaggi, K. Sim, A. Skoch, G. Spalletta, F. Spaniel, S. I. Thomopoulos, D. Tomecek, A. S. Tomyshev, D. Tordesillas-Gutiérrez, T. van Amelsvoort, J. Vázquez-Bourgon, D. Vecchio, A. Voineskos, C. S. Weickert, T. Weickert, P. M. Thompson, L. Schmaal, T. G. van Erp, J. Turner, J. H. Cole, D. Dima y E. Walton, «Brain ageing in schizophrenia: evidence from 26 international cohorts via the ENIGMA Schizophrenia consortium,» *medRxiv*, 2022. DOI: 10.1101/2022.01.10.21267840. eprint: <https://www.medrxiv.org/content/early/2022/01/11/2022.01.10.21267840.full.pdf>. dirección: <https://www.medrxiv.org/content/early/2022/01/11/2022.01.10.21267840>.
- [12] C. DeCarli, J. Massaro, D. Harvey, J. Hald, M. Tullberg, R. Au, A. Beiser, R. D'Agostino y P. A. Wolf, «Measures of brain morphology and infarction in the framingham heart study: establishing what is normal,» *Neurobiology of aging*, vol. 26, n.º 4, págs. 491-510, 2005.
- [13] N. C. Dvornek y X. Li, «Chapter 13 - Deep learning with connectomes,» en *Connectome Analysis*, M. D. Schirmer, T. Arichi y A. W. Chung, eds., Academic Press, 2023, págs. 289-308, ISBN: 978-0-323-85280-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85280-7.00013-0>. dirección: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323852807000130>.
- [14] *FastSurfer* — *deep-mi.org*, <https://deep-mi.org/research/fast-surfer/>, [Accessed 08-09-2024].
- [15] A. M. Fjell y K. B. Walhovd, *Reviews in the Neurosciences*, vol. 21, n.º 3, págs. 187-222, 2010. DOI: [doi:10.1515/REVNEURO.2010.21.3.187](https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2010.21.3.187). dirección: <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2010.21.3.187>.
- [16] K. Franke y C. Gaser, «Ten years of BrainAGE as a neuroimaging biomarker of brain aging: What insights have we gained?» en *Front. Neurol.*, vol. 10, pág. 789, ago. de 2019.
- [17] *FreeSurfer* — *surfer.nmr.mgh.harvard.edu*, <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>, [Accessed 08-09-2024].

-
- [18] I. Goodfellow, Y. Bengio y A. Courville, *Deep Learning*. MIT Press, 2016, <http://www.deeplearningbook.org>.
- [19] T. Hahn, J. Ernsting, N. R. Winter, V. Holstein, R. Leenings, M. Beisemann, L. Fisch, K. Sarink, D. Emden, N. Opel, R. Redlich, J. Repple, D. Grotegerd, S. Meinert, J. G. Hirsch, T. Niendorf, B. Endemann, F. Bamberg, T. Kröncke, R. Bülow, H. Völzke, O. von Stackelberg, R. F. Sowade, L. Umutlu, B. Schmidt, S. Caspers, H. Kugel, T. Kircher, B. Risse, C. Gaser, J. H. Cole, U. Dannlowski y K. Berger, «An Uncertainty-Aware, Shareable and Transparent Neural Network Architecture for Brain-Age Modeling,» *CoRR*, vol. abs/2107.07977, 2021. arXiv: 2107.07977. dirección: <https://arxiv.org/abs/2107.07977>.
- [20] S. O. Haykin, *Neural Networks and Learning Machines*, 3.^a ed. Upper Saddle River, NJ: Pearson, nov. de 2008.
- [21] G. Huang, Z. Liu, L. Van Der Maaten y K. Q. Weinberger, «Densely Connected Convolutional Networks,» en *2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, 2017, págs. 2261-2269. DOI: 10.1109/CVPR.2017.243.
- [22] I. Hwang, E. K. Yeon, J. Y. Lee, R.-E. Yoo, K. M. Kang, T. J. Yun, S. H. Choi, C.-H. Sohn, H. Kim y J.-h. Kim, «Prediction of brain age from routine T2-weighted spin-echo brain magnetic resonance images with a deep convolutional neural network,» *Neurobiology of Aging*, vol. 105, págs. 78-85, sep. de 2021, ISSN: 0197-4580. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.04.015. dirección: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.04.015>.
- [23] E. Johnstone, C. Frith, T. Crow, J. Husband y L. Kreel, «CEREBRAL VENTRICULAR SIZE AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN CHRONIC SCHIZOPHRENIA,» *The Lancet*, vol. 308, n.º 7992, págs. 924-926, 1976, Originally published as Volume 2, Issue 7992, ISSN: 0140-6736. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)90890-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)90890-4). dirección: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673676908904>.
- [24] G. Kaur, *Neural Networks: A journey into the weights and biases — gurmeharkaur01*, <https://medium.com/@gurmeharkaur01/neural-networks-a-journey-into-the-weights-and-biases-39a00ac9265b>, [Accessed 22-08-2024].
- [25] B. Kirkpatrick, «EL CONCEPTO DE ESQUIZOFRENIA,» *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, vol. 2, n.º 3, págs. 105-107, jul. de 2009, ISSN: 1888-9891. DOI: 10.1016/S1888-9891(09)72400-0. dirección: [http://dx.doi.org/10.1016/S1888-9891\(09\)72400-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1888-9891(09)72400-0).
- [26] R. Lazin, X. Shen y E. Anagnostou, «Estimation of flood-damaged cropland area using a convolutional neural network,» *Environmental Research Letters*, vol. 16, n.º 5, pág. 054011, abr. de 2021. DOI: 10.1088/1748-9326/abeba0. dirección: <https://dx.doi.org/10.1088/1748-9326/abeba0>.
- [27] Y. LeCun, Y. Bengio y G. Hinton, «Deep learning,» *nature*, vol. 521, n.º 7553, pág. 436, 2015.
- [28] J. Lee y H.-J. Kim, «Normal Aging Induces Changes in the Brain and Neurodegeneration Progress: Review of the Structural, Biochemical, Metabolic, Cellular, and Molecular Changes,» *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 14, jun. de 2022, ISSN: 1663-4365. DOI:

- 10.3389/fnagi.2022.931536. dirección: <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2022.931536>.
- [29] H. Lim, Y. Joo, E. Ha, Y. Song, S. Yoon y T. Shin, «Brain Age Prediction Using Multi-Hop Graph Attention Combined with Convolutional Neural Network,» *Bioengineering*, vol. 11, n.º 3, 2024, ISSN: 2306-5354. dirección: <https://www.mdpi.com/2306-5354/11/3/265>.
- [30] S. N. Lockhart y C. DeCarli, «Structural Imaging Measures of Brain Aging,» *Neuropsychology Review*, vol. 24, n.º 3, págs. 271-289, ago. de 2014, ISSN: 1573-6660. DOI: 10.1007/s11065-014-9268-3. dirección: <http://dx.doi.org/10.1007/s11065-014-9268-3>.
- [31] S. M. Lundberg y S.-I. Lee, «A Unified Approach to Interpreting Model Predictions,» en *Advances in Neural Information Processing Systems 30*, I. Guyon, U. V. Luxburg, S. Bengio, H. Wallach, R. Fergus, S. Vishwanathan y R. Garnett, eds., Curran Associates, Inc., 2017, págs. 4765-4774. dirección: <http://papers.nips.cc/paper/7062-a-unified-approach-to-interpreting-model-predictions.pdf>.
- [32] *Machine Learning, Deep Learning e Inteligencia Artificial: ¿Qué es y por qué todo el mundo habla de ello? - DevAcademy España — devacademy.es*, <https://www.devacademy.es/machine-learning-deep-learning-e-inteligencia-artificial-mundo-habla-ello>, [Accessed 18-08-2024].
- [33] R. J. Meszlényi, K. Buza y Z. Vidnyánszky, «Resting State fMRI Functional Connectivity-Based Classification Using a Convolutional Neural Network Architecture,» eng, *Frontiers in neuroinformatics*, vol. 11, págs. 61-61, 2017, ISSN: 1662-5196.
- [34] I. Nenadić, M. Dietzek, K. Langbein, H. Sauer y C. Gaser, «BrainAGE score indicates accelerated brain aging in schizophrenia, but not bipolar disorder,» *Psychiatry Research: Neuroimaging*, vol. 266, págs. 86-89, 2017, ISSN: 0925-4927. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.05.006>. dirección: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925492717301002>.
- [35] H. Peng, W. Gong, C. F. Beckmann, A. Vedaldi y S. M. Smith, «Accurate brain age prediction with lightweight deep neural networks,» *Medical Image Analysis*, vol. 68, pág. 101 871, 2021, ISSN: 1361-8415. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.media.2020.101871>. dirección: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841520302358>.
- [36] R. Peters, «Ageing and the brain: This article is part of a series on ageing edited by Professor Chris Bulpitt,» *Postgraduate Medical Journal*, vol. 82, n.º 964, págs. 84-88, feb. de 2006, ISSN: 0032-5473. DOI: 10.1136/pgmj.2005.036665. eprint: <https://academic.oup.com/pmj/article-pdf/82/964/84/50024177/postgradmedj-82-84.pdf>. dirección: <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.036665>.
- [37] S. E. de Psiquiatría, *Consenso español sobre evaluación y tratamiento de la esquizofrenia*. Sociedad Española de Psiquiatría, 1998. dirección: <https://books.google.es/books?id=FBE3NQAACAAJ>.
- [38] D. F. Salisbury, B. M. Wulf, D. Seibold, B. A. Coffman, M. T. Curtis y H. T. Karim, «Predicted Brain Age in First-Episode Psychosis: Association with Inexpressivity,» *Brain Sciences*, vol. 14, n.º 6, 2024, ISSN: 2076-3425. DOI: 10.3390/brainsci14060532. dirección: <https://www.mdpi.com/2076-3425/14/6/532>.

-
- [39] H. Selma Sánchez, «NEUROPSICOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA,» Español, *Cuadernos de Neuropsicología / Panamerican Journal of Neuropsychology*, 2008. dirección: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=439642482002>.
- [40] A. Shrikumar, P. Greenside y A. Kundaje, «Learning Important Features Through Propagating Activation Differences,» *CoRR*, vol. abs/1704.02685, 2017. arXiv: 1704.02685. dirección: <http://arxiv.org/abs/1704.02685>.
- [41] A. Singh, S. Sengupta y V. Lakshminarayanan, «Explainable deep learning models in medical image analysis,» *CoRR*, vol. abs/2005.13799, 2020. arXiv: 2005.13799. dirección: <https://arxiv.org/abs/2005.13799>.
- [42] L. Soumya Kumari y R. Sundarajan, «A review on brain age prediction models,» *Brain Research*, vol. 1823, pág. 148 668, 2024, ISSN: 0006-8993. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148668>. dirección: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899323004390>.
- [43] M. Tanveer, M. Ganaie, I. Beheshti, T. Goel, N. Ahmad, K.-T. Lai, K. Huang, Y.-D. Zhang, J. Del Ser y C.-T. Lin, «Deep learning for brain age estimation: A systematic review,» *Information Fusion*, vol. 96, págs. 130-143, 2023, ISSN: 1566-2535. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.inffus.2023.03.007>. dirección: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156625352300088X>.
- [44] S. Vieira, W. Lopez Pinaya y A. Mechelli, «Introduction to machine learning,» English, en *Machine Learning*. Netherlands: Elsevier, ene. de 2019, págs. 1-20, ISBN: 9780128157398. DOI: 10.1016/B978-0-12-815739-8.00001-8.
- [45] Viswanatha, R. A, B. Suhas y Adithya, «Solution for XOR problem with Neural Networks using Google Colab and MATLAB / Simulink,» *Saudi J. Eng. Technol.*, vol. 8, n.º 1, págs. 16-28, ene. de 2023.
- [46] D. H. Wolpert, «The lack of a priori distinctions between learning algorithms,» *Neural Comput.*, vol. 8, n.º 7, págs. 1341-1390, sep. de 1996, ISSN: 0899-7667. DOI: 10.1162/neco.1996.8.7.1341. dirección: <https://doi.org/10.1162/neco.1996.8.7.1341>.
- [47] I. C. Wright, S. Rabe-Hesketh, P. W. Woodruff, A. S. David, R. M. Murray y E. T. Bullmore, «Meta-Analysis of Regional Brain Volumes in Schizophrenia,» *American Journal of Psychiatry*, vol. 157, n.º 1, págs. 16-25, 2000, PMID: 10618008. DOI: 10.1176/ajp.157.1.16. eprint: <https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.16>. dirección: <https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.16>.
- [48] K. Yamaguchi, «Intrinsic Meaning of Shapley Values in Regression,» en *2020 11th International Conference on Awareness Science and Technology (iCAST)*, 2020, págs. 1-6. DOI: 10.1109/iCAST51195.2020.9319492.
- [49] M. Yani, M. B. I. S Si. y M. C. S. S.T., «Application of Transfer Learning Using Convolutional Neural Network Method for Early Detection of Terry's Nail,» *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 1201, 2019. dirección: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:195493542>.

- [50] Y. Zhang, N. Farrugia y P. Bellec, «Deep learning models of cognitive processes constrained by human brain connectomes,» *Medical Image Analysis*, vol. 80, pág. 102507, 2022, ISSN: 1361-8415. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.media.2022.102507>. dirección: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841522001542>.
- [51] P. Zhou, X. Xie, Z. Lin y S. Yan, «Towards Understanding Convergence and Generalization of AdamW,» *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 46, n.º 9, págs. 6486-6493, 2024. DOI: [10.1109/TPAMI.2024.3382294](https://doi.org/10.1109/TPAMI.2024.3382294).
- [52] Y. Zhou, L. N. Y. Wong y K. K. C. Tse, «Novel Rock Image Classification: The Proposal and Implementation of HKUDES Net,» *Rock Mechanics and Rock Engineering*, vol. 56, n.º 5, págs. 3825-3841, feb. de 2023, ISSN: 1434-453X. DOI: [10.1007/s00603-023-03235-0](https://doi.org/10.1007/s00603-023-03235-0). dirección: <http://dx.doi.org/10.1007/s00603-023-03235-0>.

APÉNDICES

6.1. Primer apéndice: lista de características

A continuación tenemos una tabla con las características cerebrales empleadas en el estudio.

Acrónimo	Descripción completa
eTIV	Volumen intracraneal estimado
MaskVol	Volumen de la máscara
BrainSegVol	Volumen segmentado cerebral
CortexVol	Volumen de la corteza
TotalGrayVol	Volumen total de materia gris
SubCortGrayVol	Volumen de materia gris subcortical
CerebralWhiteMatterVol	Volumen de materia blanca cerebral
SupraTentorialVolNotVent	Volumen supratentorial sin ventrículos
Volume Brain Stem	Volumen del tronco cerebral
Volume Left Cerebellum White Matter	Volumen de la materia blanca del cerebelo izquierdo
Volume Left Cerebellum Cortex	Volumen de la corteza del cerebelo izquierdo
Volume Left Thalamus	Volumen del tálamo izquierdo
Volume Left Caudate	Volumen del caudado izquierdo
Volume Left Putamen	Volumen del putamen izquierdo

6.1. Primer apéndice: lista de características

Acrónimo	Descripción completa
Volume Left Pallidum	Volumen del pálido izquierdo
Volume Left Hippocampus	Volumen del hipocampo izquierdo
Volume Left Amygdala	Volumen de la amígdala izquierda
Volume Left Accumbens Area	Volumen del área accumbens izquierda
Volume Left VentralDC	Volumen de la región ventral diencefálica izquierda
Volume Left Choroid Plexus	Volumen del plexo coroideo izquierdo
Volume Right Cerebellum White Matter	Volumen de la materia blanca del cerebelo derecho
Volume Right Cerebellum Cortex	Volumen de la corteza del cerebelo derecho
Volume Right Thalamus	Volumen del tálamo derecho
Volume Right Caudate	Volumen del caudado derecho
Volume Right Putamen	Volumen del putamen derecho
Volume Right Pallidum	Volumen del pálido derecho
Volume Right Hippocampus	Volumen del hipocampo derecho
Volume Right Amygdala	Volumen de la amígdala derecha
Volume Right Accumbens Area	Volumen del área accumbens derecha
Volume Right VentralDC	Volumen de la región ventral diencefálica derecha
Volume Right Choroid Plexus	Volumen del plexo coroideo derecho
Volume CSF	Volumen del líquido cefalorraquídeo
VentricleChoroidVol	Volumen de los ventrículos y plexos coroideos
Volume Left Lateral Ventricle	Volumen del ventrículo lateral izquierdo
Volume Left Inf Lat Vent	Volumen del ventrículo inferior lateral izquierdo

Acrónimo	Descripción completa
Volume Right Lateral Ventricle	Volumen del ventrículo lateral derecho
Volume Right Inf Lat Vent	Volumen del ventrículo inferior lateral derecho
Volume 3rd Ventricle	Volumen del tercer ventrículo
Volume 4th Ventricle	Volumen del cuarto ventrículo
GrayVol lh Caudal Anterior Cingulate	Volumen de materia gris de la corteza anterior cingulada caudal izquierda
GrayVol lh Caudal Middle Frontal	Volumen de materia gris de la corteza frontal media caudal izquierda
GrayVol lh Cuneus	Volumen de materia gris del cuneus izquierdo
GrayVol lh Entorrhinal	Volumen de materia gris del área entorrhinal izquierda
GrayVol lh Fusiform	Volumen de materia gris de la corteza fusiforme izquierda
GrayVol lh Inferior Parietal	Volumen de materia gris del lóbulo parietal inferior izquierdo
GrayVol lh Inferior Temporal	Volumen de materia gris del lóbulo temporal inferior izquierdo
GrayVol lh Isthmus Cingulate	Volumen de materia gris de la corteza isthmo cingulada izquierda
GrayVol lh Lateral Occipital	Volumen de materia gris del lóbulo occipital lateral izquierdo
GrayVol lh Lateral Orbitofrontal	Volumen de materia gris de la corteza orbitofrontal lateral izquierda
GrayVol lh Lingual	Volumen de materia gris del lóbulo lingual izquierdo
GrayVol lh Medial Orbitofrontal	Volumen de materia gris de la corteza orbitofrontal medial izquierda
GrayVol lh Middle Temporal	Volumen de materia gris del lóbulo temporal medio izquierdo

Acrónimo	Descripción completa
GrayVol lh Parahippocampal	Volumen de materia gris del área parahipocampal izquierda
GrayVol lh Paracentral	Volumen de materia gris de la región paracentral izquierda
GrayVol lh Pars Opercularis	Volumen de materia gris de la pars opercularis izquierda
GrayVol lh Pars Orbitalis	Volumen de materia gris de la pars orbitalis izquierda
GrayVol lh Pars Triangularis	Volumen de materia gris de la pars triangularis izquierda
GrayVol lh Pericalcarine	Volumen de materia gris de la corteza pericalcarina izquierda
GrayVol lh Postcentral	Volumen de materia gris de la corteza postcentral izquierda
GrayVol lh Posterior Cingulate	Volumen de materia gris de la corteza cingulada posterior izquierda
GrayVol lh Precentral	Volumen de materia gris de la corteza precentral izquierda
GrayVol lh Precuneus	Volumen de materia gris del precuneus izquierdo
GrayVol lh Rostral Anterior Cingulate	Volumen de materia gris de la corteza anterior cingulada rostral izquierda
GrayVol lh Rostral Middle Frontal	Volumen de materia gris de la corteza frontal media rostral izquierda
GrayVol lh Superior Frontal	Volumen de materia gris de la corteza frontal superior izquierda
GrayVol lh Superior Parietal	Volumen de materia gris del lóbulo parietal superior izquierdo
GrayVol lh Superior Temporal	Volumen de materia gris del lóbulo temporal superior izquierdo
GrayVol lh Supramarginal	Volumen de materia gris de la corteza supramarginal izquierda
GrayVol lh Frontal Pole	Volumen de materia gris del polo frontal izquierdo

Acrónimo	Descripción completa
GrayVol lh Temporal Pole	Volumen de materia gris del polo temporal izquierdo
GrayVol lh Transverse Temporal	Volumen de materia gris de la corteza transversa temporal izquierda

Tabla A.1: Características cerebrales empleadas en el estudio.

6.2. Segundo apéndice: imágenes de SHAP por rangos de edad

Estas son las imágenes obtenidas de SHAP por rangos de edades de 10 años desde los 5 hasta los 88 años, siendo 88 la edad máxima en el grupo de test.

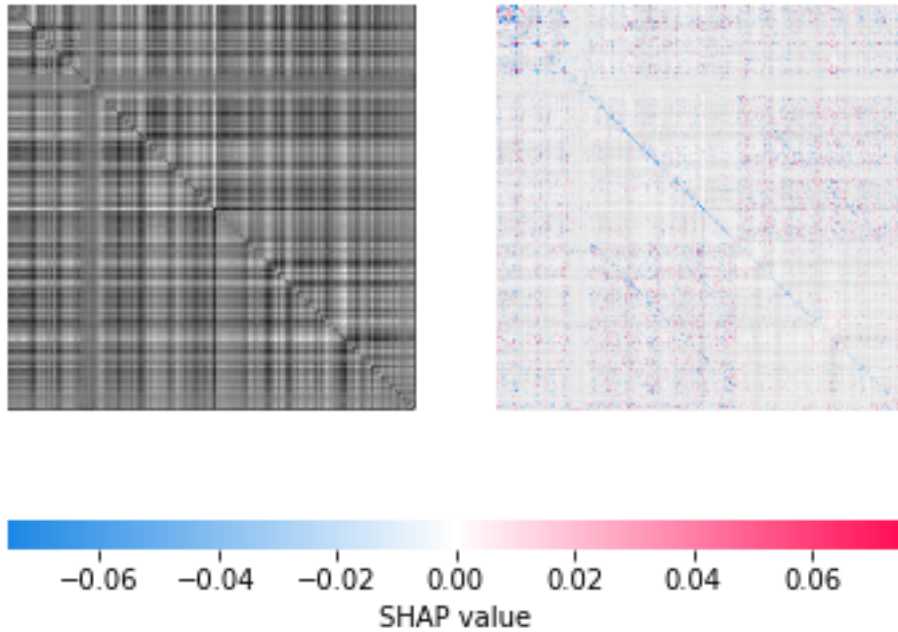


Figura B.1: Promedio sin valor absoluto de los individuos entre 5 y 15 años.

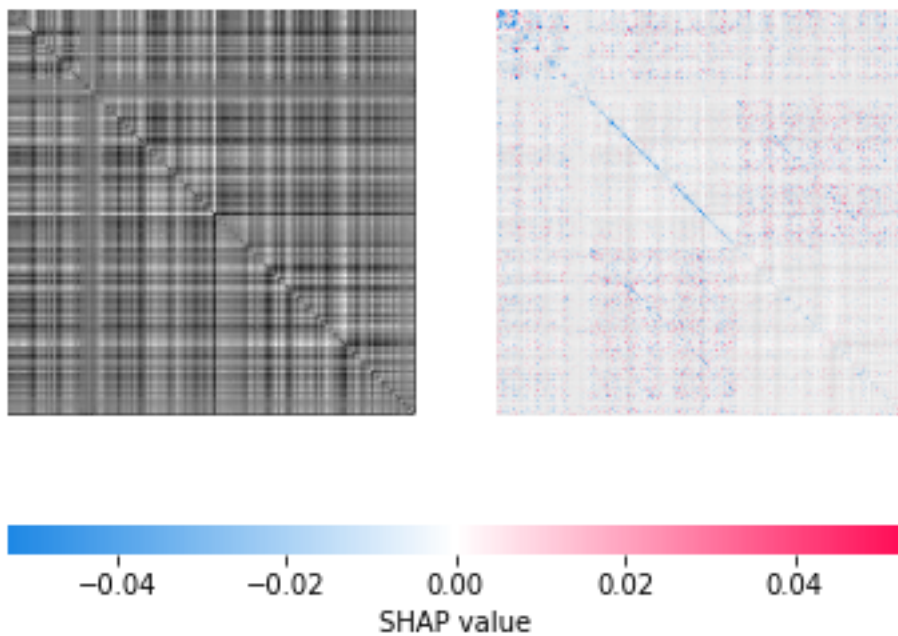


Figura B.2: Promedio sin valor absoluto de los individuos entre 15 y 25 años.

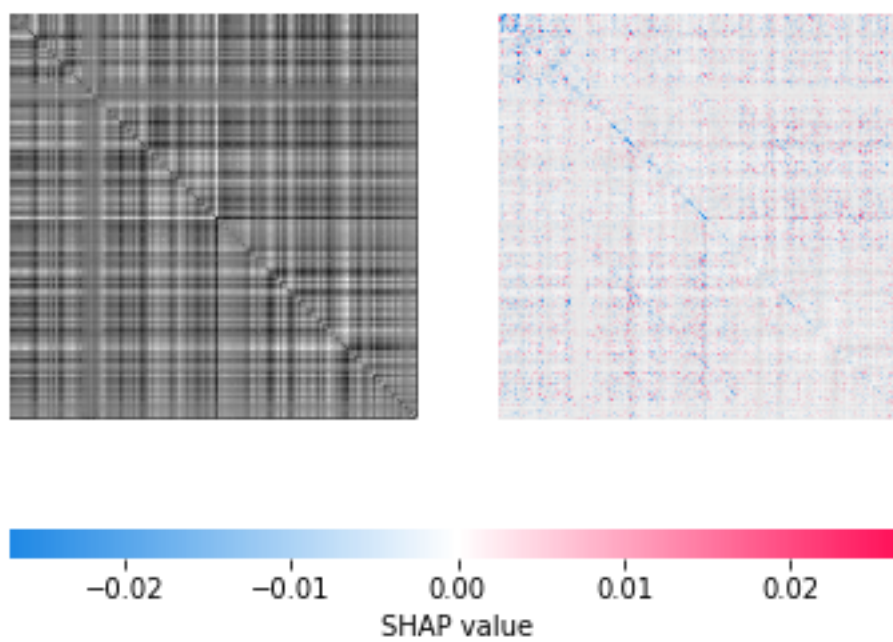


Figura B.3: Promedio sin valor absoluto de los individuos entre 25 y 35 años.

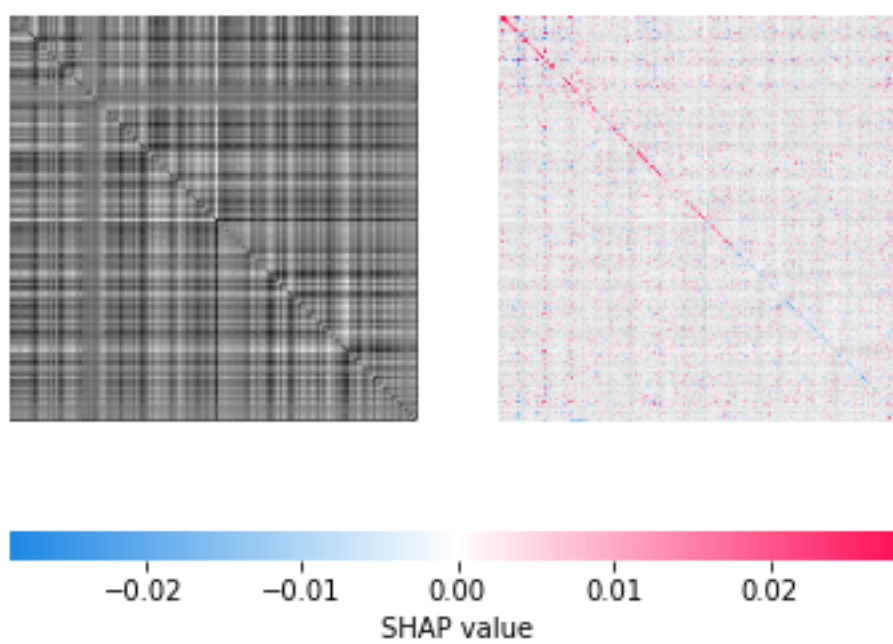


Figura B.4: Promedio sin valor absoluto de los individuos entre 35 y 45 años.

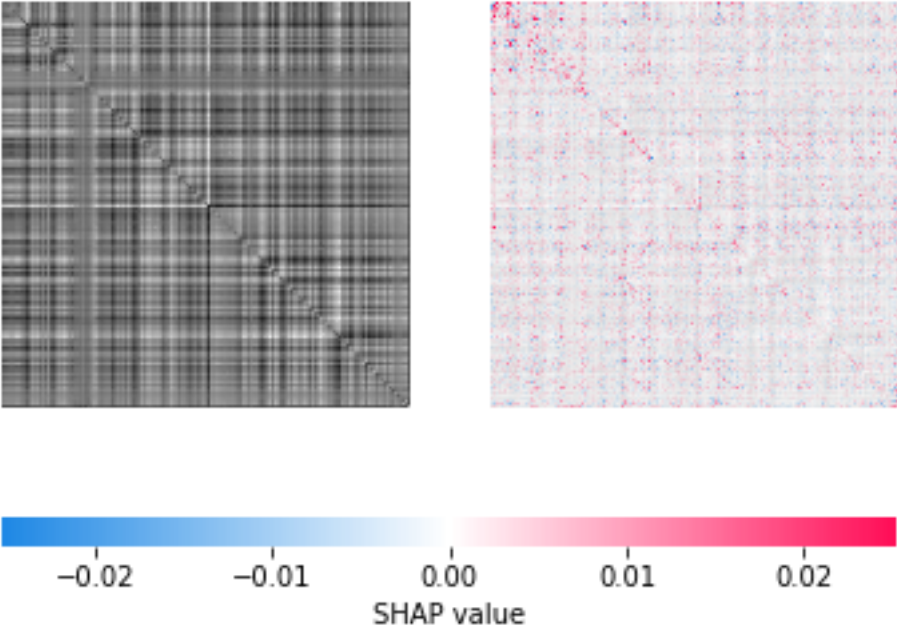


Figura B.5: Promedio sin valor absoluto de los individuos entre 45 y 55 años.

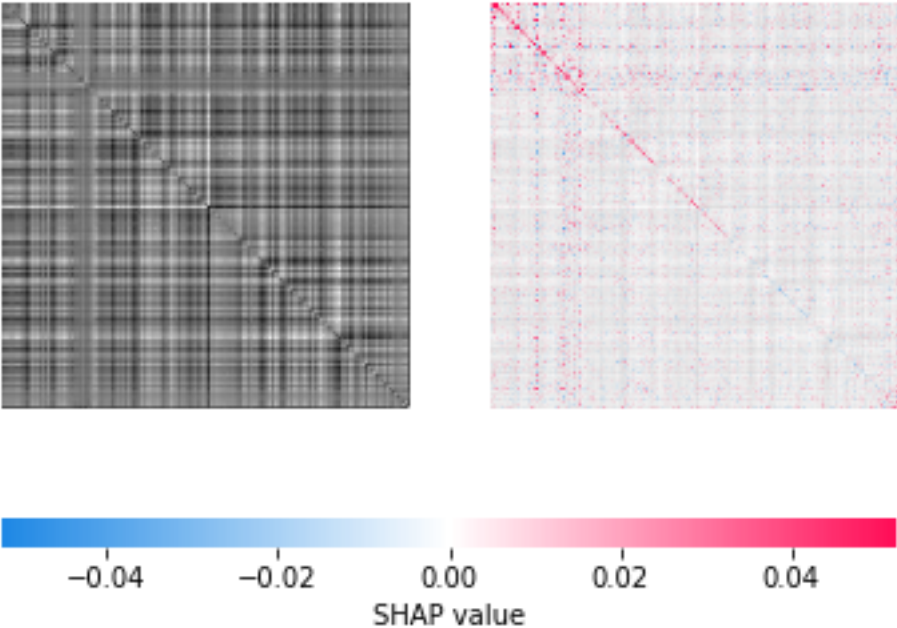


Figura B.6: Promedio sin valor absoluto de los individuos entre 55 y 65 años.

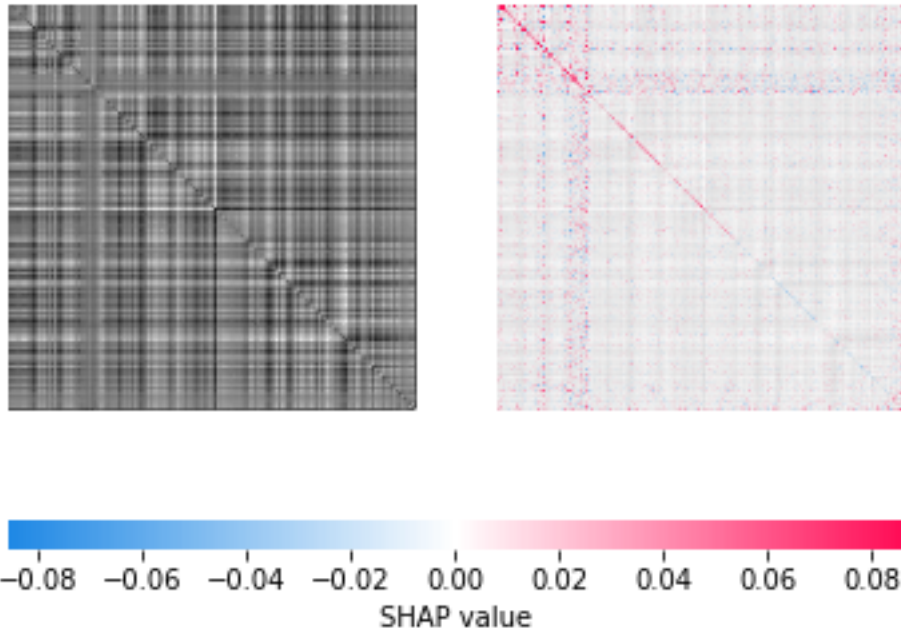


Figura B.7: Promedio sin valor absoluto de los individuos entre 65 y 75 años.

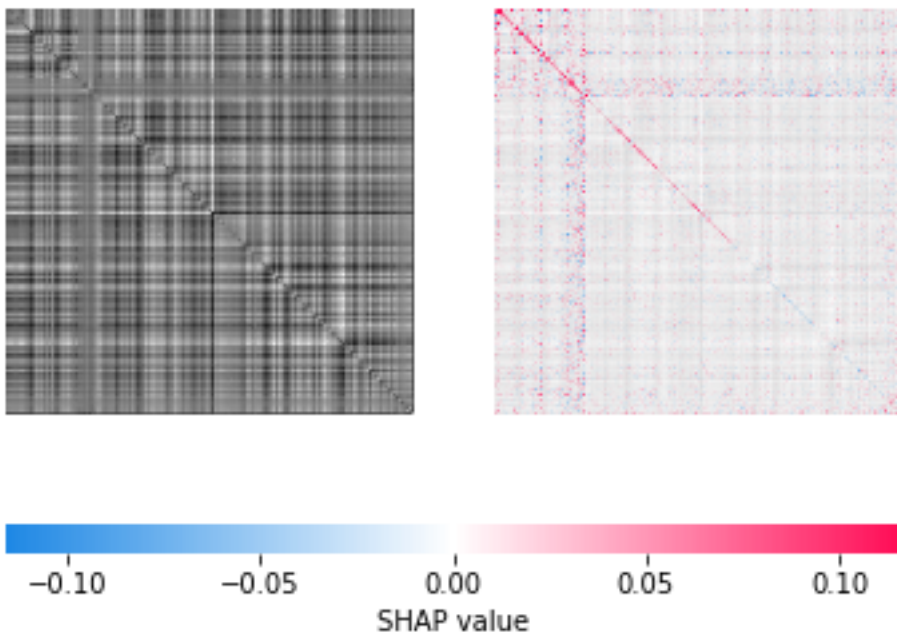


Figura B.8: Promedio sin valor absoluto de los individuos entre 75 y 88 años.