

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS

División de Tecnologías para la Integración Ciber-Humana

Licenciatura en Ingeniería Biomédica



Modelo de Redes Neuronales de Grafos de Conectividad Funcional Cerebral para Clasificación de Edad Cerebral

Tesis que para obtener el grado de
LICENCIADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

Presenta:
Daniel Antonio García Escobar

Director de Tesis
Dr. Omar Paredes

Guadalajara, Jalisco, Septiembre de 2024

Agradecimientos

Agradezco a mi asesor de tesis, Omar Paredes, por su invaluable apoyo, guía, y contagiosa pasión por la investigación científica. A mi familia, en especial a mi madre y padre, por su incondicional soporte y crianza. A mis mejores amigos: Diego Cardeña, Francisco De la Peña, Óscar Pérez, Juan Enríquez, y Daniel López, cuyo crecimiento personal ha impulsado el mío; en particular a Óscar Estrada por su incansable fervor en el estudio y divulgación de la ciencia, y a Joel Castro, por su perpetuo sostén y siempre fructífera compañía.

Por último, agradezco especialmente a Mariana Álvarez, cuya sola existencia ha disipado mis temores e incertidumbres.

Dedicatoria

A mi eterna estrella, Gabriela Macrina Escobar Alaníz.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Introducción	1
1.2. Justificación	3
1.3. Planteamiento del problema	4
1.4. Hipótesis	5
1.5. Objetivos	5
1.5.1. Objetivo general	5
1.5.2. Objetivos particulares	6
2. Marco teórico	7
2.1. Conectómica	7
2.1.1. Conectividad Funcional Cerebral (CFC)	10
2.1.2. Conectomas funcionales	10
2.1.3. La conectómica en el estudio del envejecimiento cerebral	11
2.2. Teoría de grafos	13
2.3. Aprendizaje profundo	16
2.3.1. Redes neuronales artificiales	17
2.4. Aprendizaje profundo en grafos	21
2.4.1. Encaje de grafos	21
2.4.2. Redes neuronales de grafos	24
2.4.3. Redes neuronales de grafos para tareas enfocadas en grafos	25
2.4.4. Redes neuronales de grafos para clasificación de grafos (marco general)	33

3. Metodología	38
3.1. Conjunto de datos	39
3.2. Pre-procesamiento de imágenes	41
3.2.1. Filtro pasa altas	41
3.2.2. Corrección del movimiento	42
3.2.3. Filtrado temporal	42
3.2.4. Selección de tejido cerebral	43
3.2.5. Registro de las IRMs	45
3.2.6. Corregistro de IRMf	45
3.3. Parcelación y extracción de series de tiempo	47
3.3.1. Parcelación cerebral	47
3.3.2. Extracción de series de tiempo	48
3.4. Generación de matrices de conectividad y creación de grafos	49
3.5. Preprocesamiento de grafos	51
3.5.1. Estandarización	51
3.5.2. Umbralización	52
3.5.3. Binarización	52
3.5.4. Eliminación de autoconexiones	53
3.6. Incorporación de atributos de nodos	53
3.7. Experimentación	53
3.7.1. Experimento 1: conjuntos de datos y etapas de preprocesamiento (E1)	54
3.7.2. Experimento 2: optimización de hiperparámetros y encajes de nodos (E2)	58
4. Resultados y Conclusiones	61
4.1. Pre-procesamiento de imágenes	61
4.2. Parcelación, extracción de series de tiempo, y generación de matrices de conectividad	63
4.3. Creación de grafos	64

4.4. Preprocesamiento de grafos	65
4.5. Resultados del E1	66
4.6. Conclusiones del E1	74
4.7. Resultados del E2	75
4.8. Conclusiones del E2	85
4.9. Conclusiones generales	86
5. Discusión	87
A. Repositorio de datos y código	91
Referencias	92

Resumen

El envejecimiento del cerebro tiene una alta asociación con factores de comorbilidad y patologías neurodegenerativas, por lo que se ha desarrollado una variada gama de técnicas de análisis cuyo objetivo es dilucidar biomarcadores relacionados a la edad cerebral. Entre los métodos desarrollados con este propósito, el aprendizaje profundo ha destacado como disciplina precursora de modelos que capturan con precisión relaciones entre las variables involucradas, donde recientemente se han empleado redes neuronales de grafos. Estos algoritmos son capaces de modelar patrones en estructuras matemáticas en las que se pueden codificar relaciones complejas entre elementos, permitiendo el procesamiento de datos de conexiones entre regiones cerebrales. En este trabajo se propone un modelo clasificador de redes neuronales de grafos capaz de diferenciar efectivamente un cerebro adulto joven de uno adulto mayor utilizando información de actividad funcional cerebral.

Palabras clave: Redes neuronales de grafos, Conectividad funcional, Conectoma, Edad cerebral, Clasificador.

Abstract

Brain aging has a high association with comorbidity factors and neurodegenerative pathologies, so a wide range of analysis techniques have been developed with the aim of elucidating biomarkers related to brain age. Among the methods developed for this purpose, deep learning has stood out as a precursor discipline of models that accurately capture relationships between the variables involved, where recently graph neural networks have been used. These algorithms are capable of modeling patterns in mathematical structures in which complex relationships between elements can be encoded, allowing data processing of connections between brain regions. In this work we propose a graph neural network classifier model capable of effectively differentiating a young adult brain from an older adult brain using functional brain activity information.

Keywords: Graph neural networks, Classifier, Connectome, Functional connectivity, Brain Aging.

Capítulo 1

Introducción

1.1. Introducción

La estimación de la edad cerebral, y su desviación respecto a la edad cronológica, pueden resultar efectivos como indicadores para caracterizar el desarrollo cerebral típico, identificar señales tempranas de trastornos neuropsiquiátricos clínicos, y generar nuevas estrategias de tratamientos personalizados [17, 19, 80]. Esto ha inspirado numerosos estudios sobre el envejecimiento cerebral con enfoques multivariados que brindan una perspectiva integral [72, 1, 41, 65, 71, 55], y cuyos resultados han develado la compleja asociación entre el rendimiento cognitivo y variables biológicas y sociales, como marcadores clínicos, demográficos, y de neuroimagen [32]. En particular, los avances en las técnicas de neuroimagen como los estudios de imagen por resonancia magnética (IRM), imagen por tensor de difusión (ITD), y tomografía por emisión de positrones (TEP) [14], han proporcionado nuevos medios para investigar el cerebro humano *in vivo*, permitiendo una mejor comprensión de cómo las conexiones subyacentes en el sistema neuronal biológico explican las funciones del cerebro humano [13].

Un área que ha ganado interés en esta dirección es el campo de la conectómica, cuyo objetivo es cartografiar y estudiar las conexiones del sistema nervioso a niveles micro, macro y mesoscópico [5]. Para esto se han propuesto representaciones de la conectividad cerebral basadas en grafos, los cuales son estructuras matemáticas para la

modelación de relaciones entre conjuntos de objetos, y que han probado ser una herramienta valiosa para analizar las asociaciones complejas de los elementos neuronales, y realizar inferencias significativas sobre sus funciones y disfunciones [8, 32].

Entre los diversos métodos matemáticos para el análisis de la edad cerebral, la aplicación de procesamiento computacional basado en aprendizaje automático ha mostrado tener el mayor auge en la actualidad dadas las ventajas que ofrece sobre los métodos estadísticos tradicionales, destacando sus altas capacidades predictivas y la posibilidad de realizar inferencias a niveles individuales en vez de grupales, incrementando su potencial de uso clínico [4]. Sin embargo, gran parte de estas técnicas se centran en procesar datos como imágenes, vídeos y archivos de audio, los cuales son representados mediante vectores y matrices en espacios euclidianos de una o dos dimensiones discretizados en una malla regular [59]. Esto obstaculiza el operar de manera adecuada sobre la información de los mapas de conexiones cerebrales propuestos por la conectómica, los cuales poseen propiedades intrínsecas de la interrelación de los componentes de la red cerebral que no son considerados de forma explícita en el procesamiento provisto por los métodos estadísticos multivariados convencionales como bosques aleatorios, redes neuronales artificiales convolucionales, o análisis de componentes principales [32].

Dada la necesidad de procesar la información de interrelaciones entre elementos, ha surgido la Red Neuronal de Grafos (RNG), un algoritmo de aprendizaje profundo que aplica las operaciones definidas por las redes neuronales artificiales convencionales directamente sobre representaciones de datos expresados en grafos, y cuyos resultados se ha demostrado que superan de manera significativa a las técnicas tradicionales en tareas de procesamiento de estas estructuras [26].

Particularmente, en estudios en los que se han involucrado RNG para el procesamiento de datos de conectividad cerebral, los grafos utilizados para su entrenamiento se han propuesto con un enfoque hacia las relaciones estructurales entre regiones, y datos genéticos [46]. Con el fin de enriquecer los enfoques y métodos emergentes, en tiempos más recientes se han comenzado a realizar estudios que contemplan la interpretación en grafos de la conectividad funcional cerebral (CFC) obtenidos de estudios

de resonancia magnética funcional (IRMf)[14], cuya información se ha demostrado que tiene un alto potencial para la caracterización de la madurez cerebral [45].

En este trabajo se propone un modelo clasificador de RNG para la identificación de patrones en grafos generados a partir de información de CFC, capaz de diferenciar con un alto grado de precisión (respecto a trabajos similares) los grafos neuronales en dos clases: adultos jóvenes y adultos mayores.

1.2. Justificación

La complejidad del cerebro humano se ve reflejada en las múltiples interacciones que ocurren entre regiones anatómicamente vinculadas, que interactúan y se transforman a lo largo de diferentes escalas temporales desde los primeros momentos de vida hasta décadas después [75]. Esta complejidad y dinamismo entre sus componentes generan la necesidad de herramientas analíticas avanzadas que puedan capturar y representar eficazmente las interconexiones cerebrales.

Una de las metodologías emergentes que ha mostrado un potencial prometedor en el estudio del cerebro como un sistema de elementos interconectados es la teoría de grafos [6]. Los grafos son ideales para caracterizar tanto la conectividad estructural (las conexiones físicas entre regiones cerebrales) como la funcional (dependencias estadísticas entre series temporales de actividad cerebral) [44]. Además, los análisis teóricos de grafos han revelado propiedades distintivas en las redes cerebrales, como estructuras de tipo «mundo pequeño», la presencia de «núcleos», y regiones «club de ricos», los cuales son esenciales para entender cómo funciona y se adapta el cerebro [6].

En el contexto del envejecimiento cerebral, estudios han detectado patrones como la dediferenciación de áreas o redes cerebrales [75], reorganización de la conectividad funcional y estructural del cerebro, cambios en componentes asociados a la atención, la visión y el control [6], entre otros fenómenos asociados a la edad cuyo análisis inferencial podría tener implicaciones de gran valor clínico en la neurociencia del envejecimiento y en la comprensión de enfermedades neurodegenerativas.

Para abordar este desafío, se han propuesto análisis de redes cerebrales con técnicas basadas en teoría de grafos [14], que se han centrado en proponer medidas de grafos significativas con enfoques desde los nodos, módulos, e identificación de elementos centrales de la red.

Los avances metodológicos con este enfoque han permitido cuantificar la topología de las características complejas del sistema nervioso como la modularidad, jerarquía, centralidad y distribución de los nodos de los grafos [14]. Sin embargo, las técnicas de modelado con mayor uso hasta ahora, entre las que destacan los algoritmos de aprendizaje profundo, resultan sustancialmente inadecuadas para el procesamiento de la información contenida en las complejas estructuras del conectoma cerebral, dado que los conjuntos de datos utilizados para su procesamiento por redes neuronales artificiales están expresados de manera típica en espacios euclidianos.

En contraste, las complejas estructuras de las conexiones funcionales de las redes cerebrales construidas a partir de datos de imagenología médica no se alinean con estas características. En años recientes, con el fin de abordar de forma más conveniente el procesamiento de estas estructuras informáticas, las RNG han despertado un gran interés debido a su comprobada eficacia para analizar datos de este tipo, generando representaciones de sus características clave a nivel de nodos, las conexiones entre estos, o del grafo entero [54].

Desarrollar metodologías para extraer patrones diferenciados de grafos basados en conexiones funcionales en distintas edades cerebrales puede proporcionar información valiosa para la prognosis, diagnosis y comprensión de afectaciones relacionadas con el envejecimiento cerebral.

1.3. Planteamiento del problema

El envejecimiento es un proceso continuo e indefectible que genera cambios estructurales y funcionales en el cerebro, con una fuerte correlación a factores generales de morbilidad asociada y diversas patologías como el VIH, la esquizofrenia, y la diabetes [74, 94, 73], por no hablar de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad

de Alzheimer [70].

Por lo tanto, es crucial diseñar y desarrollar modelos precisos que puedan distinguir las diferencias funcionales significativas provocadas por el envejecimiento cerebral. Estos modelos son esenciales para identificar nuevos marcadores de enfermedades neurológicas y para proporcionar sistemas sólidos de diagnóstico temprano.

Si bien ya existen modelos para la identificación de estas diferencias, la mayoría de ellos ignoran o no pueden analizar las altas dependencias locales y globales de la red cerebral. Además, la complejidad del cerebro se sobre simplifica y se reduce a conexiones individuales o nodos centrales de actividad funcional [66]. Esta simplificación excesiva limita la efectividad de los modelos actuales en la captura de la verdadera naturaleza de las interacciones cerebrales complejas [15]. Para avanzar en este campo, es necesario desarrollar enfoques que puedan integrar y analizar estas dependencias de manera más precisa y exhaustiva.

1.4. Hipótesis

Las RNG (Redes Neuronales de Grafos) modelan patrones significativos de grafos que codifican la información de la conectividad funcional de cerebros adultos, lo que permite diferenciar entre cerebros adultos jóvenes y adultos mayores mediante el entrenamiento de un modelo clasificador.

1.5. Objetivos

1.5.1. Objetivo general

Diseñar un modelo clasificador de cerebros adultos jóvenes y cerebros adultos mayores utilizando una red neuronal de grafos entrenada con grafos de conectividad funcional cerebral.

1.5.2. Objetivos particulares

1. Identificar los biomarcadores clave asociados con el envejecimiento cerebral a partir de datos de conectividad funcional, y cómo estas características pueden ser modeladas utilizando grafos para representar y analizar las relaciones entre regiones cerebrales.
2. Comprender cómo los patrones de las interrelaciones entre regiones en la conectividad funcional cerebral representada en grafos pueden ser utilizados para entrenar un modelo clasificador con redes neuronales de grafos, capaz de diferenciar entre grafos de conectividad funcional de cerebros adultos jóvenes y cerebros adultos mayores.
3. Aplicar una red neuronal de grafos para el modelado de patrones de grafos de conectividad funcional cerebral, y analizar el impacto de diferentes técnicas de preprocesamiento de datos, representación de grafos, e hiperparámetros de la red, en la capacidad de predicción del modelo entrenado, evaluando las configuraciones que maximizan su precisión de predicción.
4. Crear un modelo clasificador con redes neuronales de grafos que logre diferenciar grafos de conectividad funcional entre los dos grupos etarios con un grado de precisión alto respecto a modelos similares documentados en la literatura científica.

Capítulo 2

Marco teórico

2.1. Conectómica

La conectómica es una rama de la neuroanatomía que tiene como objetivo la cuantificación, visualización y comprensión de la organización de las relaciones estructurales, funcionales y efectivas de los componentes neurológicos a través de distintas escalas espaciales i.e. microscópicas, mesoscópicas, macroscópicas y temporales [12, 64].

En particular, los neurocientíficos han utilizado la teoría de grafos para modelar el cerebro como un grafo donde los nodos representan porciones del cerebro a diferentes escalas espaciales, como células, comunidades de neuronas, y áreas anatómicas macroscópicas; mientras que los enlaces representan conectividades entre estas (Figura 2.1). Las conexiones cerebrales representadas en grafos permiten analizar la topología de patrones de conectividad global entre todos los elementos del cerebro mapeados en el conectoma. Además, a diferencia de los métodos analíticos comunes utilizados para estudiar la información extraída mediante imagenología médica, con el uso de grafos es posible la caracterización de las propiedades de las relaciones entre las regiones cerebrales [88]. Este enfoque también permite comprender la reconfiguración topológica del cerebro en respuesta a la modulación de tareas, o a patologías, y proporciona un marco para dilucidar la relación entre la estructura y la función cerebrales. En particular, la utilidad de la teoría de grafos como herramienta para la conectómica ha

quedado demostrada por un número creciente de estudios centrados en sondear posibles mecanismos implicados en el desarrollo normal [22, 20, 21, 81], el envejecimiento [2, 36, 60, 61, 90], y diversos trastornos cerebrales [79, 39, 40, 53, 81, 9].

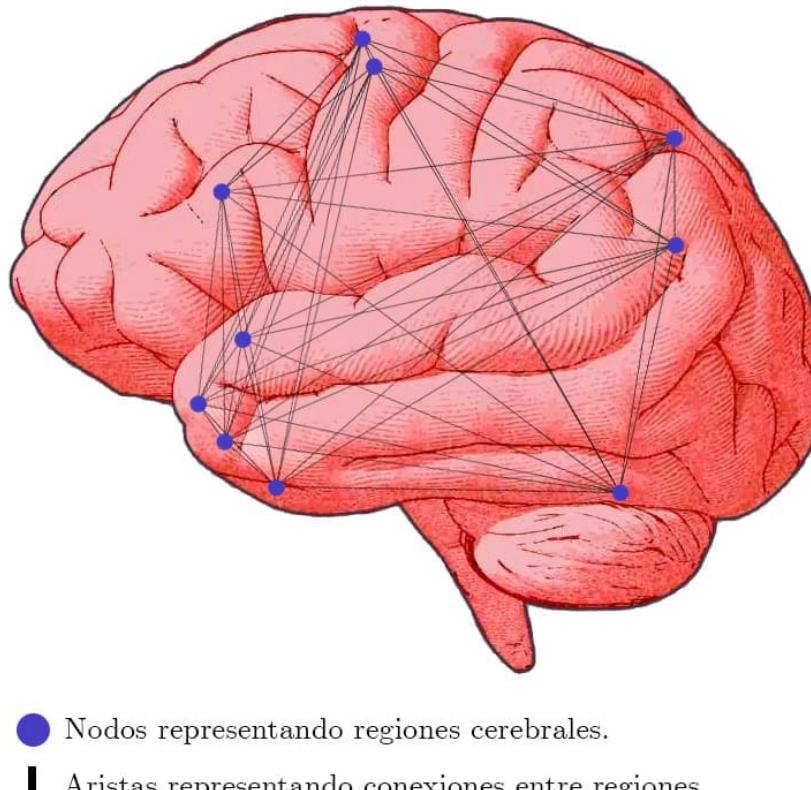


Figura 2.1: Ejemplificación de un grafo generado a partir de la representación de las conexiones cerebrales, donde los nodos representan zonas específicas del cerebro, y las aristas las conexiones dadas entre estas.

Existen tres tipos de grafos cerebrales convencionales basados en la macroescala: estructurales, funcionales, y efectivos, que se derivan principalmente de imágenes por Imagen por Resonancia Magnética (IRM), imagen por tensor de difusión ITD, e Imagen por Resonancia Magnética Funcional (IRMf) en estado de reposo [25]. Estas representaciones del cerebro (Figura 2.2) se utilizan para entender el cableado cerebral a través de tres ejes [5]:

1. El eje del tiempo, donde se pueden rastrear los cambios de conectividad cerebral

desde el nacimiento hasta la edad adulta, o desde una transición de estado saludable a un estado desordenado, lo cual permite producir herramientas para el diagnóstico de trastornos neurológicos en etapas tempranas.

2. El eje de la resolución espacial, la cual alude a la escala de los elementos topográficos que representa el grafo, dando pie a diversas formas de capturar la complejidad inmersa en el conectoma cerebral.
3. El eje del dominio, el cual se refiere a cómo fueron recolectados los datos del cerebro, es decir, la modalidad de neuroimagen o técnica utilizada para obtener la información expresada en el conectoma. En este sentido, la integración desde diversas fuentes de datos puede propiciar la creación de grafos multimodales con información complementaria invaluable para el mapeo del cerebro.

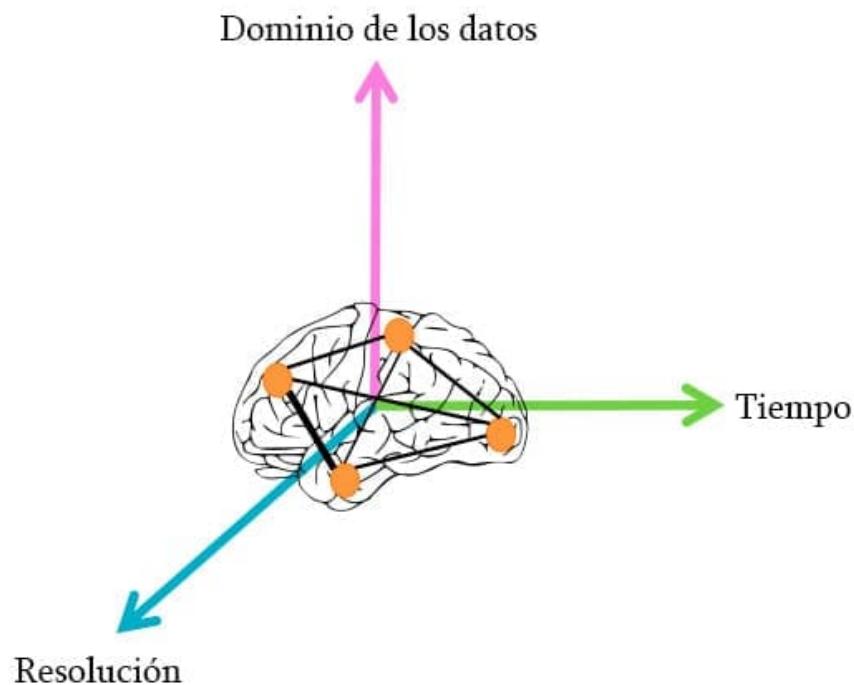


Figura 2.2: Representación gráfica de los tres ejes abordados al crear grafos del cerebro. El dominio de los datos se refiere al tipo de conexiones mapeadas por las técnicas de obtención de información de las conexiones neurológicas, la resolución es la escala espacial considerada para la extracción de los datos, y el eje del tiempo contempla los cambios topológicos suscitados en un rango temporal seleccionado (tomado de Bessadok et al, 2023).

2.1.1. Conectividad Funcional Cerebral (CFC)

Entre las distintas variantes de tipos de conexiones que se pueden representar en un conectoma, la conectividad funcional se refiere a la dependencia estadística observada entre registros fisiológicos que se han adquirido de distintas áreas cerebrales no siempre colindantes entre sí. Es decir, dos regiones cerebrales están funcionalmente conectadas si muestran dinámicas coherentes o sincronizadas [48].

Entre las diferentes modalidades que permiten la recolección de datos de CFC destacan la IRMf, la electroencefalografía (EEG), magnetoencefalografía (MEG), las matrices de microelectrodos (MEA), y la tomografía por emisión de positrones (TEP) [5]. En la actualidad, existen varias formas de medida que pueden ser utilizadas para cuantificar las asociaciones funcionales en el dominio del tiempo, el dominio de frecuencias (Fourier), o dominio de ondas (Wavelet). En la práctica, esta medición se da por la medición de la correlación entre eventos neurofisiológicos espacialmente separados [88], y la interpretación de cualquier tipo de métrica dependerá del tipo de registros neurofisiológicos que se obtengan [5].

2.1.2. Conectomas funcionales

Existen varias formas de modelar la CFC, entre las cuales las más comunes son el análisis por semilla, y análisis por región de interés. El análisis por semilla consiste en seleccionar un vóxel semilla y analizar su dependencia estadística respecto a todos los demás vóxeles fuera de sus límites; se trata de una herramienta habitual para estudiar cómo están conectadas entre sí distintas partes del cerebro. La conectividad por análisis de semilla se determina calculando la correlación entre la serie temporal de cada vóxel del cerebro y la serie temporal de un único vóxel semilla. El análisis por regiones de interés (ROI, del inglés, *Regions of Interest*), por otro lado, consiste en una evaluación amplia de vóxeles o regiones de interés, en el que se divide al cerebro en parcelas y se estudian las dependencias estadísticas entre su actividad registrada [48].

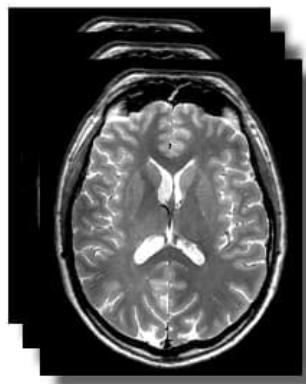
En la Figura 2.3 se ilustra un marco general del proceso utilizado para generar un

grafo a partir de la medición de conectividad funcional cerebral obtenida por IRMf, y utilizando la técnica de análisis por ROI:

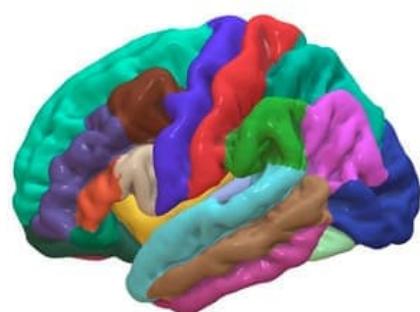
1. Inicialmente, se deben de aplicar un conjunto de etapas de pre-procesamiento a las imágenes médicas, las cuales incluyen: corrección de tiempo de corte, corrección de movimiento, registro, co-registro, suavizado y filtrado [34].
2. Se aplica un esquema de parcelación adecuado en el que se divide y etiqueta a todo el cerebro en varias unidades anatómicas corticales y/o subcorticales [23].
3. A continuación, se extraen las series temporales de cada parcela definida promediando las series de tiempo de todos los vértices dentro de esa determinada región.
4. Se utiliza una métrica de asociación (por ejemplo, covarianza o correlación) para la estimación de la dependencia estadística entre las series de tiempo de las parcelas cerebrales, lo que genera una matriz de asociación que recoge los valores de las relaciones dadas entre cada parcela.
5. La matriz resultante se utiliza como matriz de adyacencia para generar un grafo en la que cada nodo representa a una región cerebral, y las aristas el nivel de conectividad calculado entre sus series de tiempo.

2.1.3. La conectómica en el estudio del envejecimiento cerebral

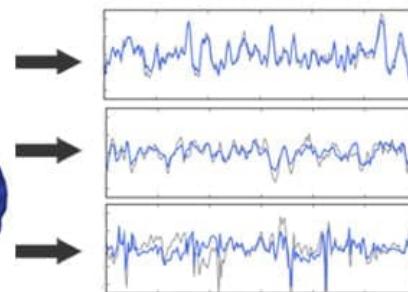
La neuroimagen contemporánea ha demostrado que la cognición humana se apoya en redes corticales extendidas y distribuidas. Examinar la función neuronal como una red ha aportado conocimientos sobre la comunicación a gran escala en el cerebro humano, la relación entre conectividad cerebral con el comportamiento, y su influencia por factores como el neurodesarrollo, los trastornos neurológicos, y el envejecimiento [44]. Se ha demostrado que existen variaciones estadísticamente significativas en



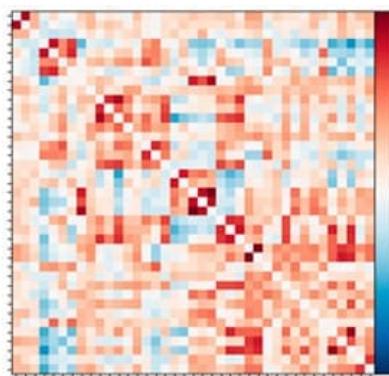
1) Preprocesamiento de imágenes



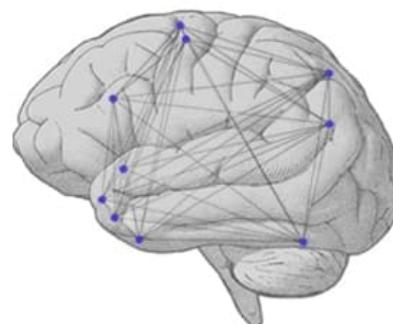
2) Parcelación



3) Extracción de series de tiempo



4) Matriz de asociación



5) Grafo de conectividad funcional

Figura 2.3: Proceso para la generación de un grafo de CFC a partir de información obtenida de una IRMf.

conectividad funcional y estructural a lo largo de las etapas del envejecimiento saludable, las cuales no solo son indicadores de envejecimiento cerebral, sino también de dominios cognitivos específicos como las habilidades visoespaciales, el funcionamiento motor, la velocidad de procesamiento, la memoria episódica, y el funcionamiento ejecutivo [75]. Estas evidencias, aunadas a informes de otros aspectos neurológicos relacionados y estudiados desde la teoría de grafos (por ejemplo, redes cognitivas generadas a partir de pruebas neuropsicológicas [33]), sugieren que los cambios en la organización de la red intrínseca del cerebro pueden proporcionar marcadores tanto globales como locales del envejecimiento neurocognitivo [75].

2.2. Teoría de grafos

La teoría de grafos es la rama de las matemáticas que estudia el modelado de relaciones entre objetos mediante entidades llamadas grafos, permitiendo analizar los patrones suscitados por sus interrelaciones [33]. En la actualidad, las aplicaciones de la teoría de grafos están presentes en todas las disciplinas científicas y en muchas tecnologías modernas de la información y la computación. El cerebro, en específico, puede ser modelado como un grafo, ya que se puede representar como una red de elementos y sus interconexiones por pares. Esto ha dado lugar al nacimiento del campo emergente de la conectómica, ofreciendo una herramienta para la búsqueda de conocimientos nuevos sobre la estructura y función de los sistemas cerebrales como una red, incluida su arquitectura, evolución, desarrollo y afectaciones clínicas [77].

A continuación, se formalizan los elementos de la teoría de grafos y sus propiedades.

Definición 2.1. (Grafo) Un grafo \mathcal{G} es una tripleta ordenada $(V(\mathcal{G}), E(\mathcal{G}), \psi_{\mathcal{G}})$ que consiste en un conjunto $V = \{v_1, \dots, v_N\}$ de N vértices, un conjunto $E = \{e_1, \dots, e_M\}$, de M aristas, disjunto de V , y una función de incidencia $\psi_{\mathbf{G}}$ que asocia cada arista de \mathcal{G} a un par no ordenado de vértices de \mathcal{G} , de forma que, dado un par de nodos $v_i, v_j \in V(\mathcal{G})$, y una arista $e_m \in E(\mathcal{G})$, si $\psi_{\mathcal{G}}(e_m) = v_i v_j$, se dice que e_m une

o relaciona a v_i y v_j .

Definición 2.2. (Nodos adyacentes y nodos vecinos) Sea un par de nodos $v_i, v_j \in V(\mathcal{G})$ y una arista $e_m \in E(\mathcal{G})$, si ambos están relacionados por $\psi_{\mathcal{G}}(e_m) = v_i v_j$, se dice que son adyacentes. El conjunto de todos los nodos adyacentes a un nodo v_i se conoce como nodos vecinos de v_i , y se denota como $\mathcal{N}(v_i)$.

Definición 2.3. (Bucle) Sea una arista e_m y un nodo v_i , se dice que e_m es un bucle si conecta al nodo consigo mismo, es decir, si $\psi_{\mathcal{G}}(e_m) = v_i v_i$.

Definición 2.4. (Aristas paralelas) Dos aristas e_m, e_n son paralelas si conectan al mismo par de nodos, es decir, si $\psi_{\mathcal{G}}(e_m) = \psi_{\mathcal{G}}(e_n)$.

Definición 2.5. (Grafo finito) Se dice que un grafo \mathcal{G} es finito si su conjunto de vértices $V(\mathcal{G})$ y aristas $E(\mathcal{G})$ son finitos.

Definición 2.6. (Grafo simple) Un grafo \mathcal{G} es simple si no tiene bucles y no tiene aristas paralelas, es decir, si para todo $e_m \in E(\mathcal{G})$ y $v_i, v_j \in V(\mathcal{G})$ se cumple que $\psi_{\mathcal{G}}(e_m) = v_i v_j$ con $i \neq j$, y $\psi_{\mathcal{G}}(e_1) \neq \psi_{\mathcal{G}}(e_2) \neq \dots \neq \psi_{\mathcal{G}}(e_M)$. Un grafo que no es simple, se conoce como multigrafo.

Definición 2.7. (Subgrafo) Un grafo $\mathcal{G}' = (V(\mathcal{G}'), E(\mathcal{G}'), \psi_{\mathcal{G}'})$ es un subgrafo de $\mathcal{G} = (V(\mathcal{G}), E(\mathcal{G}), \psi_{\mathcal{G}})$, denotado como $\mathcal{G}' \subseteq \mathcal{G}$, si $V(\mathcal{G}') \subseteq V(\mathcal{G})$, $E(\mathcal{G}') \subseteq E(\mathcal{G})$, y $\psi_{\mathcal{G}'}$ es la restricción de $\psi_{\mathcal{G}}$ para $E(\mathcal{G}')$, lo cual significa que el subconjunto $V(\mathcal{G}')$ debe contener a todos los nodos involucrados con las aristas de $E(\mathcal{G}')$.

Definición 2.8. (Recorrido) Un recorrido de un grafo \mathcal{G} es una secuencia de e_1, e_2, \dots, e_{n-1} aristas y v_1, v_2, \dots, v_n vértices, tal que $\psi_{\mathcal{G}}(e_i) = v_i v_{i+1}$ para $i = 1, 2, \dots, n-1$, es decir, para cada arista en la secuencia, excepto la última, su vértice final es el vértice inicial de la siguiente arista en el recorrido.

Definición 2.9. (Camino) Un camino es un recorrido en el cual todos los vértices de la secuencia v_1, v_2, \dots, v_n son distintos.

Definición 2.10. (Conexiones) Se dice que hay una conexión entre dos vértices v_i y v_j si existe un camino de v_i a v_j .

Definición 2.11. (Componente conectado) Dado un grafo \mathcal{G} , se dice que un subgrafo \mathcal{G}' es un componente conectado si hay al menos un camino entre cualquier dos par de vértices de $V(\mathcal{G}')$, y ninguno de los vértices del camino es adyacente a algún vértice de $V(\mathcal{G})$.

Definición 2.12. (Grafo conectado) Se dice que un grafo \mathcal{G} está conectado si consta solamente de un componente conectado, es decir, si existe un camino entre todo par de vértices $V(\mathcal{G})$.

Definición 2.13. (Grafo completo) Un grafo simple en el cual cada distinto par de vértices $v_i, v_j \in V(\mathcal{G})$ está conectado por una arista, es decir, para todo nodo v_i se cumple que $N(v_i) \cup v_i = V(\mathcal{G})$, se dice que es un grafo completo.

Definición 2.14. (Grafo bipartito) Se dice que un grafo \mathcal{G} es bipartito si sus vértices $V(\mathcal{G})$ pueden ser divididos en dos subconjuntos $V(\mathcal{G})_1, V(\mathcal{G})_2 \subseteq V(\mathcal{G})$ disjuntos, y donde cada vértice de $V(\mathcal{G})_1$ está conectado a cada vértice de $V(\mathcal{G})_2$.

Definición 2.15. (Matriz de adyacencia) Para cualquier grafo dado \mathcal{G} de N nodos, su correspondiente matriz de adyacencia es la matriz $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{N \times N}$, donde $\mathbf{A}_{i,j}$ indica la i, j -ésima entrada de \mathbf{A} , la cual representa la conectividad entre dos nodos v_i y v_j , es decir, $\mathbf{A}_{i,j} \neq 0$ si v_i es adyacente a v_j , de otra forma $\mathbf{A}_{i,j} = 0$.

Definición 2.16. (Matriz de adyacencia binarizada) Se dice que se aplica una binarización a la matriz de adyacencia \mathbf{A} si sus i, j -ésimos elementos son sustituidos

tal que

$$\mathbf{A}_{i,j} = \begin{cases} 1 & \text{si } C_{ij} > \tau \\ 0 & \text{de otra forma} \end{cases}, \quad (2.1)$$

donde $\tau \in \mathbb{R}$ es un umbral definido para filtrar valores de conexiones entre nodos. Por lo tanto, la matriz de adyacencia \mathbf{A} binarizada se define como $\mathbf{A} \in \{0, 1\}^{N \times N}$. En toda la teoría subsiguiente, se asume que la matriz de adyacencia es binaria.

Definición 2.17. (Grafo no dirigido) Se dice que un grafo \mathcal{G} es no dirigido si sus aristas no tienen una orientación asignada, por lo que todo par de vértices vecinos v_i, v_j están conectados mutuamente, generando un valor recíproco en su respectiva matriz de adyacencia; es decir, sea \mathbf{A} la matriz de adyacencia de \mathcal{G} , para un grafo no dirigido se cumple que $\mathbf{A}_{i,j} = \mathbf{A}_{j,i}$ para todo v_i y v_j en \mathcal{G} . Por lo tanto, para todo grafo no dirigido, su matriz de adyacencia es simétrica.

2.3. Aprendizaje profundo

El aprendizaje profundo es una rama del aprendizaje de máquinas que se enfoca en extraer características de datos crudos realizando abstracciones mediante redes neuronales artificiales multicapa, en especial de tipo recurrentes y convolucionales [62, 97]. En los últimos años, la aparición de rápidas unidades de procesamiento gráfico, y la disponibilidad de macrodatos (grandes volúmenes de datos de fácil y veloz accesibilidad), han permitido a la comunidad científica entrenar modelos multicapa de gran complejidad y precisión. Estos modelos han cobrado un protagonismo sin precedentes como auxiliares en diversas áreas de investigación, superando con creces a los métodos tradicionales más avanzados en múltiples aplicaciones, destacando la visión computacional, el procesamiento del lenguaje natural, y el reconocimiento de señales de audio [54].

2.3.1. Redes neuronales artificiales

Las redes neuronales artificiales (RNA) son algoritmos matemáticos no lineales que operan pretendiendo simular el procesamiento del cerebro humano mediante unidades simples llamadas neuronas artificiales, las cuales se hallan dispuestas en estructuras secuenciales conocidas como capas. De manera similar a los procesos cognitivos humanos, sus capacidades incluyen operaciones de previsión y aprendizaje, y, dado su gran potencial en tareas de clasificación y regresión, tienen un amplio uso para el procesamiento de datos en diversas ramas de la ciencia [10].

Redes neuronales prealimentadas multicapa

Entre la diversidad de tipos de RNA, las redes neuronales prealimentadas multicapa, también conocidas como perceptrones multicapa, se consideran como la base de las técnicas de aprendizaje profundo [10]. El producto de una RNA de este tipo se puede concebir como una función parametrizada (cuyos parámetros iniciales, a menudo, deben determinarse empíricamente) compuesta por una capa de entrada, un conjunto de capas ocultas, y una capa de salida (Figura 2.4), considerando a cada capa como un conjunto de unidades de procesamiento a veces referidas como «neuronas artificiales», donde todos los nodos entre capas consecutivas están conectados, por lo que cada par de capas adyacentes conforman un grafo dirigido bipartito [54, 10]

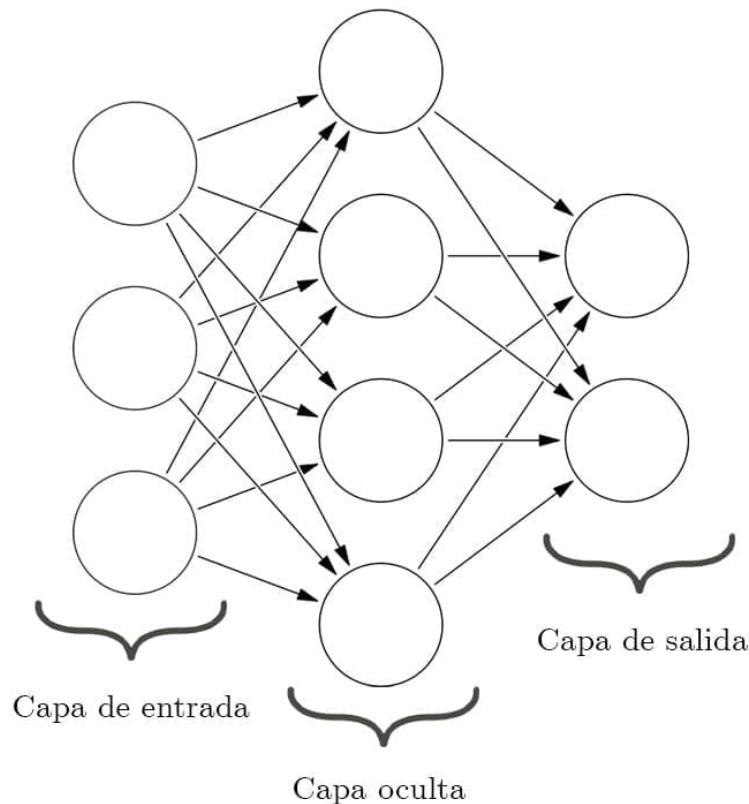


Figura 2.4: Estructura típica de una red neuronal artificial multicapa.

Cada neurona de la RNA realiza una combinación lineal del conjunto de variables de entrada multiplicadas por un conjunto de parámetros llamados pesos o, tradicionalmente, pesos sinápticos, y sumando el sesgo, el cual es el parámetro de la ecuación lineal que no es factor de ninguna de las variables independientes. Esta suma ponderada pasa a través de una función llamada función de activación, y el resultado es llevado a la neurona de la capa consiguiente, la cual formará parte de las consecuentes funciones de combinaciones lineales hasta llegar a la capa de salida (Figura 2.5).

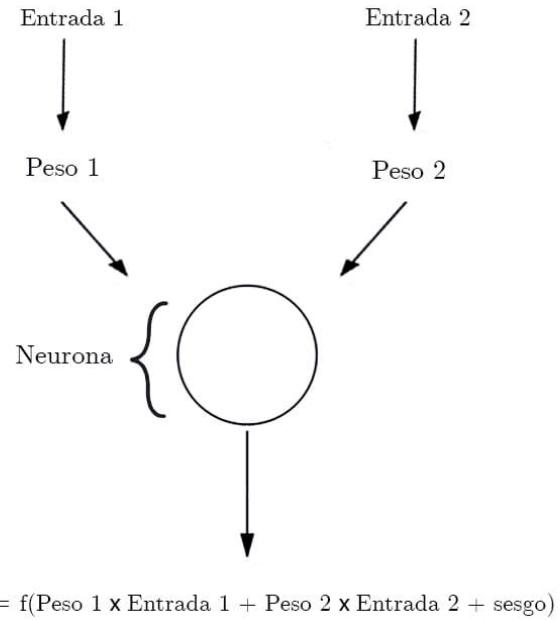


Figura 2.5: Imagen ilustrativa de la operación realizada por una neurona en una RNA, donde la salida comprende la función de activación f de la suma de las entradas, ponderadas por los parámetros, y el sesgo.

En la capa final, se utiliza la función parametrizada por los pesos resultantes para realizar predicciones sobre un conjunto de datos con el fin de determinar su capacidad predictiva. El objetivo de la RNA es ajustar los parámetros minimizando el error de predicción (la diferencia entre las predicciones y valores de referencia del conjunto de datos), de forma que el modelo final logre capturar patrones para proveer estimaciones coherentes sobre nuevos datos de entrada.

A continuación, se formalizan las definiciones de la RNA multicapa, su funcionamiento y componentes.

Definición 2.18 (Conjunto de datos) Sea $X = \{\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N\} \subseteq \mathbb{R}^n$ un conjunto de N entradas, donde \mathbf{x}_n es un vector de n características, y $Y = \{y_1, \dots, y_N\} \subseteq \mathbb{R}^m$ un conjunto de N salidas, donde y_n es la correspondiente etiqueta o valor de salida de \mathbf{x}_n , el conjunto

$$D = \{(\mathbf{x}_1, y_1), \dots, (\mathbf{x}_N, y_N)\}, \quad (2.2)$$

es un conjunto de datos de tamaño N observaciones, donde cada par $(\mathbf{x}_n, \mathbf{y}_n)$ es una observación, también conocida como ejemplo de entrenamiento.

Definición 2.19 (Red neuronal artificial multicapa) Una red neuronal artificial multicapa (MLP, del inglés, *Multilayer Perceptron*) es un algoritmo de parametrización no lineal que busca una función $F : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$, la cual, dado un vector de entrada $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$, se define como una secuencia de transformaciones:

$$F(\mathbf{x}) = f^{(K)} \circ \dots \circ f^{(2)} \circ f^{(1)}(\mathbf{x}), \quad (2.3)$$

donde K es el número de transformaciones de capa $f^{(k)}$ de la red, que consisten en una función de activación no lineal cuyo argumento de entrada es una combinación lineal. Específicamente, si definimos una matriz $\mathbf{W}^{(k)}$ de parámetros para la k -ésima capa, y un vector de sesgos $\mathbf{b}^{(k)}$, entonces la capa se define como la función:

$$f^{(k)}(\mathbf{x}) = a^{(k)}(\mathbf{W}^{(k)}\mathbf{x} + \mathbf{b}^{(k)}), \quad (2.4)$$

donde $a^{(k)}$ es la función de activación de la k -ésima capa. Por lo tanto, la función $F(\mathbf{x})$ resultante de una red neuronal con K capas puede expresarse como la función compuesta:

$$F(\mathbf{x}) = a^{(K)}(\mathbf{W}^{(K)}(\dots a^{(2)}(\mathbf{W}^{(2)}(a^{(1)}(\mathbf{W}^{(1)}\mathbf{x} + \mathbf{b}^{(1)})) + \mathbf{b}^{(2)}) \dots) + \mathbf{b}^{(K)}). \quad (2.5)$$

Los parámetros del modelo, compuestos por todas las matrices de parámetros $W^{(k)}$ y los vectores de sesgos $\mathbf{b}^{(k)}$, se optimizan para minimizar una función de pérdida L :

$$\min L(\mathbf{Y}, \hat{\mathbf{Y}}) = \min \sum_{i=1}^N l(F(\mathbf{x}_n), \mathbf{y}_n). \quad (2.6)$$

donde \mathbf{Y} es el conjunto de salidas correspondientes a cada entrada \mathbf{x}_n , $\hat{\mathbf{Y}}$ es el conjunto de valores $F(\mathbf{x}_n)$ predichos con el modelo obtenido, y l es una función que mide las discrepancias individuales entre los valores de ambos conjuntos, de modo que

cuantifica las diferencias entre los valores del conjunto de datos y los valores obtenidos con la función $F(\mathbf{x})$.

La optimización de los parámetros se realiza de forma iterativa a lo largo de un cierto número de pasos o épocas, donde en cada iteración el modelo procesa y aprende de la información contenida en D.

2.4. Aprendizaje profundo en grafos

Mientras que las técnicas de aprendizaje profundo capturan de manera eficaz patrones en datos representados en el espacio euclíadiano, cada vez hay más aplicaciones en las que, dadas propiedades emergentes por las relaciones existentes entre los objetos de estudio, resulta más conveniente representar los datos en grafos, los cuales son entidades matemáticas esencialmente no euclidianas. La complejidad de las estructuras de los datos en este tipo de representaciones ha impuesto importantes retos a los algoritmos de aprendizaje automático existentes ante la presencia de características como orden, jerarquía, comunidades, o dependencia entre instancias, que no son extrapolables a representaciones en el espacio euclíadiano [92]. Esta problemática impulsó el desarrollo de técnicas cuyo objetivo es aplicar el aprendizaje profundo a datos estructurados en grafos [54], o mejor dicho, a representaciones euclidianas que resalten las propiedades más significativas de estos. Entre estas técnicas, destacan dos principales vertientes: el encaje de grafos, y las redes neuronales de grafos.

2.4.1. Encaje de grafos

El encaje de grafos es el conjunto de métodos cuyo objetivo es mapear grafos, subgrafos, o sus elementos en una representación vectorial de baja dimensión, conocido como encaje o incrustación, preservando la información clave de las características de interés, y sus propiedades estructurales. Esto permite someter a los grafos a un escrutinio analítico en espacios en los que pueden ser aplicados algoritmos de aprendizaje de máquinas convencionales [56, 82].

Para ilustrar este proceso, considérense los grafos desde dos dominios:

1. El dominio original del grafo, en un espacio no euclíadiano.
2. El dominio de encajes, el cual comprende un espacio vectorial continuo donde cada dimensión representa alguna característica latente o propiedad de los elementos del grafo [93].

Desde esta perspectiva, el encaje de grafos se centra en mapear cada elemento del dominio del grafo al dominio de encajes, de modo que la información proveniente del primero pueda conservarse efectivamente en el segundo. Las diversas técnicas desarrolladas con este fin pretenden responder a dos cuestiones principales: ¿qué información de los grafos se desea preservar?, y ¿cómo lograr de manera satisfactoria esta preservación? Se asume que representaciones bien logradas deberían ser capaces de reconstruir la información que deseamos preservar, es decir, mapear las representaciones de un dominio a otro, perdiendo el mínimo de información posible, por lo que el mapeo vectorial que supone el encaje de grafos puede generarse minimizando un error de reconstrucción [54]. Esto se puede visualizar en el marco general de encaje de grafos mostrado en la Figura 2.6, donde se consideran los siguientes componentes:

- Función de mapeo, la cual mapea la información del dominio del grafo al dominio de los encajes.
- Una extracción de la información \mathcal{I} de las características del grafo.
- Una reconstrucción de información \mathcal{I}' desde el dominio de los encajes, la cual pretende contener información lo más similar posible a \mathcal{I} .
- Un objetivo, el cual es la reducción del error de reconstrucción, es decir, las diferencias entre \mathcal{I} e \mathcal{I}' .

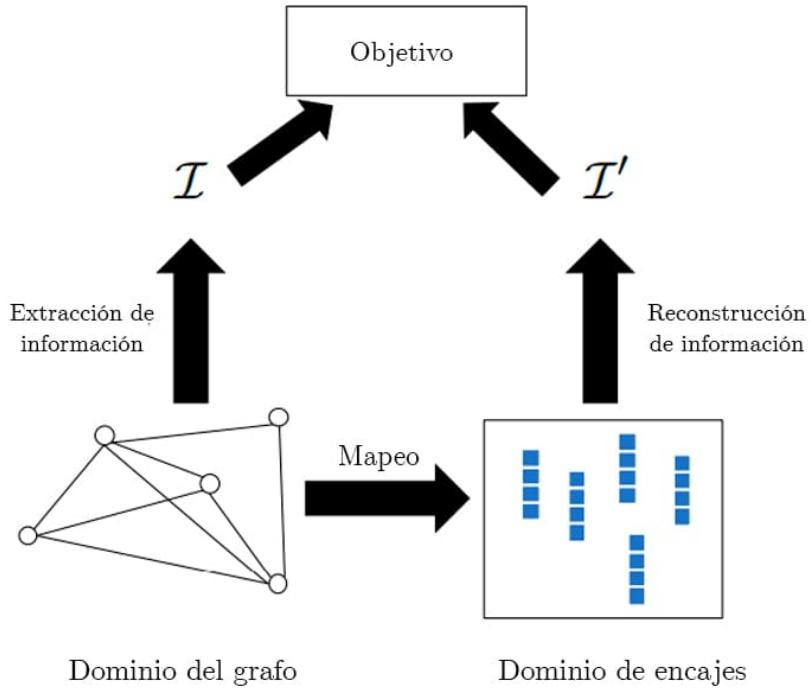


Figura 2.6: Marco general de encaje de grafos (tomado de Ma & Tang, 2021).

A continuación, se formalizará la definición de encajes de grafos, pero antes se deben aclarar algunos aspectos de notación para abordar las consecuentes formalizaciones matemáticas. A partir de aquí, se simplifica la definición de grafos que se ha estado utilizando, denotando todo grafo $\mathcal{G} = (V(\mathcal{G}), E(\mathcal{G}), \psi_{\mathcal{G}})$ de N nodos como $\mathcal{G} = (V, E)$, donde $V = V(\mathcal{G})$, $E = E(\mathcal{G})$, y se asume que estos conjuntos están relacionados de forma inherente por una regla $\psi_{\mathcal{G}}$, como se enuncia en la Definición 2.1. Además, $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{N \times N}$ es la respectiva matriz de adyacencia de \mathcal{G} , y $\mathbf{F} \in \mathbb{R}^{N \times d}$ la matriz de características asociadas a cada nodo, de forma que cada renglón de \mathbf{F} corresponde a la representación de cada nodo de \mathcal{G} . Además, toda representación (encaje) de un nodo v_i es denotado con $\mathbf{f}_{v_i} \in \mathbb{R}^d$.

Definición 2.20 (encaje de grafos) Sea un grafo $\mathcal{G} = (V, E)$, y $P_{\mathcal{G}}$ un nodo, arista, o subgrafo de \mathcal{G} , un encaje de $P_{\mathcal{G}}$ es el mapeo

$$f : P_{\mathcal{G}} \rightarrow \mathbb{R}^d, \quad (2.7)$$

donde $f(P_{\mathcal{G}})$ es la función que mapea las propiedades de interés de $P_{\mathcal{G}}$ a un vector o encaje $\mathbf{f}_{P_{\mathcal{G}}} \in \mathbb{R}^d$.

Encaje por conexión de perfil

El encaje por conexión de perfil es una técnica de encaje de nodos que consiste en utilizar como representación de cada nodo su renglón correspondiente en la matriz de adyacencia; es recomendada en particular en [14] tras una exhaustiva comparación de RNG para procesamiento de grafos de CFC, donde se argumenta que este encaje permite mapear las conexiones que tiene el nodo (parcela) con todas las regiones de la red cerebral, reflejando un panorama completo de la información contenida en el conectoma.

Definición 2.21 (encaje por conexión de perfil)

Sea $\mathcal{G} = (V, E)$ un grafo no dirigido de N nodos, y $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{N \times N}$ su respectiva matriz de adyacencia, el encaje del i -ésimo nodo $v_i \in V$ por conexión de perfil está dado por la función

$$\begin{aligned} f : V &\rightarrow \mathbb{R}^d, \\ f(v_i) &= \mathbf{A}_{i*}, \end{aligned} \tag{2.8}$$

donde \mathbf{A}_{i*} denota el i -ésimo renglón de \mathbf{A} .

2.4.2. Redes neuronales de grafos

Las redes neuronales de grafos son RNA cuyas entradas son representaciones matemáticas de información codificada en grafos. Su objetivo es el de aplicar aprendizaje profundo mediante redes neuronales multicapa para el modelado de patrones subyacentes en grafos [92]. Se distinguen tres enfoques principales de aprendizaje de las RNG:

- **RNG para tareas enfocadas en grafos**, las cuales procuran el aprendizaje de

características representativas del grafo entero para su regresión o clasificación [92].

- **RNG para tareas enfocadas en nodos**, en las cuales se extraen representaciones de nodos de alto nivel para su regresión y clasificación [92].
- **RNG para tareas enfocadas en aristas**, donde el objetivo es la obtención de un modelo capaz de realizar clasificaciones o regresiones de las conexiones dadas entre nodos [92].

En este trabajo, dado el objetivo planteado, que es el de generar un modelo de clasificación de grafos representando conectividad funcional cerebral, se ha utilizado un modelo con un enfoque en grafos.

2.4.3. Redes neuronales de grafos para tareas enfocadas en grafos

Las RNG utilizadas con un enfoque en grafos se diferencian en que el aprendizaje de las características de los nodos y sus conexiones son un paso típico intermedio en las etapas de procesamiento de la red [54]. Usualmente, la extracción de patrones de los nodos se genera operando sobre entradas que comprenden tanto representaciones de las características de los nodos como de la estructura del grafo; estas extracciones son llevadas a cabo mediante el procesamiento de datos en dos componentes esenciales en la estructura de la RNG: filtros de grafos y capas de síntesis.

Filtros de grafos

Los filtros de grafos con capas de una RNG cuyo objetivo es obtener nuevas representaciones de los nodos del grafo utilizando la información de las representaciones de entrada y su respectiva matriz de adyacencia; esto genera nuevas características refinadas sin cambiar la estructura de los grafos de entrada (matrices de adyacencia) [54].

Definición 2.22 (Filtro de grafos) Sea \mathcal{G} un grafo de entrada, un filtrado del grafo en una RNG se define como

$$\mathbf{F}^{(cs)} = h(\mathbf{A}, \mathbf{F}^{(ce)}), \quad (2.9)$$

donde $\mathbf{F}^{(ce)} \in \mathbb{R}^{N \times d_{ce}}$ y $\mathbf{F}^{(cs)} \in \mathbb{R}^{N \times d_{cs}}$ son las matrices de características de entrada y características de salida, y los superíndices ce y cs se refieren a las entradas y salidas del filtro, y sus dimensiones, respectivamente. El operador $h(., .)$ es llamado filtro del grafo.

La Figura 2.7 ilustra los cambios generados por la capa de filtrado de grafos, la cual genera nuevas características a partir de la información de la matriz de adyacencia y los encajes asociados.

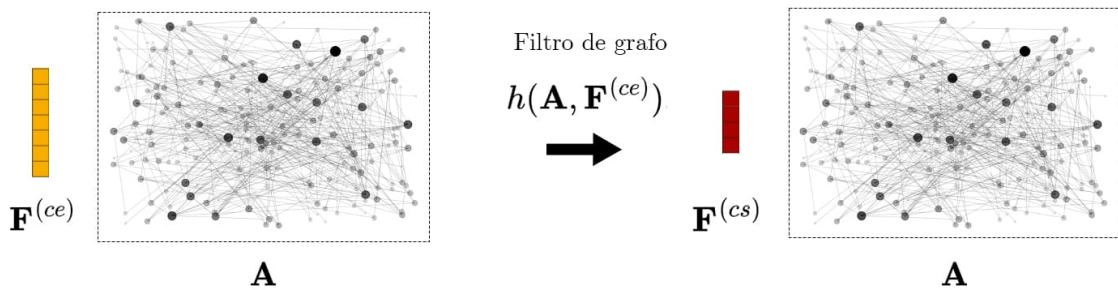


Figura 2.7: Representación de la salida producida por un filtro de grafos, la cual mantiene intacta la matriz de adyacencia de entrada \mathbf{A} , pero genera nuevas características $\mathbf{F}^{(cs)}$.

Tipos de filtros de grafos

A grandes rasgos, los filtros de grafos pueden dividirse en dos categorías:

- Filtros de grafos espaciales.
- Filtros de grafos espectrales.

Los filtros de grafos espaciales operan sobre la estructura del grafo (es decir, las conexiones entre los nodos) para llevar a cabo el proceso de refinamiento de características en el dominio del grafo [54]. En cambio, los filtros de grafos espectrales utilizan la

teoría de grafos espectral para definir la operación de filtrado en el dominio espectral, el cual se basa en los fundamentos matemáticos del procesamiento de señales. Entre ambos tipos de filtros, los métodos espaciales se han desarrollado recientemente de forma más rápida debido a su atractiva eficiencia y flexibilidad [92]. Para la RNG con grafos de entrada de CFC propuesta en este trabajo, se hicieron uso de filtros de grafos de tipo espacial para el procesamiento de los datos.

Filtros de grafos espaciales

Los filtros de grafo de tipo espacial se caracterizan por un funcionamiento basado en los filtros de procesamiento de señales, pero operando sobre el grafo, y cuyos resultados son interpretados como la remoción del ruido de la información inmersa en sus elementos [54]. La idea principal de estos filtros es la de generar propagación de información entre los nodos del grafo y obtener una representación final eficiente. Entre todo el conjunto de técnicas de filtrado especial de grafos, su mecanismo de procesamiento se puede resumir en un marco general llamado propagación de mensajes.

Propagación de mensajes

La propagación de mensajes, o redes neuronales de propagación de mensajes (RNPM), es un marco que generaliza el objetivo y operación de los filtros de grafos espaciales. Las RNMP realizan operaciones basadas en convoluciones del grafo, generando una transmisión de mensajes en la cual la información pasa de forma iterativa de un nodo a otro a través de las aristas que los unen, actualizando en cada paso la información de los nodos con la de sus vecinos; es decir, la propagación de mensajes trata sobre la transmisión de información entre nodos para el refinamiento de las representaciones vectoriales de estos, como se ilustra en la Figura 2.8 [54, 92].

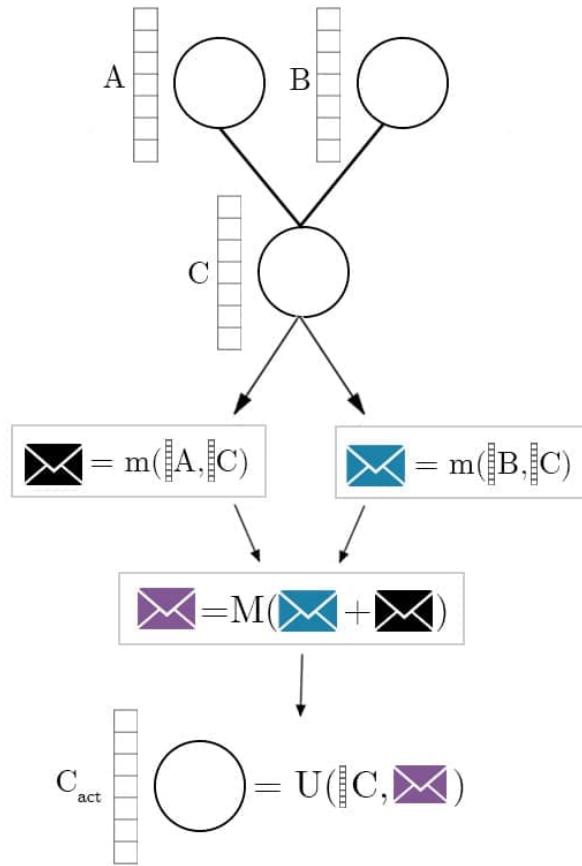


Figura 2.8: Representación gráfica del flujo de datos para la actualización de la información de un nodo por propagación de mensajes. Los encajes de características del nodo C y sus nodos vecinos A y B son tomados como entrada de funciones \mathbf{m} que añaden la información de C y sus nodos adyacentes, para después llevar estos mensajes a una función \mathbf{M} que reúne esta información y la transmite finalmente hacia una función \mathbf{U} de actualización, la cual genera un nuevo encaje de características \mathbf{C}_{act} , actualizando de esta forma las características del nodo C con la información de sus nodos adyacentes.

Definición 2.23 (Propagación de mensajes) Sea \mathcal{G} un grafo de entrada, la propagación de mensajes actualiza las características del nodo v_i en P iteraciones como sigue:

$$m_{v_i}^{(p)} = \sum_{v_j \in \mathcal{N}(v_i)} M(\mathbf{f}_{v_i}^{(p)}, \mathbf{f}_{v_j}^{(p)}, e_{v_i v_j}), \quad (2.10)$$

$$\mathbf{f}_{v_i}^{(p+1)} = U(\mathbf{f}_{v_i}^{(p)}, m_{v_i}^{(p)}), \quad (2.11)$$

donde $\mathbf{f}_{v_i}^p$ representa el encaje o características del nodo v_i en el paso p , M es una función que toma como entradas $\mathbf{f}_{v_i}^{(p)}, \mathbf{f}_{v_j}^{(p)}$ y las características de la arista e_n (si están disponibles) donde $\psi_G(e_n) = v_i v_j$, y genera los mensajes a transmitir del nodo v_i a sus nodos vecinos $\mathcal{N}(v_i)$. La función U es una función de actualización, la cual actualiza las características del nodo v_i combinando las características originales y el mensaje agregado de sus vecinos. Este marco general puede generalizar aún más los filtros espaciales si se cambia la suma en la Ecuación (2.10) por otras operaciones de agregación [54].

Filtro de Redes de Grafos de Atención

Los filtros de redes de grafos de atención (GAT) son un tipo de filtros espaciales que realizan agregación de información entre nodos vecinos ponderando la importancia de cada uno de estos en la propagación de mensajes. Cuando se generan nuevas características para algún nodo, se utiliza un mecanismo para generar puntajes o pesos de importancia para cada uno de sus vecinos, los cuales son adoptados como coeficientes lineales durante el proceso de agregación [54, 92].

Definición 2.24 (Filtro espacial GAT) Sea \mathcal{G} un grafo de entrada, el filtro GAT actualiza la información de la representación \mathbf{f}_{v_i} del nodo v_i de la siguiente forma:

$$\mathbf{f}'_{v_i} = \sigma \left(\sum_{v_j \in \mathcal{N}(v_i) \cup \{v_i\}} \alpha_{ij} \mathbf{W} \mathbf{f}_{v_j} \right), \quad (2.12)$$

donde \mathbf{f}'_{v_i} representa el encaje del nodo v_i actualizado, σ es una función de activación no lineal, \mathbf{f}_{v_j} el encaje del nodo vecino $v_j \in \mathcal{N}(v_i) \cup \{v_i\}$ (donde se considera el puntaje también del nodo v_i), $\mathbf{W} \in \mathbb{R}^{D' \times D}$ es una matriz de parámetros, de la cual D' es la dimensión de salida de las representaciones de los nodos después de ser procesadas como se detallará más adelante, y α_{ij} es el puntaje de atención normalizado del nodo v_j para el nodo v_i , que se calcula como sigue:

$$\alpha_{ij} = \text{softmax}_j(e_{ij}) = \frac{\exp(e_{ij})}{\sum_{k \in \mathcal{N}(v_i) \cup \{v_i\}} \exp(e_{ik})}, \quad (2.13)$$

la cual es la aplicación de una capa softmax para normalizar los puntajes de importancia de todos los vecinos, donde e_{ij} es el puntaje de importancia del nodo vecino v_j respecto al nodo v_i , obtenido de la función:

$$e_{ij} = a(\mathbf{W}\mathbf{f}_{v_i}, \mathbf{W}\mathbf{f}_{v_j}), \quad (2.14)$$

donde a es una función de atención, la cual ajusta los parámetros de la matriz \mathbf{W} para determinar el puntaje de importancia de los nodos utilizando una RNA prealimentada de una sola capa, compuesta como sigue:

$$a(\mathbf{W}\mathbf{f}_{v_i}, \mathbf{W}\mathbf{f}_{v_j}) = \text{LeakyReLU}(\mathbf{a}^T[\mathbf{W}\mathbf{f}_{v_i}, \mathbf{W}\mathbf{f}_{v_j}]), \quad (2.15)$$

donde $[\cdot, \cdot]$ denota la operación de concatenación, a es un vector parametrizado, y LeakyReLU es la función de activación no lineal

$$\text{LeakyReLU}(z) = \begin{cases} 0,01z & \text{si } z < 0 \\ z & \text{si } z \geq 0 \end{cases}, \quad (2.16)$$

de forma que, expandiendo la Ecuación (2.13) con la equivalencia de la Ecuación (2.15), los coeficientes calculados por el mecanismo de atención se pueden expresar como:

$$\alpha_{ij} = \frac{\exp(\text{LeakyReLU}(\mathbf{a}^T[\mathbf{W}\mathbf{f}_{v_i}, \mathbf{W}\mathbf{f}_{v_j}]))}{\sum_{k \in \mathcal{N}(v_i) \cup \{v_i\}} \exp(\text{LeakyReLU}(\mathbf{a}^T[\mathbf{W}\mathbf{f}_{v_i}, \mathbf{W}\mathbf{f}_{v_k}]))}, \quad (2.17)$$

Definición 2.25 (Atención multi-cabeza) Para estabilizar el aprendizaje de ponderación de los nodos en una capa GAT, se adopta la atención multi-cabeza, la cual consta de M mecanismos de atención independientes en la forma de la Ecuación (2.12) con diferentes $\mathbf{W}^{(m)}$ y $\alpha_{ij}^{(m)}$ calculados en paralelo. Las salidas de las cabezas se concatenan para generar la representación final del nodo v_i como:

$$\mathbf{f}'_{v_i} = \left\|_{m=1}^M \sigma \left(\sum_{v_j \in \mathcal{N}(v_i) \cup \{v_i\}} \alpha_{ij}^{(m)} \mathbf{W}^{(m)} \mathbf{f}_{v_j} \right) \right\|, \quad (2.18)$$

donde \parallel denota el operador de concatenación.

Filtro de Redes de Grafos de Atención (versión 2)

La capa o filtro de grafo GATv2, es una versión más nueva de la capa GAT. Su diferencia radica en que la capa GAT original utiliza un mecanismo de atención estático, mientras que el filtro GATv2 introduce un proceso dinámico que permite que los coeficientes de atención sean recalculados en cada paso del proceso de atención, lo que le confiere una mayor flexibilidad para adaptarse a diferentes estructuras del grafo [7].

Definición 2.26 (Filtro espacial GATv2) El filtro GATv2 propaga la información de los nodos $v \in V$ de un grafo \mathcal{G} con el mismo proceso mostrado en la Definición 2.24, con la diferencia de que la ponderación de cada nodo vecino v_j respecto al nodo v_i se calcula como sigue:

$$e_{ij} = \mathbf{a}^T \text{LeakyReLU}([\mathbf{Wf}_{v_i} \mathbf{Wf}_{v_j}]) \quad (2.19)$$

Nótese que la diferencia radica en que la operación no lineal se aplica inmediatamente después de la concatenación de los nodos y antes de la transformación de atención. Esto permite que la atención actúe sobre las características no lineales, proporcionando una mayor flexibilidad y la posibilidad de aprender patrones más complejos.

Capas de síntesis de grafos

Para el proceso de aprendizaje en RNG para tareas enfocadas en grafos, es necesario invocar otro tipo de capas para afinar características no solo a nivel de los nodos, sino también a nivel del grafo. Al igual que en las redes neuronales convolucionales (RNCs), en las RNG se proponen operaciones «pooling» o de síntesis para operar sobre las características de los nodos y la matriz de adyacencia, generando representaciones del grafo entero. Las RNCs convencionales se aplican a datos que residen en mallas regulares, por lo que se requieren operaciones de síntesis específicas

para procesar los datos en una RNG, las cuales utilizan principalmente la información de la estructura del grafo contenida en la matriz de adyacencia para guiar el proceso [54]. Además de producir representaciones a nivel del grafo y sus nodos, estas capas también tienen como objetivo reducir el tamaño de los parámetros generando representaciones de menor dimensión, evitando efectos indeseados como el sobreajuste, la invariancia de permutaciones, y la complejidad computacional [92].

Definición 2.27 (Capas de síntesis) Sea \mathcal{G} un grafo de entrada, una capa de síntesis en la RNG efectúa la siguiente operación:

$$\mathbf{A}^{(sp)}, \mathbf{F}^{(sp)} = \text{pool}(\mathbf{A}^{(ep)}, \mathbf{F}^{(ep)}) , \quad (2.20)$$

donde $\mathbf{A}^{(ep)} \in \mathbb{R}^{N_{ep} \times N_{ep}}$, $\mathbf{F}^{(ep)} \in \mathbb{R}^{N_{ep} \times N_{ep}}$ y $\mathbf{A}^{(sp)} \in \mathbb{R}^{N_{sp} \times N_{sp}}$, $\mathbf{F}^{(sp)} \in \mathbb{R}^{N_{sp} \times N_{sp}}$ son las matrices de adyacencia y de características de los nodos antes y después de pasar por la capa de síntesis, denotada como pool; sp y ep son utilizados para indicar las entradas y salidas de la capa, y sus respectivas dimensiones. Nótese que, siendo \mathbf{N}_{sp} los nodos en el nuevo grafo sintetizado, $\mathbf{N}_{sp} < \mathbf{N}_{ep}$.

La Figura 2.9 representa las diferencias entre las salidas de las capas de síntesis y de filtrado de grafos, donde se puede observar cómo en las capas de síntesis hay cambios estructurales y de características de nodos, mientras que la capa de filtrado solo genera nuevas características refinadas de los nodos, sin afectar la matriz de adyacencia.

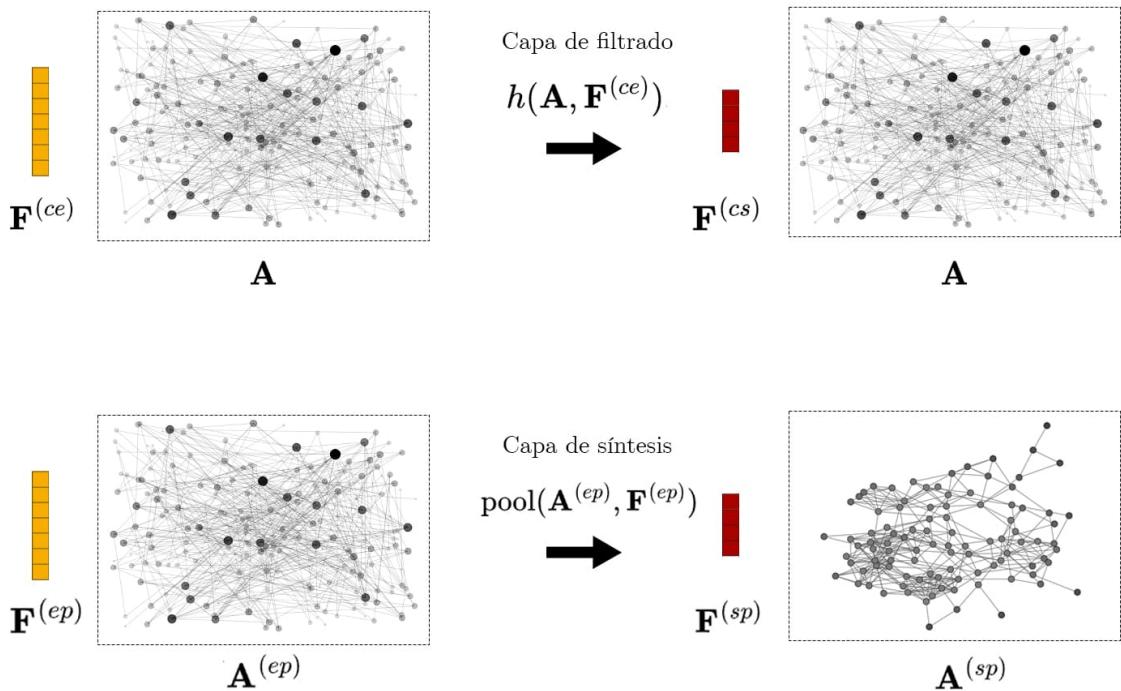


Figura 2.9: Representación gráfica de las diferencias de las salidas tras el procesamiento de las capas de filtrado y síntesis de grafos de una RNG. Nótese cómo las características de los nodos son refinadas en ambos casos, pero la matriz de adyacencia \mathbf{A} no cambia después de entrar a una capa de filtrado, a diferencia de la nueva matriz $\mathbf{A}^{(sp)}$ generada por la capa de síntesis.

Utilizando las capas de síntesis y de filtrado de grafos definidas hasta ahora, se puede generalizar la arquitectura de las RNG para tareas enfocadas en grafos.

2.4.4. Redes neuronales de grafos para clasificación de grafos (marco general)

La arquitectura de una RNG enfocada en regresión o clasificación de grafos se puede generalizar como una RNG compuesta caracterizada por las siguientes tres capas: capas de filtrado de grafos, capas de síntesis, y capas de funciones de activación. Como se ha descrito, estas capas se utilizan para obtener características refinadas de los nodos y las matrices de adyacencia asociadas, y se pueden organizar por bloques como el que se muestra en la Figura 2.10, donde h_i , a_i y p son la i -ésima capa de filtrado, activación y síntesis del bloque, respectivamente.

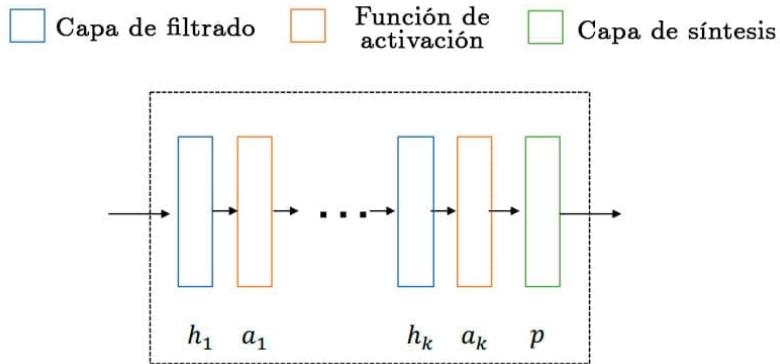


Figura 2.10: Estructura de un bloque de una RNG para tareas enfocadas en grafos, compuesta por capas de filtrado, síntesis y funciones de activación (tomado de Ma & Tang, 2021).

Definición 2.28 (Bloque de capas de una RNG enfocada en grafos) Sea un grafo de entrada $\mathcal{G}^{(eb)} = (\mathbf{V}^{(eb)}, \mathbf{E}^{(eb)})$ y sus respectivas matrices $\mathbf{A}^{(b)}$ de adyacencia y $\mathbf{F}^{(b)}$ de características, un bloque de capas de una RNG para tareas enfocadas en grafos está compuesto como sigue:

$$\begin{aligned} \mathbf{F}^{(i)} &= h_i(\mathbf{A}^{(i)}, a_{i-1}(\mathbf{F}^{(i-1)})) \quad \text{para } i = 1, \dots, k, \\ \mathbf{A}^{(sb)}, \mathbf{F}^{(sb)} &= p(\mathbf{A}^{(i)}, \mathbf{F}^{(i)}), \end{aligned} \quad (2.21)$$

donde a_i es la función de activación para $i \neq 0$, a_0 la función identidad, $F^{(0)} = F^{(b)}$, h la capa de filtrado, y p la capa de síntesis. La salida del bloque es la nueva matriz de adyacencia $\mathbf{A}^{(sb)}$ y las características $\mathbf{F}^{(sb)}$ para el grafo refinado $\mathcal{G}^{(sb)} = \{\mathbf{V}^{(sb)}, \mathbf{E}^{(sb)}\}$.

Este proceso se puede resumir como sigue:

$$\mathbf{A}^{(sb)}, \mathbf{F}^{(sb)} = B(\mathbf{A}^{(i)}, \mathbf{F}^{(i)}), \quad (2.22)$$

donde B comprende las operaciones del bloque expresado en la Ecuación (2.21).

El marco completo de RNG centradas en grafos puede consistir en una arquitectura constituida por n bloques B apilados, como se muestra en la Figura 2.11.

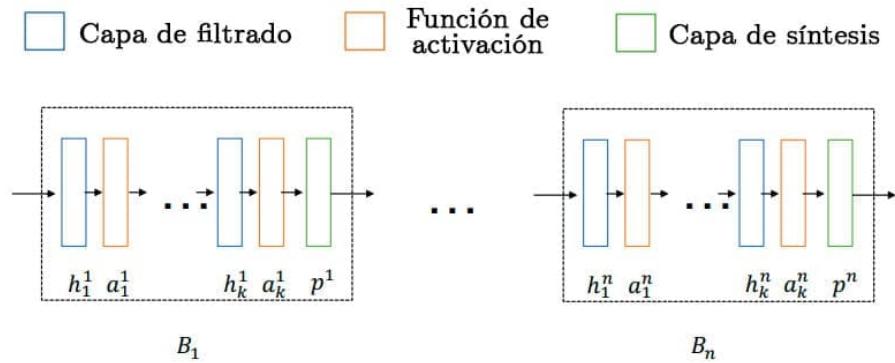


Figura 2.11: Estructura general de una RNG enfocada en grafos, conformada por un conjunto de n bloques B como el descrito en la Ecuación (2.22) (tomado de Ma & Tang, 2021).

Definición 2.29 (Marco general de RNG enfocadas en grafos) La arquitectura de una RNG con enfoque en tareas basadas en grafos con L bloques puede definirse formalmente como sigue:

$$\mathbf{A}^{(j)}, \mathbf{F}^{(j)} = B^{(j)}(\mathbf{A}^{(j-1)}, \mathbf{F}^{(j-1)}) \quad \text{para } j = 1, \dots, L. \quad (2.23)$$

Donde $\mathbf{F}^{(0)} = \mathbf{F}$ y $\mathbf{A}^{(0)} = \mathbf{A}$ son las características iniciales de los nodos y la matriz de adyacencia del grafo original, respectivamente. Nótese que la salida de un bloque se utiliza como entrada para el siguiente bloque, de forma consecutiva. Cuando solo hay un bloque (o $L = 1$), el marco general de la RNG puede considerarse como plano, ya que genera características a nivel de grafo desde el grafo original. El marco general de RNG con capas de síntesis incrustadas puede ser visto como un proceso jerárquico cuando $L > 1$, donde las características de los nodos se sintetizan gradualmente para formar grafos más y más refinados, es decir, con representaciones de menor dimensión del grafo de entrada pero sin perder la información de sus características más representativas o de interés [54].

Aprendizaje de parámetros para clasificación de grafos

En lo que se refiere a RNG orientadas en procesamiento y predicción de grafos, para la tarea específica de clasificación de grafos, cada grafo está etiquetado con una categoría, por lo que el conjunto de entrenamiento puede denotarse como $E = \{(\mathcal{G}_1, y_1), \dots, (\mathcal{G}_n, y_n)\} \subseteq D$, donde y_n es la etiqueta correspondiente para el grafo \mathcal{G}_n , y D es el conjunto de datos entero. El objetivo de la clasificación de grafos es entrenar un modelo utilizando el conjunto de entrenamiento E para ajustar los hiperparámetros de un modelo capaz de etiquetar nuevos grafos de entrada [54]. Las RNG se utilizan como codificadores que mapean un grafo de entrada en una representación de características como sigue:

$$f_g = \text{RNG}(\mathcal{G}; \Theta_1), \quad (2.24)$$

donde RNG es el modelo de red neuronal de grafos utilizado para aprender representaciones a nivel del grafo, la cual generalmente consta de las capas antes definidas de filtrado y síntesis de grafo, conformando a su vez los bloques del marco general descrito en la Definición 2.29; Θ_1 es el conjunto de parámetros del modelo, y $\mathbf{f}_{\mathcal{G}} \in \mathbb{R}^{d_{\text{salida}}}$ es la representación a nivel de grafo producida. Esta representación se utiliza luego para realizar la clasificación de grafos usando:

$$\mathbf{z}_{\mathcal{G}} = \text{softmax}(\mathbf{f}_{\mathcal{G}} \Theta_2), \quad (2.24)$$

donde $\Theta_2 \in \mathbb{R}^{d_{\text{salida}} \times C}$ transforma la representación del grafo a la dimensión del número de clases C y $\mathbf{z}_{\mathcal{G}} \in \mathbb{R}^{1 \times C}$ denota los logits predichos para el grafo de entrada \mathcal{G} . El grafo \mathcal{G} se suele asignar a la etiqueta con el logit más grande. Todo el proceso de clasificación de grafos se puede resumir como sigue:

$$\mathbf{z}_{\mathcal{G}} = f_{\text{RNG}}(\mathcal{G}; \Theta), \quad (2.25)$$

donde f_{RNG} se compone por las expresiones (2.24) y (2.25), y Θ incluye los parámetros Θ_1 y Θ_2 . Los parámetros Θ del modelo se obtienen minimizando

$$L = \sum_{\mathcal{G}_n \in D} l(f_{\text{RNG}}(\mathcal{G}_n, \Theta), y_n), \quad (2.26)$$

donde y_n es la etiqueta asociada de \mathcal{G}_n y $l(\cdot, \cdot)$ es una función de pérdida que mide las diferencias entre los valores estimados por el modelo y los valores de salida del conjunto de datos.

Capítulo 3

Metodología

Para el entrenamiento de la RNG con datos de CFC se realizó un proceso que parte desde la obtención de las imágenes cerebrales hasta el ajuste de parámetros del modelo, el cual es similar al esquema antes mostrado en la Figura 2.3 , adicionando fases de preprocesamiento de las matrices de adyacencia obtenidas, y entrenamiento de modelos.

La Figura 3.1 muestra el proceso de forma generalizada en cuatro principales etapas:

1. **Preprocesamiento de imágenes:** se preparan las imágenes de resonancia magnética funcional para la extracción de series de tiempo de conectividad entre regiones.
2. **Parcelación y extracción de series de tiempo:** se realizan divisiones del cerebro en parcelas de acuerdo a un atlas cerebral de referencia, y se obtienen las series de tiempo de los registros de actividad funcional de cada región.
3. **Generación y preprocesamiento de grafos:** se genera una matriz de conectividad de las series de tiempo de las parcelas cerebrales, y se utilizan como matrices de adyacencia para la creación de grafos, los cuales son sometidos a una etapa de preprocesamiento para su ingestión en la RNG.
4. **Entrenamiento de la RNG:** se entrena un modelo de RNG utilizando como

entradas el conjunto de matrices de adyacencia de los grafos y los vectores correspondientes a los encajes de cada nodo. Se realizan pruebas haciendo variar los hiperparámetros, encajes, y características de las matrices de adyacencia de entrada. Al final, se selecciona la arquitectura que produce los mejores resultados en cuanto a precisión de clasificación de grafos.

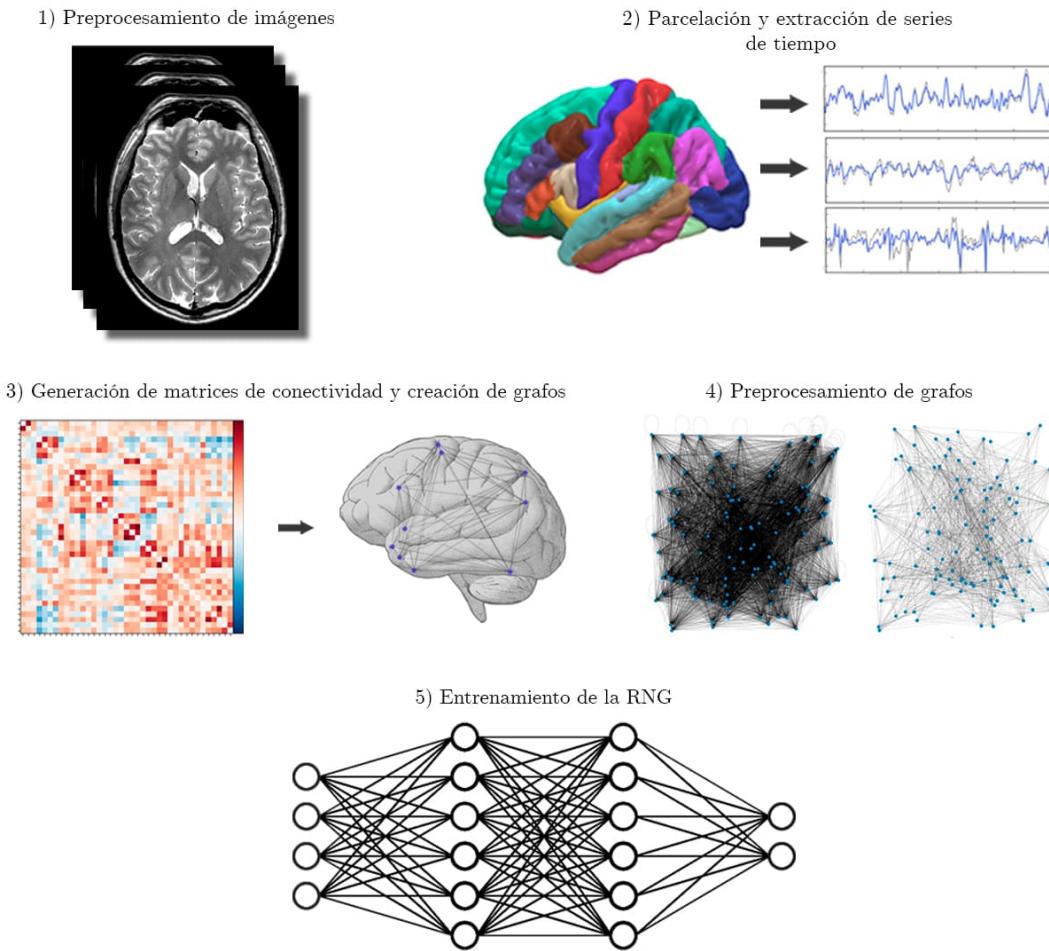


Figura 3.1: Etapas principales del proceso de generación de grafos de CFC y entrenamiento de la RNG para la obtención del clasificador.

3.1. Conjunto de datos

El conjunto de datos utilizado fue tomado de una base de datos generada como parte del estudio «Neurocognitive aging data release with behavioral, structural and

multi-echo functional MRI measures» [78] y dispuesta de forma pública en openneuro.org. Está compuesto por imágenes cerebrales estructurales y funcionales obtenidas por estudios de resonancia magnética en estado de reposo, con el fin de recabar información sobre el envejecimiento neurocognitivo. Las imágenes se obtuvieron mediante un estudio aplicado a 301 participantes adultos sanos, divididos en dos grupos etarios: 181 jóvenes (media de edad = 22.59 años; DE = 3.27; 57 % mujeres) y 120 mayores (media de edad = 68.63 años; DE = 6.44; 54 % mujeres), reclutados en Ithaca, Nueva York y Toronto, Canadá. Los participantes fueron seleccionados tras un proceso que excluyó a aquellos con historiales de enfermedades neurológicas o médicas que afectaran la cognición, trastornos psiquiátricos agudos o crónicos, tratamiento reciente con medicamentos psicotrópicos, o cambios significativos en el estado de salud. Se evaluó también la presencia de síntomas depresivos mediante el Inventario de Depresión de Beck y la Escala de Depresión Geriátrica, excluyendo a individuos con depresión moderada. Los criterios de inclusión también contemplaron puntuaciones superiores a 27/30 en el Examen del Estado Mental Mínimo (MMSE), a menos que las puntuaciones de cognición fluida estuvieran por debajo del percentil 25 ajustado por edad. Todos los participantes eran diestros y tenían visión normal o corregida al momento de su evaluación [78].

Para la adquisición de imágenes anatómicas T1 se utilizó una secuencia de eco de gradiente rápido preparado por magnetización ponderada en T1 (T1w-MPRAGE). En cuanto a las imágenes funcionales en estado de reposo, se realizaron dos escaneos de 10 minutos y 6 segundos mediante secuencias multi-eco planares en tiempo de eco. Se instruyó a los participantes a mantener los ojos abiertos y respirar normalmente durante la adquisición de datos, que fue monitoreada mediante oxímetro de pulso y cinturón respiratorio. Los detalles de la muestra, así como el número de volúmenes adquiridos y la tasa de muestreo fisiológico, se encuentran especificados en los archivos README y participants.tsv en <https://openneuro.org/datasets/ds003592> [78].

3.2. Pre-procesamiento de imágenes

Las imágenes de resonancia magnética estructurales y funcionales BOLD (del inglés, *Blood Oxygen Level Dependent*) fueron sometidas a un conjunto de seis etapas de preprocesamiento para asegurar la calidad, consistencia y validez de los datos extraídos de las imágenes (en este caso, las series de tiempo de actividad cerebral funcional). Estas tareas se realizaron utilizando el software de procesamiento de imágenes neurológicas FMRIB Software Library (FSL).

3.2.1. Filtro pasa altas

Se aplicó un filtro pasa altas a las señales de las IRMf con un umbral de corte de 100 segundos. Este proceso reduce el ruido de baja frecuencia, generalmente producido por dos tipos de fuentes: fluctuaciones fisiológicas, o variaciones producidas por la deriva del escáner.

Las fluctuaciones fisiológicas son señales causadas por procesos naturales del funcionamiento corporal humano, como movimientos o alteraciones por respiración, latidos del corazón, variaciones de oxigenación en la sangre, o movimientos relacionados con el habla o la deglución.

Las variaciones producidas por la deriva del escáner son alteraciones lentas y no deseadas en la señal de la imagen que ocurren durante la adquisición de las IRMs, inducidas por fenómenos propios del funcionamiento de los instrumentos de medición, como la inestabilidad de circuitos electrónicos, ajustes automáticos del escáner, o variaciones del campo magnético generadas por calentamiento del equipo utilizado [34].

Para mitigar estas señales invasivas, se atenuaron las variaciones de la señal que ocurren a una frecuencia más baja que un ciclo cada 100 segundos, manteniendo frecuencias correspondientes a las señales neuronales de interés.

3.2.2. Corrección del movimiento

Se eliminaron artefactos producidos por movimientos de cabeza durante la obtención de los IRMf, los cuales pueden introducir errores significativos en los datos, distorsionando las imágenes y afectando la interpretación de la actividad cerebral [43]. Para esto, se empleó el algoritmo de corrección de movimiento MCFLIRT (Motion Correction FMRIB's Linear Image Registration Tool), el cual opera como sigue para la corrección de las imágenes:

1. Se compara cada volumen adquirido en la serie temporal de la IRMf con un volumen de tiempo de referencia, generalmente el primer volumen o un volumen seleccionado por su alta calidad.
2. Se calculan los parámetros de transformación lineal que mejor alinean cada volumen con el de referencia. Esto se logra minimizando una medida de discrepancia entre el volumen de referencia y los volúmenes restantes.
3. Se ajustan los parámetros de transformación para cada volumen sucesivo de manera que se maximice la similitud con el volumen de referencia. La corrección es lineal, lo que significa que ajusta la posición y orientación del cerebro sin modificar su forma.
4. Una vez calculados los parámetros óptimos de transformación, los volúmenes de las IRMf son reorientados y reposicionados para compensar los movimientos detectados, produciendo una serie temporal de imágenes donde la posición relativa del cerebro se mantiene constante [43].

3.2.3. Filtrado temporal

Se aplicó un filtro temporal pasa altas para eliminar fluctuaciones lentas e irrelevantes para el análisis de señales BOLD de las IRMf, las cuales pueden ser causadas por movimientos del sujeto, cambios fisiológicos no relacionados con la actividad neuronal, o artefactos del escáner. Para esto, FLS utiliza un método gaussiano que se basa en el ajuste de una línea de base temporal que se mueve a través de los datos y



Figura 3.2: Detección y eliminación de la superficie craneal (zona no coloreada) de una IMR utilizando BET (adaptado de Smith, 2005).

refleja las tendencias de baja frecuencia en la señal; estas tendencias se restan de los datos originales, eliminando las fluctuaciones lentas [28].

3.2.4. Selección de tejido cerebral

Se realizó la eliminación de tejidos no cerebrales de las IRMs estructurales utilizando la herramienta BET (Brain Extraction Tool). Esta utiliza un modelo de superficie deformable que evoluciona para aproximar el contorno del cerebro, separándolo del cráneo y otros tejidos (Figura 3.2). El proceso consta de las siguientes etapas:

1. Se inicia una superficie deformable esférica que se coloca dentro del cerebro en la IRM.
2. A través de un proceso iterativo, esta superficie se expande y se ajusta para aproximarse lo más posible a los límites del cerebro, evitando incluir tejidos no cerebrales como el cráneo y la piel. El proceso se guía por la intensidad de los píxeles en la IRM, permitiendo que la superficie se adapte a la forma específica del cerebro [76].

Una ilustración de este proceso se puede visualizar en la Figura 3.3.

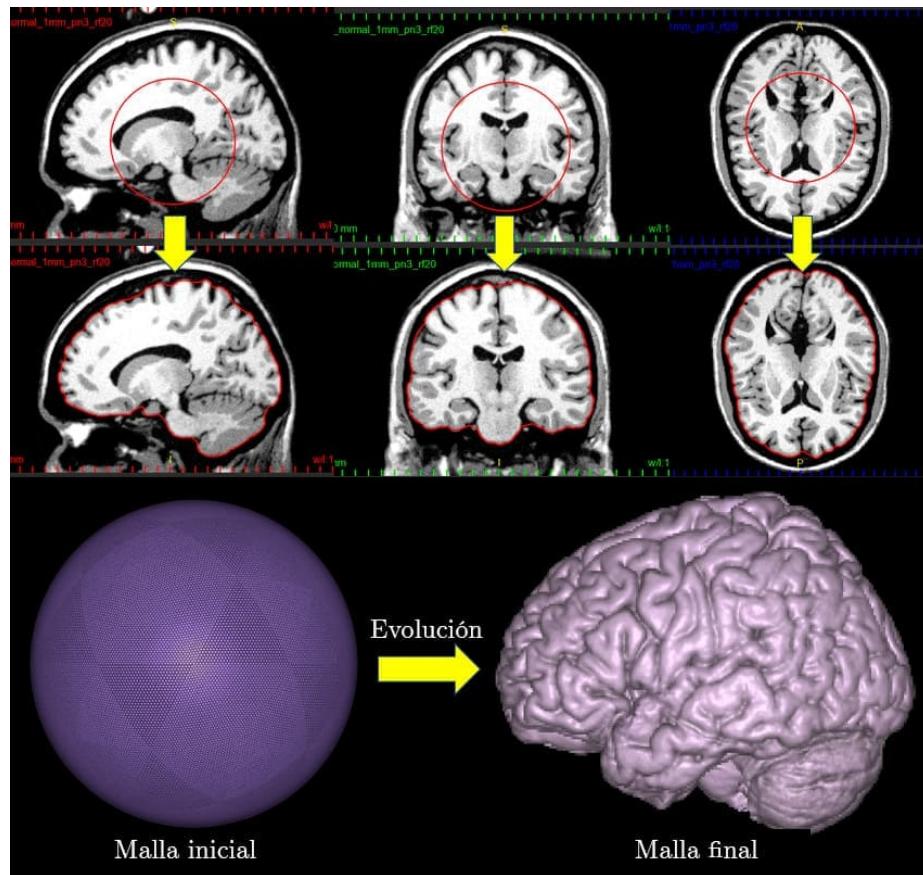


Figura 3.3: Algoritmo BET generando la evolución de una superficie deformable hasta ajustarse a los límites del tejido cerebral (tomado de Wang et al., 2019).

3.2.5. Registro de las IRMs

Se alinearon las imágenes estructurales entre sí, lo cual consiste en ajustar las IRMs en el espacio para que correspondan a una referencia común, lo cual es crucial para comparar y analizar datos provenientes de diferentes sujetos. En este caso, las IRMs se alinearon respecto al espacio estándar definido por la plantilla MNI152 (2 mm de resolución), la cual es el resultado de un promedio de 152 escaneos cerebrales con un tamaño de cada voxel de 2 mm, proporcionando una representación estandarizada del cerebro humano [58]. La alineación se realizó utilizando FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool), herramienta que emplea transformaciones lineales de traslación, rotación, escalamiento y cizallamiento, y utiliza métricas de similitud que evalúan qué tan bien coinciden las imágenes respecto a la plantilla de referencia [43, 42]

3.2.6. Corregistro de IRMf

Por último, se realizó el corregistro (alineación) de las IRMf a las imágenes estructurales ya alineadas a la plantilla MNI152. Este registro lineal se realizó utilizando FLIRT, configurado para operar con un conjunto de transformaciones afines con 12 grados de libertad. Esto incluye tres traslaciones (una por cada eje del espacio tridimensional), tres rotaciones (alrededor de cada eje), tres factores de escala (uno por cada eje) y tres de cizallamiento (que modifican la forma del volumen de la imagen sin cambiar su tamaño), asegurando que las áreas de actividad cerebral detectadas se puedan localizar correctamente en un espacio anatómico común.

La Figura 3.4 muestra de forma resumida las seis etapas del preprocesamiento de las imágenes médicas. Como paso adicional, el cual no genera cambios en las IRMf, pero se requirió para su uso posterior, se utilizó la herramienta `fsl_motion_outliers` para identificar y parametrizar los artefactos del movimiento en las imágenes funcionales. Este algoritmo generó una matriz de confusión por cada IRMf que identifica los volúmenes de tiempo atípicos, permitiendo su posterior exclusión o corrección para análisis estadístico [29].

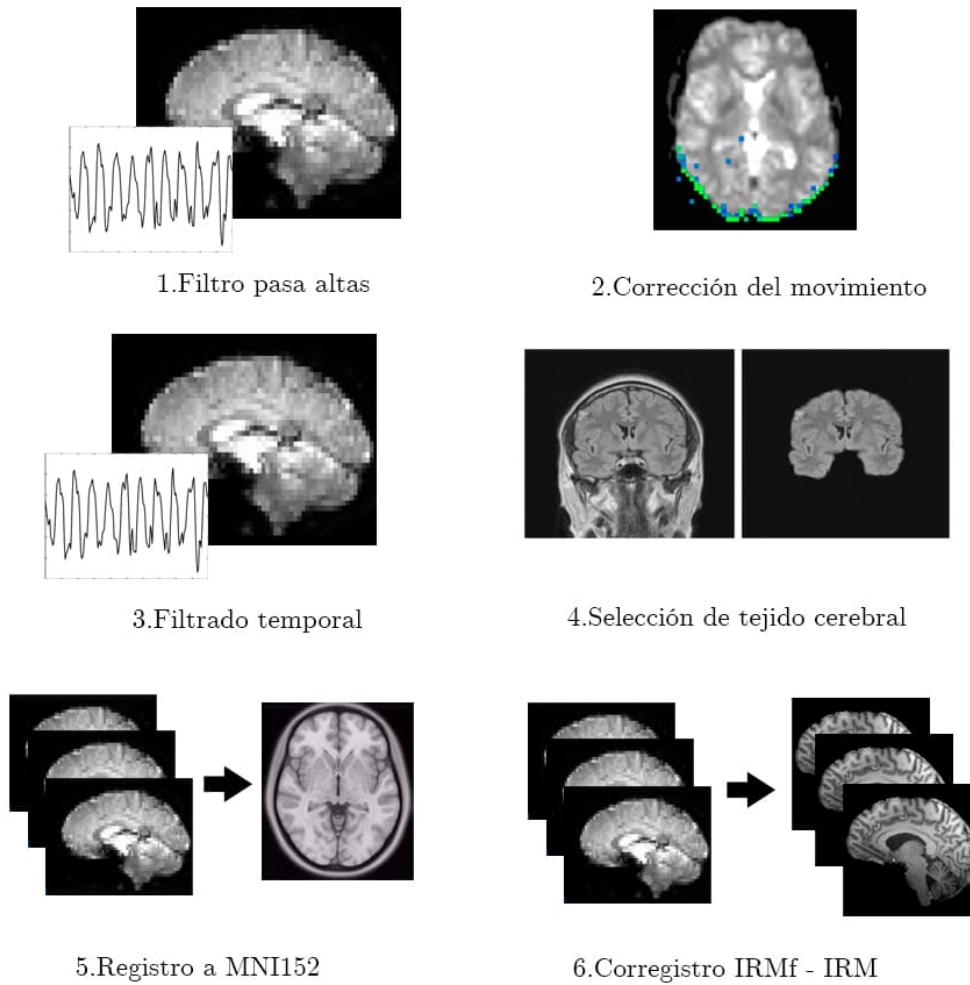


Figura 3.4: Etapas de preprocessamiento de las IRMs funcionales y estructurales.

Entre las etapas de preprocessamiento, se evitó realizar suavizado de las IRMs (un paso relativamente típico), dado que su aplicación puede afectar la presencia de propiedades de centralidad de los nodos al expresar las señales resultantes como grafos de conectividad funcional [3]. Además, se optó por no realizar corrección del tiempo de corte ya que su aplicación no tiene una influencia significativa en el análisis de datos de IRMf representados en grafos [34].

3.3. Parcelación y extracción de series de tiempo

Tras el preprocesamiento de las IRMf, se procedió a la extracción de los datos de relaciones entre regiones cerebrales para la creación de los grafos de CFC. Para esto, se realizaron dos tareas principales: la parcelación cerebral de cada imagen, y la generación de las matrices de asociación de cada una.

3.3.1. Parcelación cerebral

La parcelación consiste en dividir imágenes cerebrales en regiones de interés llamadas parcelas, las cuales son conjuntos de localizaciones idealmente contiguas en el espacio, de forma que las características neuronales de cada región comparten similitudes en una o más propiedades, incluyendo su arquitectura, patrón de conectividad funcional y anatómico con otras áreas cerebrales, y su representación topográfica. Este proceso es esencial para estudiar y entender cómo diferentes partes del cerebro contribuyen a diversas funciones y cómo interactúan entre sí [63].

Para realizar la parcelación de cada IRMf se empleó la biblioteca Nilearn de Python, una herramienta especializada en el análisis de neuroimagen, y se utilizaron como plantillas tres diferentes atlas cerebrales, los cuales son parcelaciones generadas a través de estudios anatómicos, funcionales, o una combinación de ambos para la división de los vértices de las imágenes cerebrales en regiones de interés. Los atlas utilizados fueron los siguientes:

- **Harvard-Oxford Cortical ('cort-maxprob-thr25-2mm) y Harvard-Oxford Subcortical (sub-maxprob-thr25-2mm)**: estos atlas están compuestos por 48 áreas corticales y 21 áreas subcorticales, en su versión cortical y subcortical, respectivamente, derivadas de segmentaciones y datos provistos por el Centro de Análisis Morfológico de Harvard (CMA). Estos se centran en las regiones corticales o subcorticales donde existe la máxima probabilidad de que un vértice pertenezca a una determinada parcela de acuerdo a un umbral del 25 %, por lo que un vértice se incluye en una región particular si hay al menos un 25 % de probabilidad de que pertenezca a esa región. La especificación '2mm' se refiere a la

resolución espacial del atlas, indicando que el cerebro está dividido en vóxeles (o unidades volumétricas) con dimensiones de 2mm x 2mm x 2mm [57, 27, 16, 35].

- **AAL3 (Automated Anatomical Labeling)**: este atlas consiste en una división del cerebro de 126 regiones tanto corticales como subcorticales, determinadas por una identificación meticulosa de estructuras cerebrales con base en criterios anatómicos establecidos, considerando características como la ubicación, morfología, y las fronteras entre regiones. El dibujo y etiquetado de estas áreas se concretó utilizando software especializado en el procesamiento y análisis de imágenes cerebrales sobre una resolución de 2mm [68, 69, 85].

Cada uno de estos atlases de referencia, cuyas parcelaciones se muestran en la Figura 3.5, ofrece un enfoque único para segmentar el cerebro en regiones distintas, lo que permitió una comparación de resultados obtenidos al entrenar RNG con esquemas diferenciados.

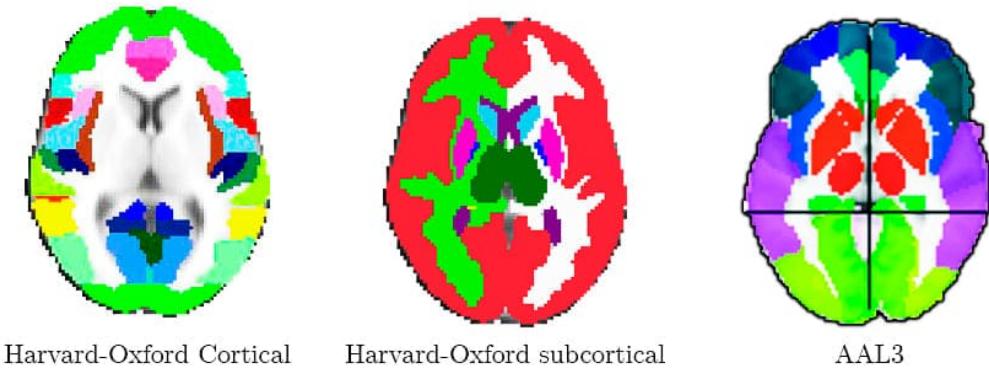


Figura 3.5: Vista axial de las parcelaciones utilizadas para el etiquetado de las imágenes cerebrales.

3.3.2. Extracción de series de tiempo

Después de realizar las parcelaciones de las IRMf, se procedió a extraer las series de tiempo de la actividad neuronal registrada utilizando Nilearn. Este proceso consiste en obtener el promedio de la señal de las IRMf a lo largo del tiempo de todos los vóxeles dentro de cada parcela cerebral para generalizar la actividad funcional de toda la

región, y reducir el ruido y variabilidad que podrían estar presentes al observar los vóxeles de forma individual. El resultado es una serie de tiempo para cada región parcelada que refleja la actividad cerebral promedio en esa área a lo largo de la duración del escaneo [86].

3.4. Generación de matrices de conectividad y creación de grafos

Utilizando las series de tiempo obtenidas para cada parcela, se creó una matriz de asociación por cada IRMf; estas matrices se obtuvieron a partir de dos métricas: la covarianza y el coeficiente de correlación de Pearson, las cuales aportan información sobre la dependencia estadística de la conectividad funcional entre todas las parcelas, permitiendo interpretar sus valores como conexiones entre las regiones de interés [95]. Para mejorar la precisión de las matrices de conectividad, se utilizaron las matrices de valores atípicos obtenidas con FSL, minimizando así la influencia de señales no neuronales, y mejorando el delineado de las estructuras funcionales [86].

El resultado final de este proceso, mostrado en la Figura 3.6, es la generación de un par de matrices de asociación por cada cerebro, que reflejan la conectividad funcional entre las regiones cerebrales definidas por cada atlas. Se obtuvieron 2 matrices de asociación (covarianza y correlación) por cada IRMf, y por cada diferente parcelación.

Las matrices de conectividad obtenidas a partir de la actividad cerebral registrada en las IRMf se utilizaron como matrices de adyacencia para la creación de grafos, los cuales codifican la información de CFC entre regiones en conjuntos de nodos enlazados por aristas, donde los nodos son las parcelas definidas por el atlas cerebral de referencia, y las aristas representan la actividad funcional entre estas (Figura 3.7). Esta transformación se llevó a cabo utilizando Python, con la biblioteca Networkx.

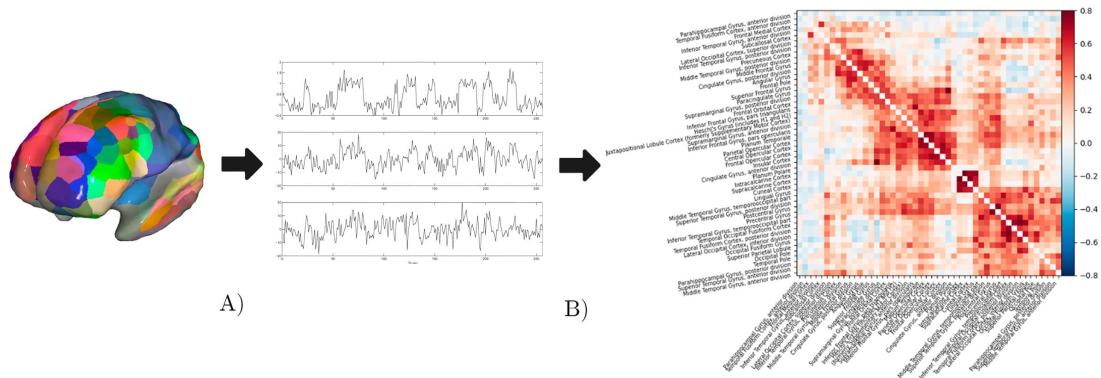


Figura 3.6: Proceso de obtención de matrices de adyacencia para la generación de grafos de conectividad funcional. A) Se toman las IRMf parceladas y se extraen las series de tiempo de actividad cerebral correspondientes a cada región. B) Se crea una matriz que expresa el grado de conectividad (correlación o covarianza) dado entre cada región cerebral.

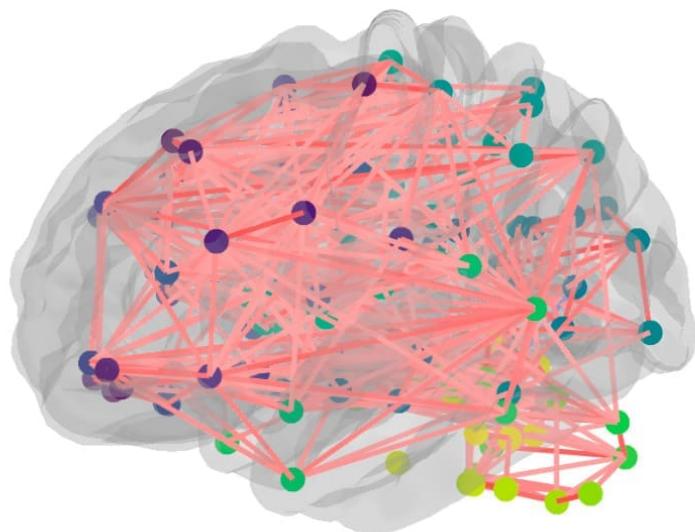


Figura 3.7: Representación de un grafo de conectividad funcional y su topología respecto a las regiones de interés en el cerebro. Esta ilustración, obtenida con la biblioteca Nilearn, corresponde a una parcelación con el atlas AAL3, manteniendo solo el 90 % de las conexiones para una visualización distingible de estas en la topología de la red.

3.5. Preprocesamiento de grafos

Previo a su procesamiento por las RNG, se realizaron una serie de modificaciones a los grafos con el fin de generar el conjunto de datos más adecuado para el entrenamiento del modelo. Se definieron las siguientes etapas de preprocesamiento:

- Estandarización.
- Umbralización
- Binarización.
- Eliminación de bucles.

Entre estas tareas, la estandarización y la eliminación de bucles fueron aplicadas a todo el conjunto de datos, mientras que, con el fin de evaluar su impacto en la extracción de patrones por la RNG, se generaron conjuntos de grafos con variaciones en la aplicación de la binarización y la selección de diferentes valores de umbralización de las conexiones, y se evaluaron los resultados en modelos a través de estas diferencias. Más adelante se hablará de cómo se utilizaron estos conjuntos para determinar la configuración y etapas del preprocesamiento de los grafos de entrada para el entrenamiento de la RNG.

3.5.1. Estandarización

Cada matriz de correlación fue estandarizada para facilitar la comparación entre sujetos, normalizar la distribución de las correlaciones, y realizar una posterior umbralización más consistente. Para esto se aplicó la transformación:

$$Z = \frac{X - \mu}{\sigma}, \quad (3.1)$$

donde X es el valor a estandarizar, μ es la media de las correlaciones, y σ es su desviación estándar. De este proceso resulta una nueva matriz con $\mu = 0$ y $\sigma = 1$, lo cual resalta las conexiones que son fuertes o débiles de forma atípica respecto al promedio.

3.5.2. Umbralización

Dado que los métodos para la generación de conectomas cerebrales dan como resultado grafos totalmente conectados, es probable que incluyan un porcentaje alto de conexiones no significativas, por lo que se suele definir un umbral para solo conservar las conexiones con mayor relevancia estadística [5]. Para esto, se igualaron a 0 todos los valores por debajo de tres diferentes umbrales: 1.28, 0.52, y 0, los cuales corresponden aproximadamente al 90 %, 70 % y 50 % de las conexiones más débiles, respectivamente. El umbral alto (1.28) se utilizó para obtener grafos con un enfoque en maximizar la reducción de potencial ruido sin eliminar conexiones altamente relevantes. El umbral moderado, de 0.52, se centra en un mayor equilibrio entre la eliminación de ruido y la preservación de conexiones clave, permitiendo un análisis más detallado de las relaciones entre parcelas. Finalmente, el umbral más bajo (0) conserva más conexiones, proporcionando una visión más completa de la conectividad cerebral, pero asumiendo un riesgo más alto de conservar señales poco significativas. El fin de la umbralización con estos valores fue dilucidar qué tantas conexiones es viable mantener para un modelado efectivo por la RNG. Esta etapa de preprocesamiento generó tres grafos con diferente valor de umbralización por cada IRMf.

3.5.3. Binarización

Los grafos con valores binarios asignados a cada nodo tienden a ser más fáciles de procesar e interpretar que grafos con nodos ponderados. Esto se suele deber a que las variaciones en algunas propiedades topológicas de las redes con valores ponderados pueden ser difíciles de separar de las variaciones en los propios pesos, y a que la binarización reduce la complejidad computacional al ser procesado el grafo [5]. Por ello, se puede optar por realizar una binarización de los matrices de adyacencia, utilizando el cálculo expresado en la Ecuación (2.16) con un límite inferior igual a 0, como sigue:

$$\mathbf{A}_{i,j} = \begin{cases} 1 & \text{si } C_{ij} > 0 \\ 0 & \text{de otra forma} \end{cases}. \quad (3.2)$$

De esta forma, todo valor de correlación superior o igual a 0 se sustituye con un 1, mientras que los valores restantes se igualan a 0, simplificando la cantidad de información de conexiones entre las parcelas cerebrales. Esta etapa de preprocesamiento generó dos ramificaciones más del grupo de grafos, donde un conjunto de datos contiene grafos binarizados, mientras que el otro no.

3.5.4. Eliminación de autoconexiones

Por la naturaleza de la matriz de conectividad, todo nodo muestra un grado de conectividad total consigo mismo, generando bucles. Para evitar llevar esta información sin valor a la RNG, la diagonal principal de la matriz se debe igualar a 0.

3.6. Incorporación de atributos de nodos

Como último paso antes de alimentar las RNG con los grafos obtenidos, se deben añadir atributos a cada nodo codificando información de interés en encajes. Para este caso se utilizaron tres técnicas diferentes:

- Node2Vec: algoritmo de encaje de nodos que genera representaciones mediante la exploración de la información de los vecindarios de cada nodo [37].
- Struc2Vec: algoritmo de encaje de nodos que aprende representaciones latentes de la identidad estructural del nodo, midiendo la similitud de los nodos a diferentes escalas [67].
- Conexión de perfil: algoritmo descrito en la Definición 2.21, el cual toma como encaje de cada nodo su respectivo renglón de la matriz de adyacencia (la conexión existente del nodo con cada uno de los nodos del grafo).

3.7. Experimentación

Para obtener un modelo de clasificación de grafos de conectividad funcional cerebral, se llevaron a cabo dos experimentos de entrenamiento de RNG con el objetivo

de evaluar la capacidad predictiva de los modelos bajo diferentes configuraciones de datos e hiperparámetros. Estos experimentos comprenden pruebas sobre dos conjuntos de elementos y características, para los cuales se registraron y compararon los resultados frente a cada combinación posible:

- **Primer conjunto:** el conjunto del primer experimento pone a prueba los aspectos concernientes al conjunto de datos y su preparación previa a la etapa de entrenamiento de la RNG, y evalúa diferentes capas de filtrado de grafos. Las pruebas realizadas tuvieron como objetivo definir, en primera instancia, qué conjunto de datos (parcelación y métrica de asociación) aporta la información suficiente o más significativa para el entrenamiento del modelo, y, en segunda instancia, determinar las etapas de preprocesamiento de los grafos en cuanto a la binarización de las matrices de conectividad, los diferentes valores de umbralización propuestos, y el tipo de capa de la RNG a seleccionar para realizar una ulterior optimización de hiperparámetros.
- **Segundo conjunto:** el segundo experimento constó de una búsqueda de hiperparámetros de la RNG: decaimiento de pesos, número de neuronas en la capa intermedia, tasa de dilución, funciones de activación, capas de síntesis, tamaño de lote, y número de épocas. Además, se evaluó también el impacto del aprendizaje de la RNG con los tres tipos de encajes diferentes para la representación de los nodos del grafo.

A continuación, se describe con mayor detalle cada uno de los experimentos propuestos.

3.7.1. Experimento 1: conjuntos de datos y etapas de preprocesamiento (E1)

El principal objetivo del E1 fue identificar el conjunto de datos y las configuraciones de las técnicas de preprocesamiento más efectivas para el entrenamiento del modelo de clasificación basado en RNG. Se buscó determinar qué combinación de

parcelación cerebral, métrica de asociación, valor de umbralización, y ejecución de binarización, aporta la información que genera los mejores resultados en la modelización de la CFC.

Conjuntos de Datos Evaluados

Se evaluaron las tres distintas parcelaciones cerebrales para la construcción de grafos de CFC descritas en la Subsección 3.3.1: AAL3, HOS y HOC. El objetivo fue discernir qué segmentación de las regiones cerebrales logra aportar la información para la identificación de patrones diferenciadores en el envejecimiento cerebral que genere la precisión de predicción más alta en el modelo final.

Métricas de asociación

Como se definió en la Sección 3.4, se obtuvieron matrices de adyacencia a partir del cálculo de dos diferentes métricas de conectividad:

- Correlación: la cual mide la fuerza y dirección de la relación lineal entre las señales cada par de regiones.
- Covarianza: la cual evalúa el grado en que la actividad cerebral funcional varía entre dos parcelas, sin normalizar la escala de las variables.

La correlación, al estar normalizada, permite comparar directamente la fuerza y dirección de las relaciones funcionales entre diferentes pares de regiones cerebrales. La covarianza, al no estar normalizada, ofrece una perspectiva desde datos más crudos de cómo varían en forma conjunta las señales cerebrales, lo que puede ser valioso para detectar con mayor grado de sensibilidad las magnitudes de variación conjunta. Dadas estas consideraciones, se realizaron pruebas para evaluar el impacto de seleccionar cualquiera de ambas métricas como representante de las conexiones entre las regiones de interés.

Umbralización y Binarización

Se evaluó el entrenamiento de modelos con los valores 1.28, 0.52, y 0 de umbralización sobre los datos normalizados. Además, se observaron las diferencias al binarizar los grafos para determinar si la conversión de los valores de las conexiones en valores binarios puede llegar a producir pérdida considerable de información aprovechable por la RNG.

Filtros de grafos Por último, se experimentó con diversas capas de procesamiento en la RNG para identificar cuál filtro de grafos inicial germina las clasificaciones más certeras:

- GATConv (red neuronal de atención de grafos, con 1 y 2 cabezas).
- GATv2 (red neuronal de atención de grafos versión 2, con una 1 y 2 cabezas).
- GCNConv (red convolucional de grafos [47]).
- SGConv (red convolucional de grafos simplificada [91]).
- TAGConv (red neuronal de grafos de adaptativas a la topología [18]).

La selección de esta capa es crucial, ya que establece la base para la extracción de características de los nodos, y se mantendrá constante en la posterior búsqueda de hiperparámetros.

Arquitectura de la RNG

La estructura de la RNG utilizada para entrenar el modelo consistió en la primera capa de filtrado de grafo, una función de activación ReLu con fuga, una capa de síntesis max-pool, y una capa lineal para la tarea de clasificación binaria (Figura 3.8). Los hiperparámetros seleccionados fueron los siguientes:

- Tasa de aprendizaje = 0.0001
- Decaimiento de pesos = 0.0008



Figura 3.8: Estructura de capas de la RNG, compuesta por una primera capa de filtrado de grafos, la cual es variable en el E1 ya que está sometida a evaluación, una función de activación ReLu, una capa de síntesis max-pool, y una capa completamente conectada, la cual genera la salida binaria utilizada para las clasificaciones de grafos. El área encerrada con el recuadro punteado corresponde al bloque definido en el marco general de RNG enfocadas en grafos en la Definición 2.27, e ilustrado en la Figura 2.10.

- Número de neuronas = 256
- Tasa de dilución (dropout) = 0.8
- Tamaño de lote = 16

Se utilizó el optimizador Adam para el ajuste de los parámetros del modelo, y el criterio de pérdida de entropía cruzada para su evaluación.

Las características iniciales de los nodos fueron creadas utilizando un encaje por conexión de perfil, esto por su simpleza y uso recomendado en el estudio de encajes que forma parte de la comparativa enfocada en RNG para CFC de [14].

La RNG fue definida y ejecutada en Python utilizando la biblioteca Pytorch Geometric.

Evaluación del modelo

Para evaluar los resultados producidos por las combinaciones de los elementos a evaluar, y dado que se tiene un conjunto de datos desbalanceado, (el número de datos pertenecientes a cada clase no es el mismo), con 181 imágenes cerebrales de

jóvenes frente a 120 de adultos mayores, se implementó una estrategia de validación cruzada estratificada de 10 particiones. Este enfoque asegura una evaluación robusta al generar una representación proporcional de cada grupo en todas las particiones de la validación, dividiendo el conjunto de datos en subconjuntos de entrenamiento y prueba. En cada iteración, se utiliza aproximadamente el 90 % de los datos para la fase de entrenamiento, en la que la red neuronal modela los patrones de conectividad, y el 10 % restante se reserva para el conjunto de prueba, con el objetivo de evaluar la precisión final del modelo. Las métricas utilizadas para la determinar la efectividad del modelo resultante fueron las siguientes:

- Precisión media.
- Desviación estándar de la precisión.
- Media del puntaje F1.
- Desviación estándar del puntaje F1.
- Área media bajo la curva ROC.
- Desviación estándar del ROC.

Los hallazgos de este primer experimento definieron la selección del conjunto de datos, aspectos del preprocesamiento, y la capa de filtrado de grafos que se utilizaron de forma predeterminada en el segundo experimento, enfocado en la optimización de hiperparámetros de la RNG.

3.7.2. Experimento 2: optimización de hiperparámetros y encajes de nodos (E2)

El enfoque de este experimento fue definir la selección de la técnica de encaje de nodos para la representación vectorial de las características de los grafos de entrada, y el afinamiento de algunos de los hiperparámetros que determinan el procesamiento de datos por la RNG. En este proceso se utilizaron el conjunto de datos, las etapas de preprocesamiento, y la capa de filtrado de grafos definidos en el E1.

Evaluación de encajes

Se realizaron pruebas dadas representaciones de vectores generados con los siguientes algoritmos:

- Node2Vec, el cual se ejecutó parametrizado con los valores de hiperparámetros que se muestran a continuación:

- Longitud del camino = $2 \times$ diámetro del grafo.
- Dimensión de salida = 3.
- Número de caminos por nodo = 20.
- Tamaño de la ventana = 3.
- Tasa de aprendizaje = 0.01.
- $p = 1$.
- $q = 2$.

- Struc2Vec, parametrizado como sigue:

- Longitud del camino = $2 \times$ diámetro del grafo.
- Dimensión de salida = 3.
- Número de caminos por nodo = 20.
- Tamaño de la ventana = 3.
- Tasa de aprendizaje = 0.01.

- Conexión de perfil, el cual produce un vector $\mathbf{f}_{v_i} \in \mathbb{R}^{116}$, dado que se trata del vector renglón correspondiente a cada nodo en la matriz de adyacencia, como se estableció en la Definición 2.21.

Los valores de los parámetros para el entrenamiento de los primeros dos algoritmos fueron seleccionados de acuerdo a los resultados de la búsqueda de parámetros para encajes para conectividad funcional mostrada en [11].

Optimización de Hiperparámetros

Se realizaron pruebas sobre un conjunto de hiperparámetros con el fin de encontrar las combinaciones que arrojaran los mejores resultados para las métricas seleccionadas en la validación cruzada. Los parámetros a optimizar y sus respectivos valores se pueden consultar en el Cuadro 3.1. La tasa de aprendizaje se ajustó a 0.0001 para

Hiperparámetro	Valores evaluados
Función de activación	ReLU, ReLU con fuga, Tangente hiperbólica.
Capa de síntesis	Max-Pool, Mean-Pool
Canales ocultos	128, 256
Tasa de dilución	0.8, 0.3
Decaimiento de pesos	0.0008, 0.005
Tamaño del lote	16, 64
Número de épocas	200, 100, 50

Cuadro 3.1: Hiperparámetros sus respectivos valores a evaluar en el E2.

todas las configuraciones evaluadas, y, al igual que en el E1, se utilizó una validación cruzada estratificada con 10 particiones, para la cual se calcularon las mismas métricas de evaluación mostradas en el apartado de evaluación del modelo en la definición del E1. Los resultados obtenidos de este segundo experimento permiten elegir el modelo con la capacidad de clasificación más alta respecto a las distintas configuraciones de hiperparámetros que afectan a las RNG alimentadas con grafos de CFC, facilitando la identificación de las combinaciones óptimas que maximizan su rendimiento tanto para el conjunto de datos seleccionado, como para otros similares.

El código utilizado para el entrenamiento del modelo con variaciones en el conjunto de datos, encajes de nodos, y configuraciones de la red, puede consultarse en el repositorio de GitHub especificado en el apéndice A.

Capítulo 4

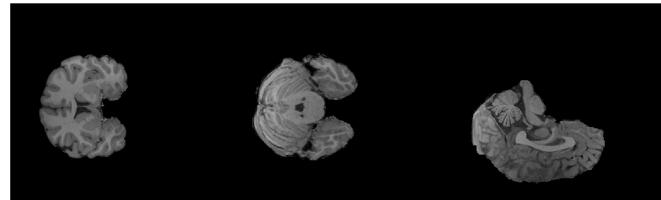
Resultados y Conclusiones

A continuación, se muestran los resultados de cada etapa de preprocesamiento de datos, y de las pruebas realizadas en los experimentos antes descritos. Además de los resultados, cada experimento desglosa sus respectivas conclusiones, dado que se requiere analizar los datos arrojados por el E1 para determinar cómo estarán preprocesados los datos a modelar en el E2.

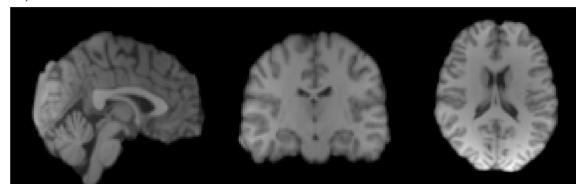
4.1. Pre-procesamiento de imágenes

El preprocesamiento de las IRMs estructurales y funcionales realizado con las herramientas ofrecidas por el software FSL, produjo un conjunto de imágenes filtradas y estandarizadas espacialmente. La Figura 4.1 muestra las IMR e IMRf de un sujeto control de la base de datos antes y después de ser sometidas a las etapas de preprocesamiento. Se puede notar un filtrado del tejido cerebral y señales, además de su reubicación espacial respecto a la plantilla MNI152, como se detalló en la Sección 3.2.

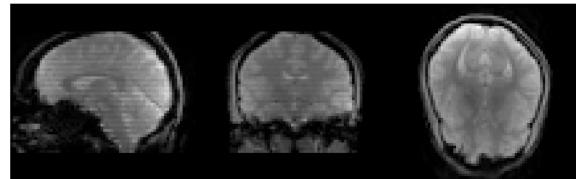
a) IMR antes de ser preprocesada



b) IMR preprocesada



c) IMRf antes de ser preprocesada



d) IMRf preprocesada

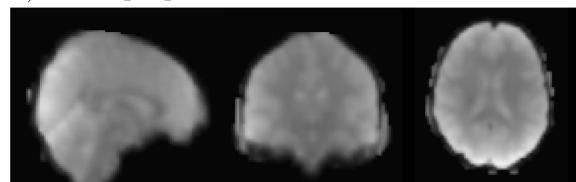


Figura 4.1: Comparación entre imágenes cerebrales antes y después de las etapas de preprocesamiento.

4.2. Parcelación, extracción de series de tiempo, y generación de matrices de conectividad

A continuación, se ilustra cómo lucen los resultados de segmentación de IMRfs por parcelas, la extracción de las series de tiempo, y la generación de grafos correspondientes al E1. Se muestran solo resultados unitarios y sus correspondientes transformaciones. Más adelante, se abordarán los resultados totales y analíticos del experimento.

Utilizando la biblioteca Nilearn en Python se segmentaron las imágenes del cerebro en distintas parcelas, y se obtuvieron las series de tiempo de actividad funcional. Esto generó matrices que almacenan los valores de las series temporales de la señal para cada región definida, las cuales fueron posteriormente transformadas a matrices de covarianza y correlación. En la Figura 4.2 se muestra un ejemplo de matriz de calor de correlación de series de tiempo de una IMRf haciendo una parcelación con el atlas AAL3.

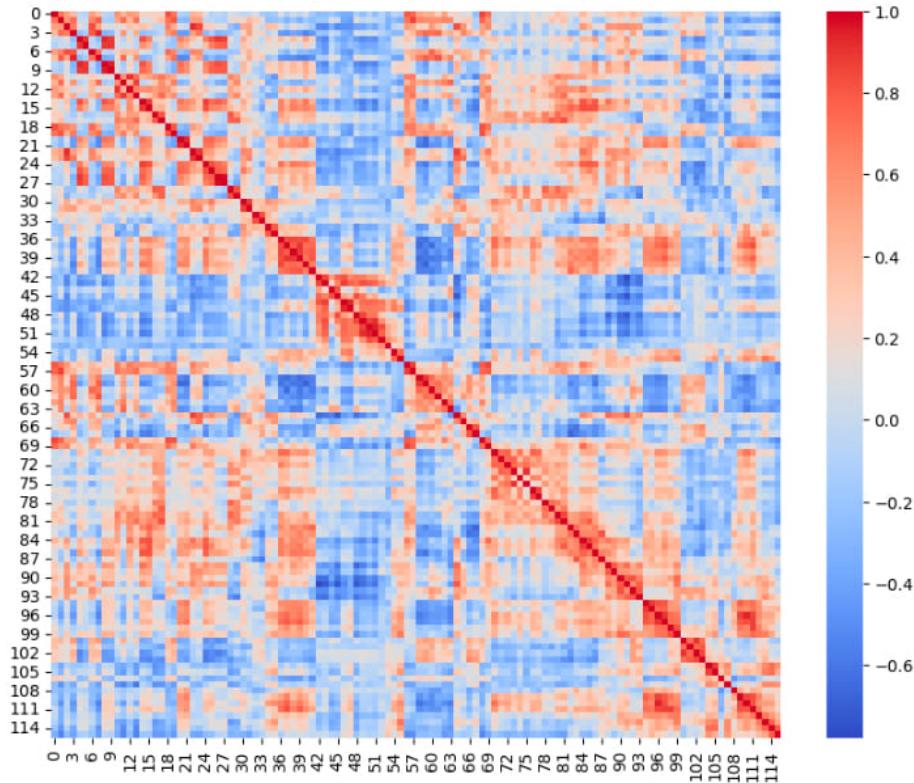


Figura 4.2: Matriz de calor de correlación entre series de tiempo de una IMRf. Cada renglón y columnas de la matriz representan una región cerebral diferente definida por el atlas AAL3, donde cada intersección denota la fuerza de conectividad entre parcelas.

4.3. Creación de grafos

Como se especificó en la Sección 3.4, las matrices de conectividad se utilizaron como matrices de adyacencia para crear un conjunto de grafos utilizando la biblioteca Networkx en Python. El resultado fue la obtención de un grupo de multigrafos finitos, completos, conectados, y no dirigidos, como el que se muestra en la Figura 4.3.

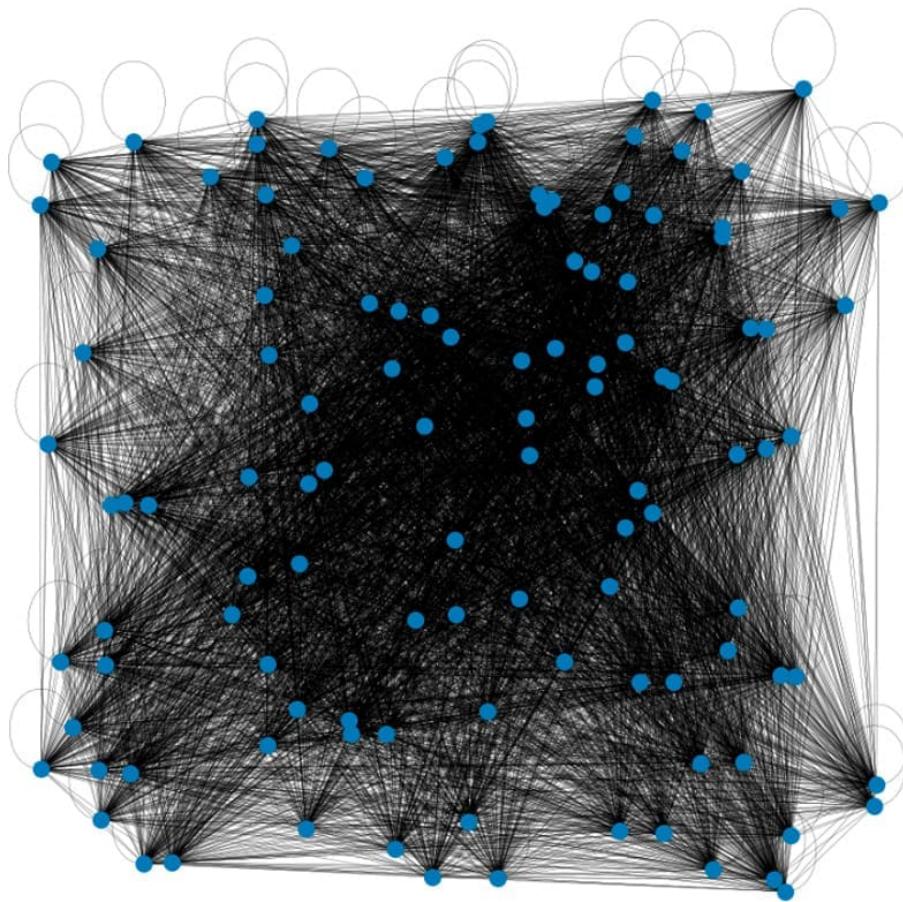


Figura 4.3: Grafo de conectividad funcional obtenido de la matriz de conectividad de las series de tiempo de una IRMf parcelada con el atlas AAL3.

4.4. Preprocesamiento de grafos

Al aplicar las etapas de estandarización, umbralización, binarización y eliminación de bucles definidas en la Sección 3.5 a un conjunto de grafos, se obtuvieron grafos simples, finitos, no completamente conectados, y con una menor cantidad de conexiones. En la Figura 4.4 se pueden observar las diferencias entre un grafo en bruto y otro modificado mediante las etapas antes descritas.

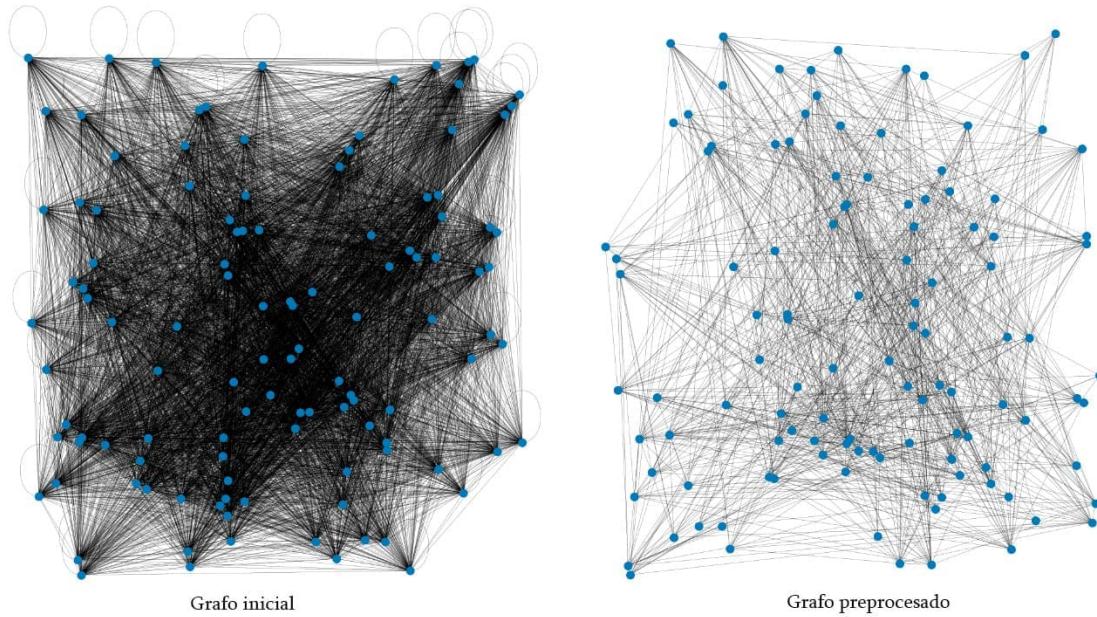


Figura 4.4: Comparación entre el grafo mostrado en la Figura 4.3 y el mismo grafo tras la aplicación de una umbralización del 90 %, y la eliminación de la diagonal principal de su respectiva matriz de adyacencia.

4.5. Resultados del E1

La validación cruzada realizada para la evaluación de las predicciones del modelo respecto a los conjuntos de datos iniciales, las etapas de preprocessamiento, y las capas de filtrado de la RNG en el E1, determinaron que la combinación final que obtuvo los mayores puntajes en cuanto a promedio de exactitud, F1 y AUC a lo largo de las particiones fue la siguiente:

Elemento evaluado	Valor con mejores resultados
Conjunto de datos	AAL3
Métrica de asociación	Correlación
Umbral	1.28
Binarización	Aplicada
Capa inicial	GATv2

Cuadro 4.1: Combinación de valores de las características evaluadas con el mayor rendimiento promedio generado.

Esta combinación generó una exactitud promedio, F1 promedio, y AUC promedio

de 0.81, 0.80 y 0.80, respectivamente, con una desviación estándar de 0.07, 0.08 y 0.08 para cada métrica.

En la Figura 4.5 se puede consultar un mapa de calor con las 20 combinaciones que propiciaron los puntajes más altos de exactitud promedio. Los valores de las combinaciones se muestran en el orden en el que aparecen los elementos evaluados en el Cuadro 4.1. En la gráfica se pueden notar variaciones entre las combinaciones en los valores de la capa inicial, binarización y métrica, a diferencia de los valores del conjunto de datos inicial y el umbral, donde la parcelación AAL3 y el límite inferior de 1.28 para la umbralización, se mantienen constantes para todas las combinaciones, sugiriendo que el impacto de estos dos aspectos es significativo en la generación de las cifras más altas del rendimiento del modelo.

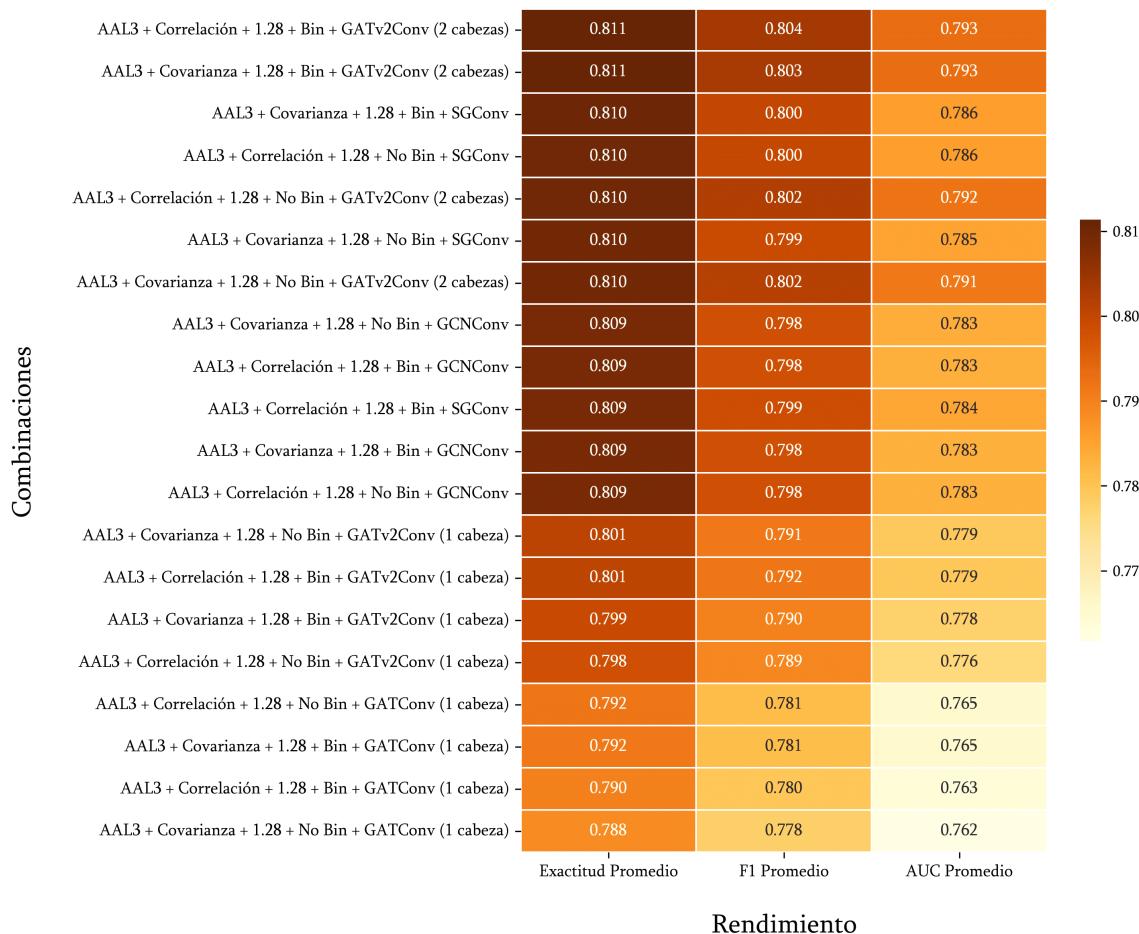


Figura 4.5: Mapa de calor de las 20 combinaciones de características evaluadas con exactitud promedio más alta, ordenadas en sentido descendente.

Por otro lado, en la Figura 4.6 se muestran las 20 combinaciones con menor puntaje de exactitud promedio, ordenados en sentido ascendente. Observamos que la variabilidad en las combinaciones mantiene un comportamiento en apariencia similar al mostrado en la Figura 4.5, mostrando al conjunto de datos HOS y el umbral 0.52 con los puntajes más bajos en el 50 % de los casos desplegados, mientras que para la porción restante el conjunto de datos AAL3 y el umbral con valor 0 predominan de forma absoluta en las combinaciones de la muestra.

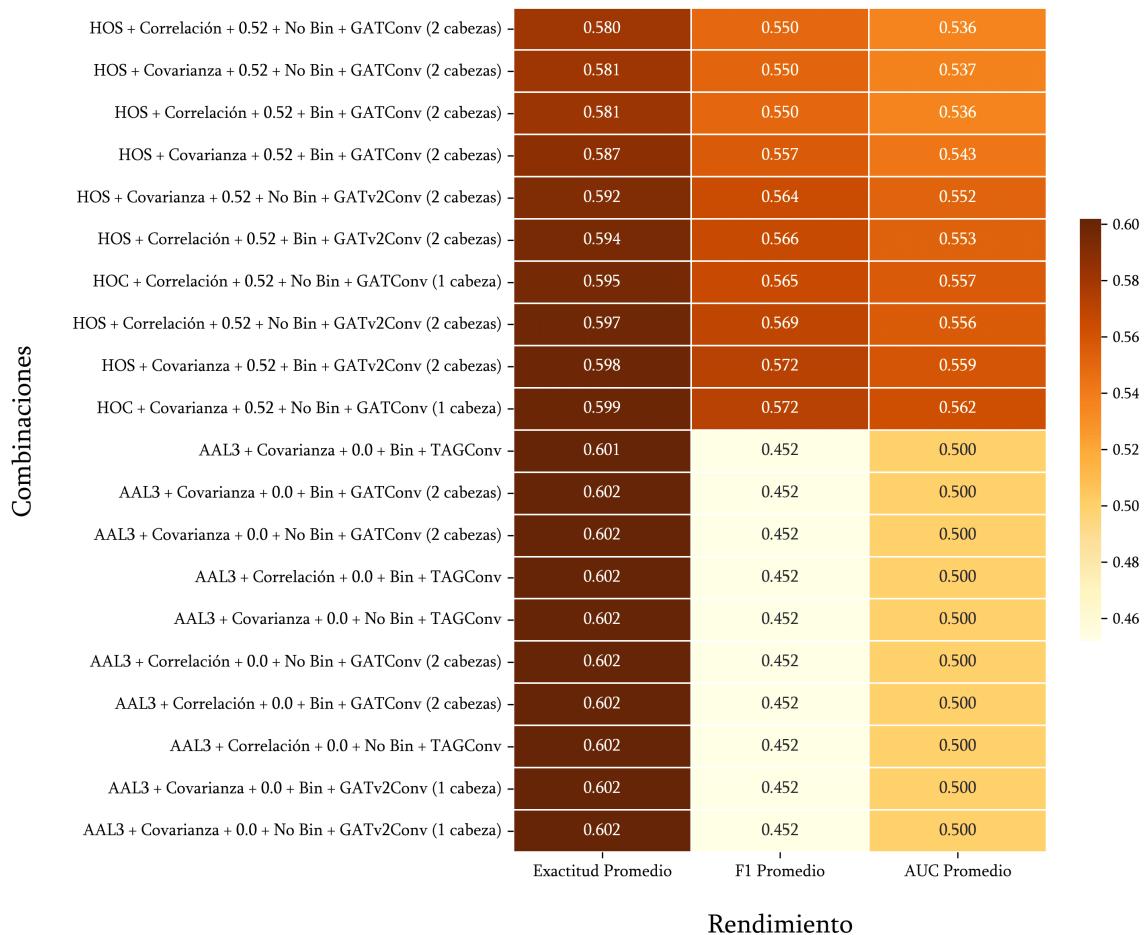


Figura 4.6: Mapa de calor de las 20 combinaciones de características evaluadas con exactitud promedio más baja, ordenadas en sentido ascendente.

Es importante mencionar que, en orden de simplificar la visualización de los datos obtenidos, los mapas de calor antes mostrados y las gráficas consiguientes muestran los resultados tomando como referencia la exactitud promedio a través de las validaciones cruzadas para cada diferente combinación. El promedio de la exactitud se tomó

como representativo del rendimiento general del modelo teniendo en cuenta que la diferencia promedio a lo largo de los resultados obtenidos respecto al F1 promedio y el AUC promedio es de 0.06, mientras que la correlación promedio entre la exactitud y estas dos métricas es de 0.97, lo cual indica alta dependencia estadística y diferencias promedios ínfimas entre estas, permitiendo tomar como referencia una sola métrica de rendimiento para la simplificación de los elementos gráficos.

Para develar de forma más concisa la influencia de los aspectos evaluados en el rendimiento del modelo, se realizaron agrupaciones de los datos por cada valor de las características probadas. Se obtuvieron el promedio, mínimo, máximo y desviación estándar de la exactitud promedio del modelo para estas variaciones, permitiendo dilucidar las variaciones que existen de un valor a otro de la característica evaluada.

En la Figura 4.7 se muestran las estadísticas de la exactitud promedio para cada diferente valor de la binarización, las cuales señalan cómo el hecho de binarizar o no la matriz de adyacencia no afecta de manera significativa al rendimiento del modelo, ya que los valores redondeados a dos cifras son iguales en ambos casos.

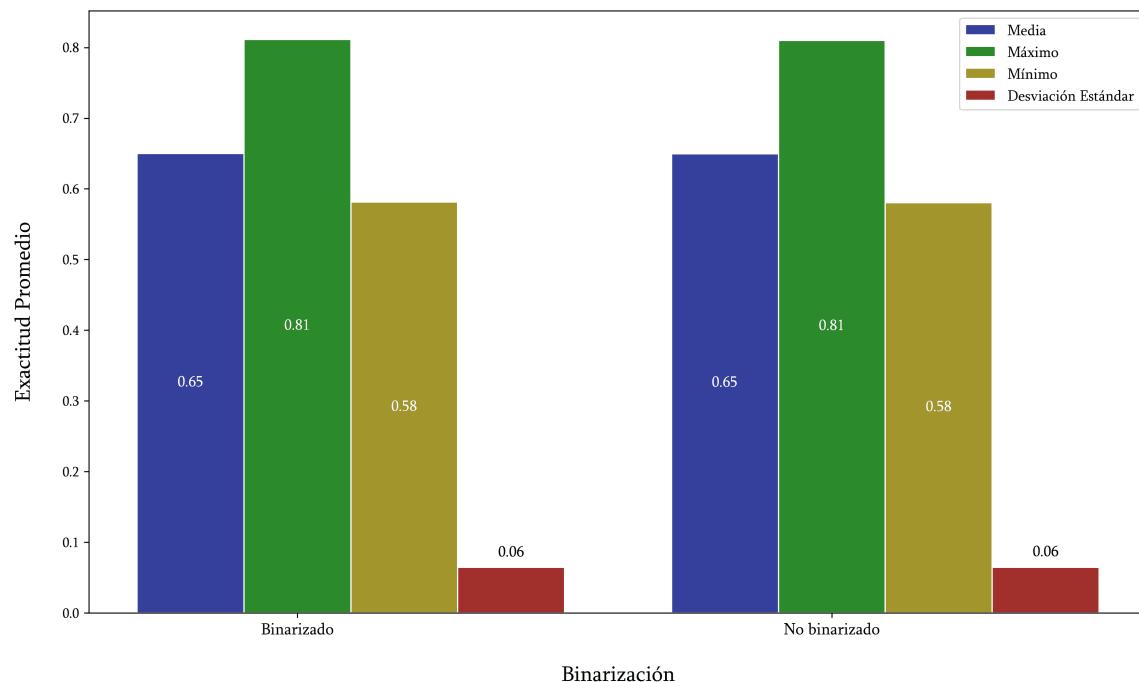


Figura 4.7: Estadísticas de exactitud promedio para cada combinación de características agrupadas por matrices binarizadas y no binarizadas.

Las diferencias ínfimas obtenidas se pueden consultar en el Cuadro 4.2.

Estadística	Binarización		
	Binarizado	No binarizado	Diferencia
Exactitud Promedio	0.650096	0.649554	0.000542
Máximo	0.811356	0.810163	0.001193
Mínimo	0.581439	0.580243	0.001195
Desviación Estándar	0.064634	0.064733	-0.000099

Cuadro 4.2: Diferencias entre las estadísticas obtenidas para los valores probados de binarización de las matrices de entrada.

En lo que corresponde a la evaluación de la métrica de conectividad, la Figura 4.8 muestra las estadísticas tras la agrupación por correlación y covarianza, donde se observa el mismo comportamiento, con diferencias pequeñas en el impacto a las clasificaciones finales del modelo.

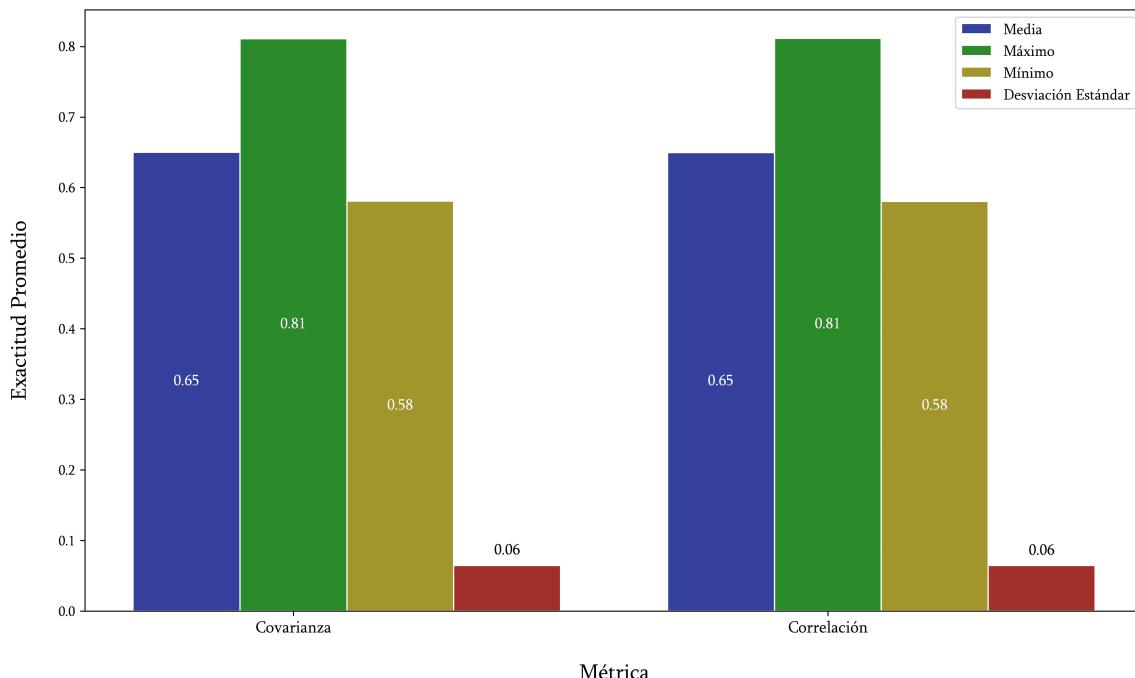


Figura 4.8: Estadísticas de exactitud promedio para cada combinación de características agrupadas por los distintos los valores de la métrica de asociación.

Estas diferencias se detallan sin redondear en el Cuadro 4.3.

Estadística	Binarización		
	Binarizado	No binarizado	Diferencia
Exactitud Promedio Media	0.649933	0.649717	0.000216
Máximo	0.810955	0.811356	-0.000401
Mínimo	0.580739	0.580243	0.000496
Desviación Estándar	0.064697	0.064671	0.000026

Cuadro 4.3: Diferencias entre las estadísticas obtenidas para los valores probados de métrica de asociación para la extracción de las relaciones entre parcelas de cada conjunto de datos.

La Figura 4.9 muestra los valores correspondientes a las estadísticas de la exactitud promedio respecto a cada conjunto de datos inicial. Respecto al comportamiento observado en las segmentaciones por binarización y métrica de asociación antes presentadas, las diferencias en la elección del conjunto de datos son más pronunciadas. La segmentación utilizando el atlas AAL3 generó la mayor exactitud promedio media, la cual, aunque solo alejada en 0.03 y 0.07 de los conjuntos HOC y HOS respectivamente, muestra un valor máximo de la exactitud promedio con una diferencia de 0.08 y 0.17. Esto se ve reflejado en la desviación estándar, la cual es más alta para AAL3, dado que produce el rango más amplio entre el mínimo y máximo de exactitud promedio. Esto quiere decir que AAL3 brinda los valores máximos de exactitud de predicción posibles respecto a las restantes parcelaciones.

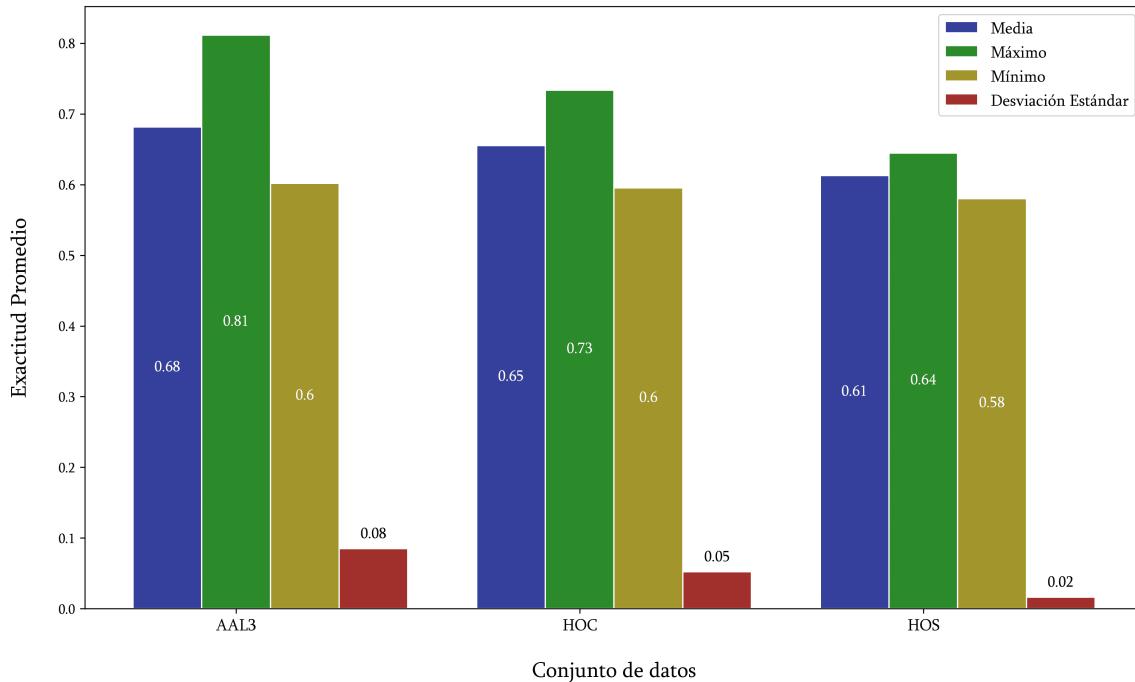


Figura 4.9: Estadísticas de exactitud promedio para cada combinación de características agrupadas por los distintos valores del conjunto de datos inicial.

La Figura 4.10 exhibe las estadísticas de las combinaciones agrupadas para realizar comparaciones de la exactitud de las estimaciones del modelo dados diferentes valores de umbralización. Se puede notar una clara tendencia de las estadísticas a aplanarse entre sí conforme el umbral disminuye; esto es palpable al observar el comportamiento de la desviación estándar, que comienza con un valor para el umbral de corte de 1.28, y termina aproximándose a 0 (0.00014) cuando el umbral es de 0, hecho que se corrobora al notar que para este mismo umbral los valores de las estadísticas restantes yacen todas cercanas a 0.6.

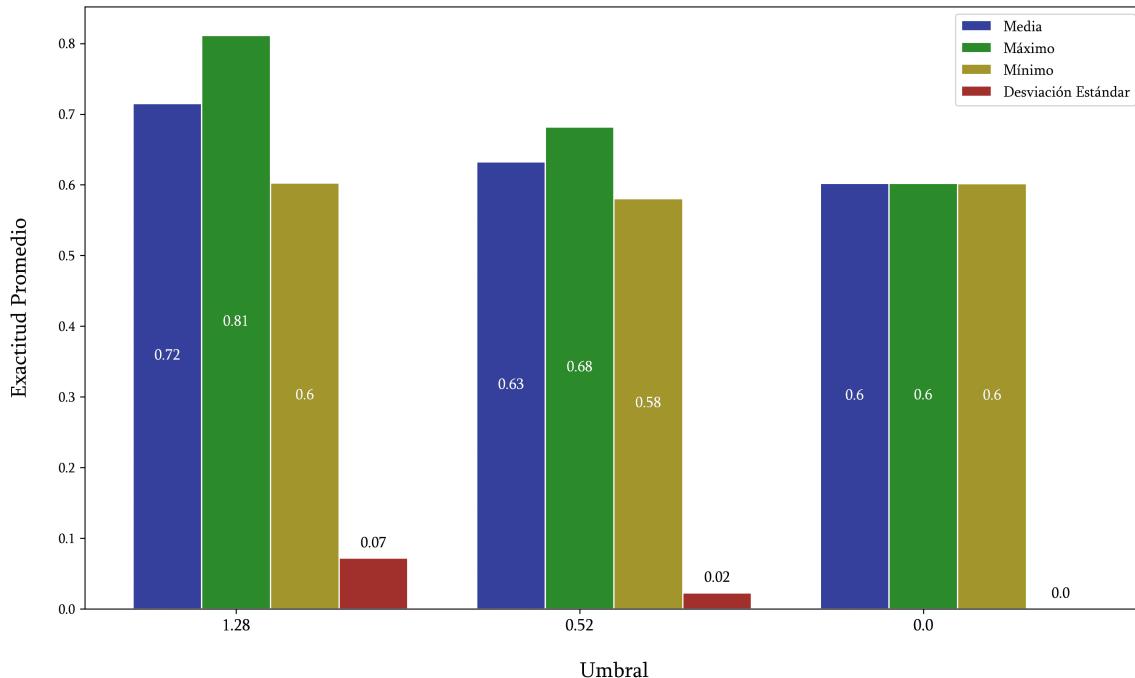


Figura 4.10: Estadísticas de exactitud promedio para cada combinación de características agrupadas por los distintos valores del umbral.

Por último, en la Figura 4.11 aparecen las estadísticas correspondientes a comparaciones entre agrupaciones realizadas por el tipo de capa de filtrado de grafos. En este caso, se observa poca variabilidad en los resultados, teniendo las capas GCNconv, SGConv y GATv2 con dos cabezas, los picos más altos en exactitud promedio en la validación cruzada. Nótese cómo el número de dos cabezas favorece a la capa GATv2, mientras que sucede a la inversa en la capa GAT convencional.

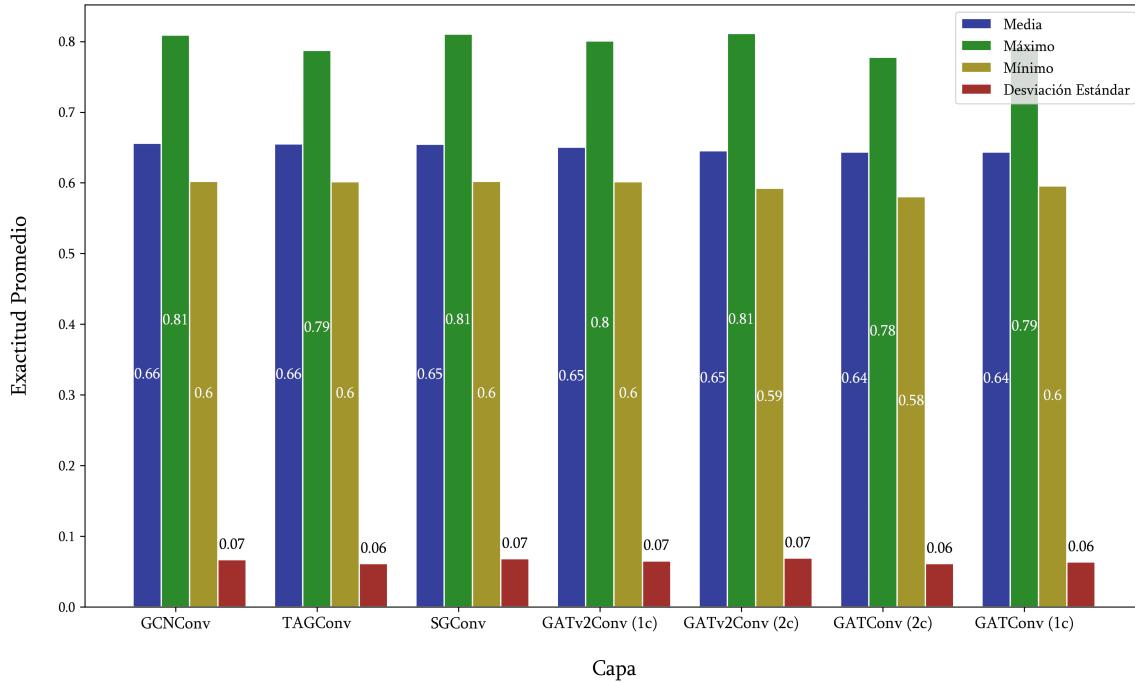


Figura 4.11: Estadísticas de exactitud promedio para cada combinación de características agrupadas por las distintas capas de filtrado de grafos. Los indicadores para el número de cabezas 1c y 2c indican el uso de una cabeza y dos cabezas multi-atención, respectivamente.

4.6. Conclusiones del E1

Para definir las conclusiones y toma de decisiones basadas en los resultados del primer experimento, se consideraron los valores de métricas de evaluación más altos y más bajos para todas las combinaciones posibles de características, y las cifras mostradas tras la segmentación para la comparación de la variación de la exactitud promedio entre los distintos valores evaluados. En lo que concierne a la comparación realizada tras la segmentación de los valores de binarización y métricas de asociación, se concluyó que las variaciones entre sus valores no presentan cambios considerables en las estimaciones generadas por el modelo, por lo que su elección es indistinta respecto a la exactitud promedio arrojada. En aras de procurar la optimización de los recursos computacionales al entrenar la RNG, se eligió la binarización de los valores de las matrices de adyacencia, y la correlación como métrica para la extracción de las series

de tiempo de la CFC.

En lo que se refiere a las evaluaciones de los conjuntos de datos iniciales y los umbrales, se observó un comportamiento más variable, denotando qué valores de cada elemento probado generan la media y picos máximos de exactitud promedio más altos, siendo el segundo un indicativo de la precisión potencial a la que puede aspirar el modelo. Dados estos resultados, el conjunto de datos inicial seleccionado es el AAL3, y el umbral vencedor es el de 1.28 (el cual corresponde a un filtrado del 10 % de las señales más significativas).

Finalmente, las capas de filtrado de grafos puestas a prueba produjeron resultados no muy variables. Por la cercanía suscitada entre la media de la exactitud promedio, en este caso fue de especial interés tomar en cuenta el valor máximo alcanzado. En el posicionamiento de las capas con mayor puntaje en los valores máximos de exactitud promedio, se encuentran los filtros GCNConv, SGConv, y GATv2Conv con dos cabezas. Con estas consideraciones, la elección final de la capa fue abordada también desde los mecanismos que generan las representaciones euclidianas de las características de los grafos de entrada. Las capas de atención ofrecen un entendimiento de los patrones de conectividad cerebral ponderando las conexiones entre parcelas, lo cual permite una clasificación efectiva de los grafos, así como una exploración e interpretación de la importancia relativa de cada región cerebral. Como último factor de decisión, se debe recordar que la capa GATv2 con dos cabezas forma parte de la combinación de características que arrojó la cifra más alta de exactitud promedio entre todas las combinaciones posibles. Por ello, se decidió incrustar la capa GATv2 en la estructura de la RNG para la optimización de hiperparámetros en el E2.

4.7. Resultados del E2

A raíz de los resultados del E1, se procedió a realizar una búsqueda de hiperparámetros entrenando RNG con las matrices de adyacencia de la correlación de CFC de las parcelas definidas por el atlas AAL3, normalizando y umbralizando sus valores para mantener el 10 % de las señales con las conexiones más fuertes, aplicando una

binarización a los valores diferentes de 0, y manteniendo un filtro de tipo GATv2 como la primera capa en la estructura de la red.

Los resultados de las validaciones cruzadas para la evaluación de las combinaciones de técnicas de encaje de nodos y valores de hiperparámetros, determinaron que el promedio más alto de las métricas de rendimiento fue propiciado por la combinación mostrada en el Cuadro 4.4.

Elemento evaluado	Valor
encaje	Conexión de perfil
Función de activación	ReLU
Capa de síntesis	Max-Pool
Canales ocultos	256
Tasa de aprendizaje	0.001
Tasa de dilución	0.8
Decaimiento de pesos	0.0008
Tamaño del lote	16
Número de épocas	200

Cuadro 4.4: Combinación de valores con el mayor rendimiento promedio generado.

Esta combinación generó una exactitud promedio, F1 promedio, y AUC promedio de 0.81, 0.80 y 0.80, respectivamente, con una desviación estándar de 0.07, 0.08 y 0.08 para cada métrica.

Al igual que en el E1, los resultados se mostrarán respecto a la exactitud promedio, la cual para el E2 tiene una diferencia media de 0.08 con las métricas restantes, y una correlación promedio de 0.95.

En la Figura 4.12 se puede consultar el mapa de calor de las 20 combinaciones con los puntajes más altos de exactitud promedio, el orden en el que aparecen los elementos evaluados en el Cuadro 4.4, donde se muestra que el tipo de encajes por conexión de perfil, la capa de síntesis Max-Pool, y la tasa de aprendizaje de 0.0008 mantienen los mismos valores para toda la muestra, mientras que el tamaño del lote y la tasa de decaimiento de pesos fluctúan solo en el 10 % y 15 % de los casos, respectivamente. La tasa de dilución y el número de épocas presentan mayor variabilidad.

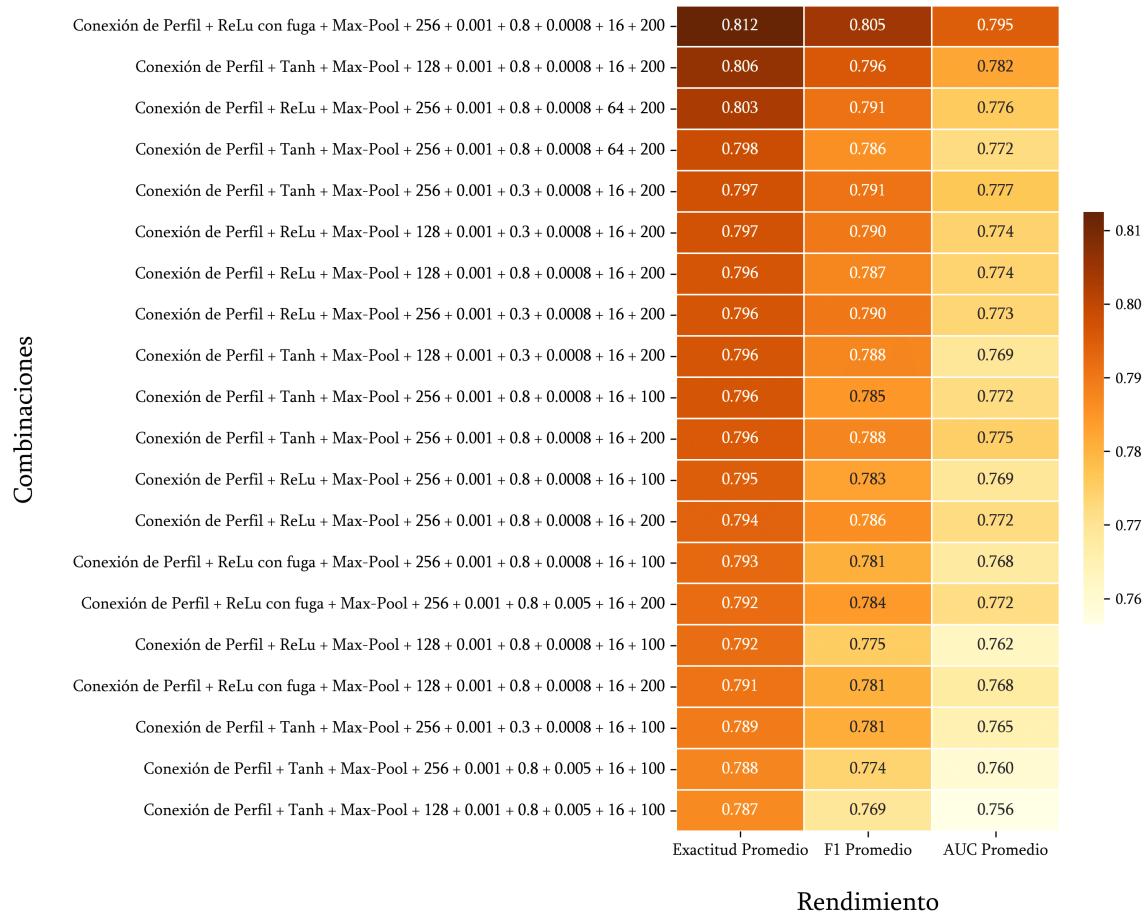


Figura 4.12: Mapa de calor de las 20 combinaciones de características evaluadas con exactitud promedio más alta, ordenadas en sentido descendente.

La Figura 4.13 despliega la información de las 20 combinaciones con los puntajes más bajos de rendimiento, donde es observable cómo la función de activación Tanh (tangente hiperbólica), y la tasa de aprendizaje de 0.1 no cambian a lo largo de las diferentes combinaciones, al contrario de los hiperparámetros restantes.



Figura 4.13: Mapa de calor de las 20 combinaciones de características probadas con exactitud promedio más baja, ordenadas en sentido ascendente.

Las figuras 4.14, 4.15 y 4.16 muestran los hiperparámetros que produjeron una variación más alta entre las estadísticas de la exactitud promedio para cada valor probado.

En la Figura 4.14 se observa cómo la conexión de perfil mantiene la media, el máximo y mínimo de la exactitud promedio más altos respecto a las técnicas de encaje Node2Vec y Struc2Vec. Además, las diferencias entre estas últimas dos es imperceptible, con apenas 0.003, 0.009, 0.006, y 0.001 de diferencia absoluta entre media, máximo, mínimo y desviación estándar, respectivamente.

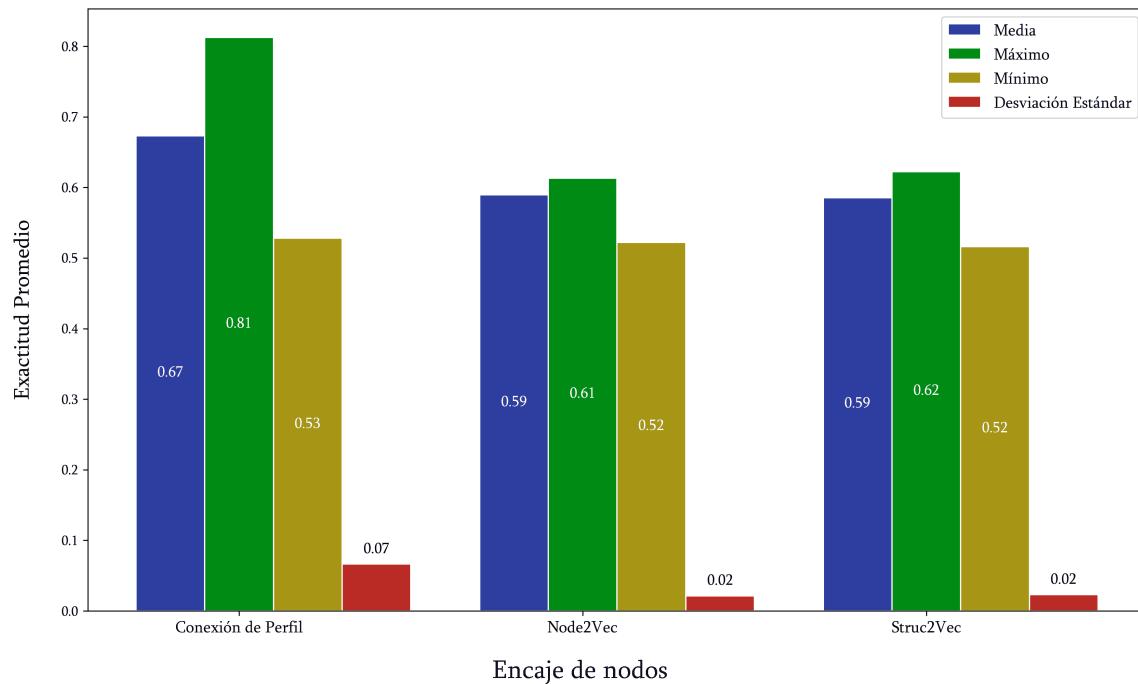


Figura 4.14: Estadísticas de exactitud promedio para cada combinación de estadísticas agrupadas por las distintas técnicas de encaje de nodos.

La Figura 4.15 muestra cómo la tasa de aprendizaje de 0.001 genera la media, máximo y mínimo más altos, alejado del puntaje obtenido por la tasa de aprendizaje con los valores estadísticos más bajos (0.1) en alrededor de 0.07, 0.08, y 0.03, respectivamente.

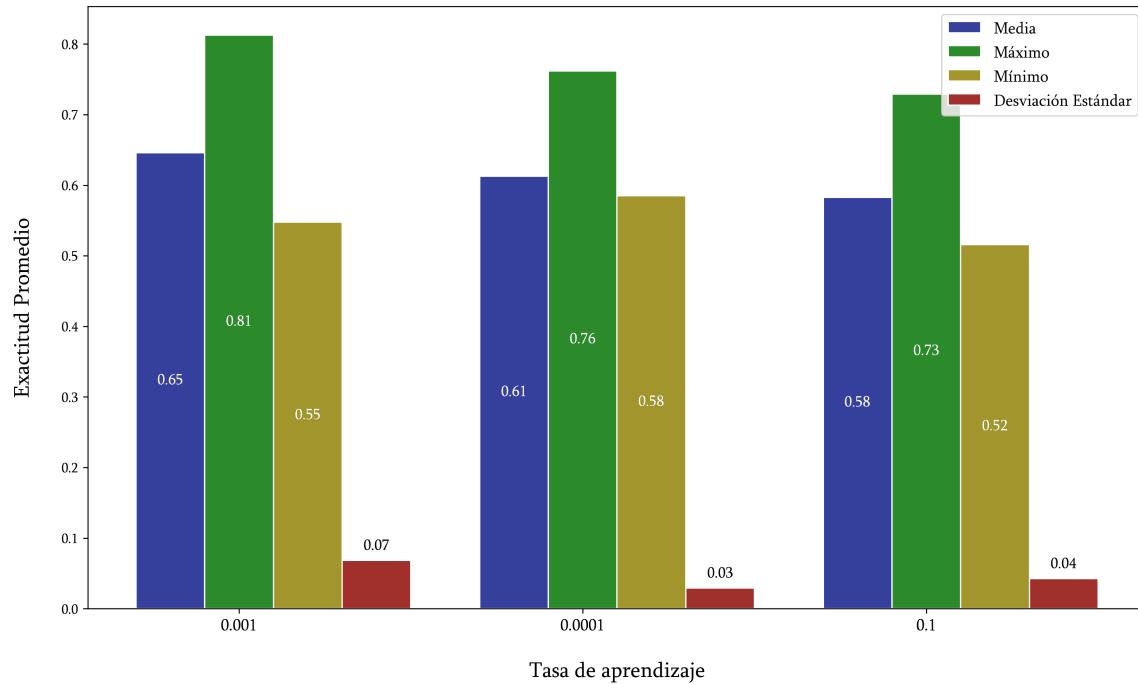


Figura 4.15: Estadísticas de exactitud promedio para cada combinación de estadísticas agrupadas por los distintos valores de tasa de aprendizaje.

En la comparación de las estadísticas segmentadas por las diferentes capas de síntesis, correspondiente a la Figura 4.16, se observa que las capas con los valores más altos de media y máximo de exactitud promedio fue Max-Pool, con una diferencia respecto a Mean-Pool de solo 0.01 en la media, pero superando por 0.07 en el valor máximo obtenido.

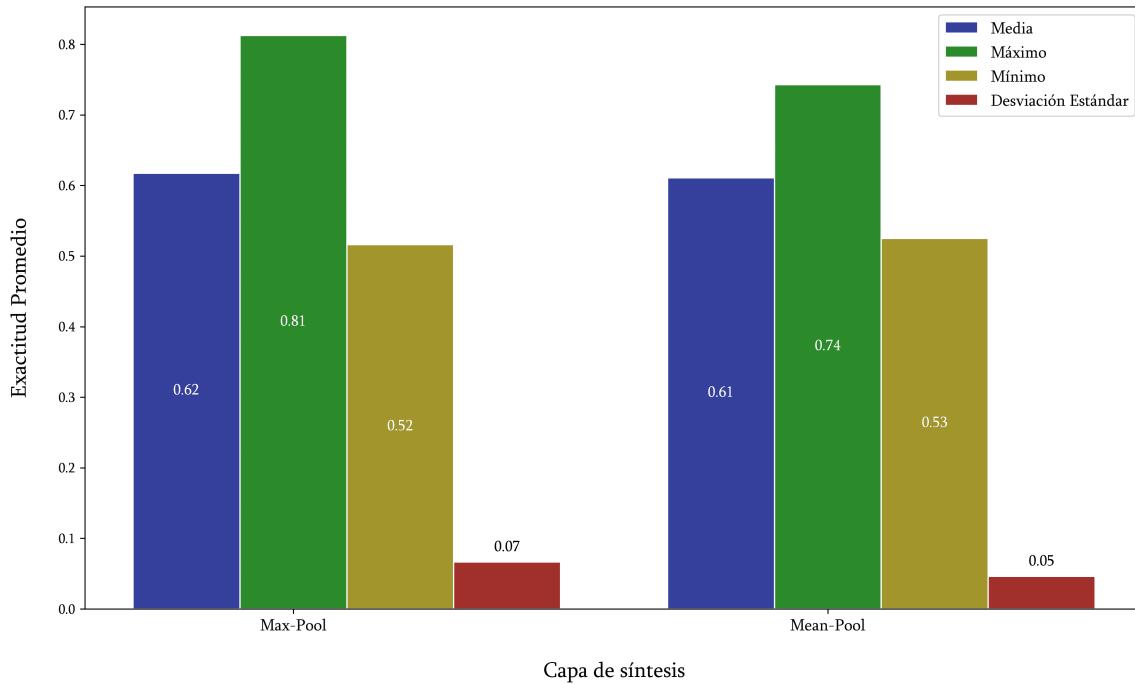


Figura 4.16: Estadísticas de exactitud promedio para cada combinación de estadísticas agrupadas por las distintas capas de síntesis evaluadas.

Por otro lado, las figuras 4.17, 4.18 4.19, 4.20, 4.21 y 4.22 muestran variaciones apenas perceptibles de exactitud promedio por cada valor evaluado de los hiperparámetros. La función de activación, el número de canales ocultos, la tasa de dilución, el decaimiento de pesos, el tamaño del lote, y el número de épocas no generaron impactos visibles al no producir ninguna diferencia mayor a 0.03 entre las estadísticas de cada grupo, teniendo las diferencias absolutas entre todas las estadísticas un promedio de 0.01.

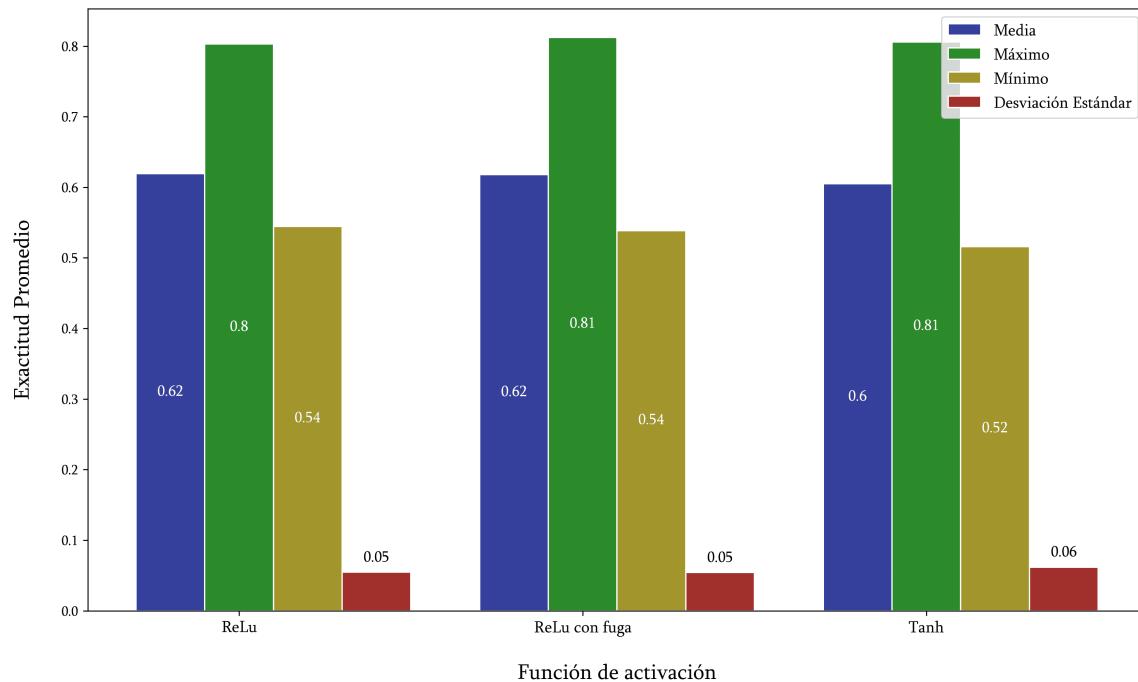


Figura 4.17: Estadísticas de exactitud promedio para cada combinación de estadísticas agrupadas por las distintas capas de activación evaluadas.

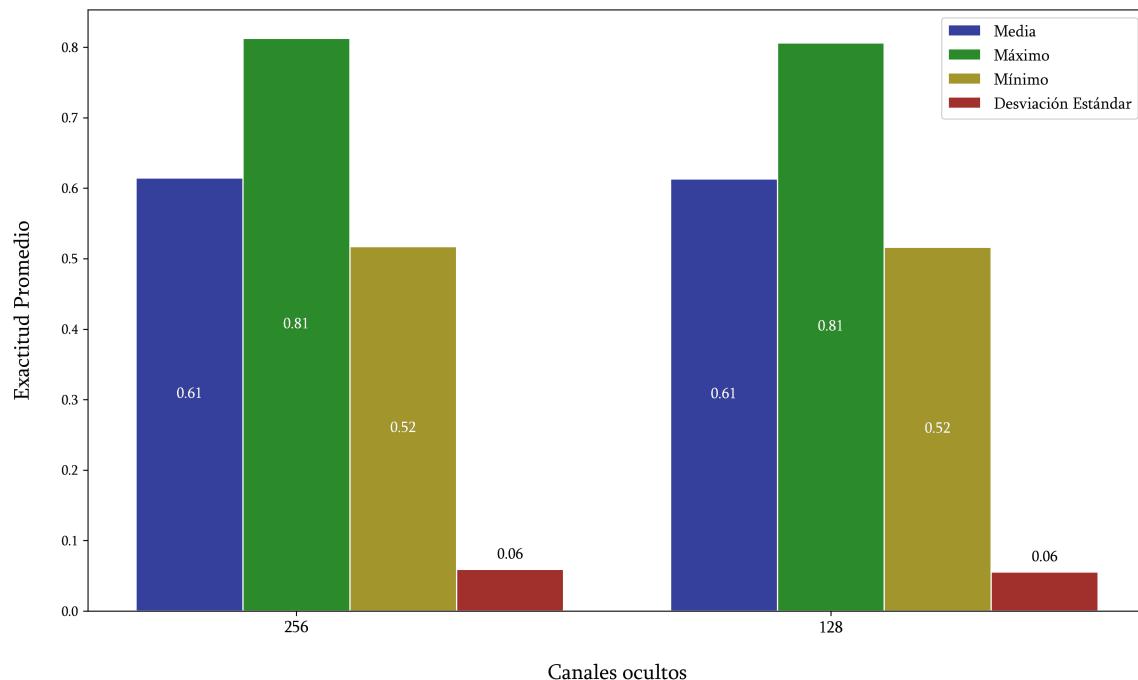


Figura 4.18: Estadísticas de exactitud promedio para cada combinación de estadísticas agrupadas por los distintos valores de canales ocultos.

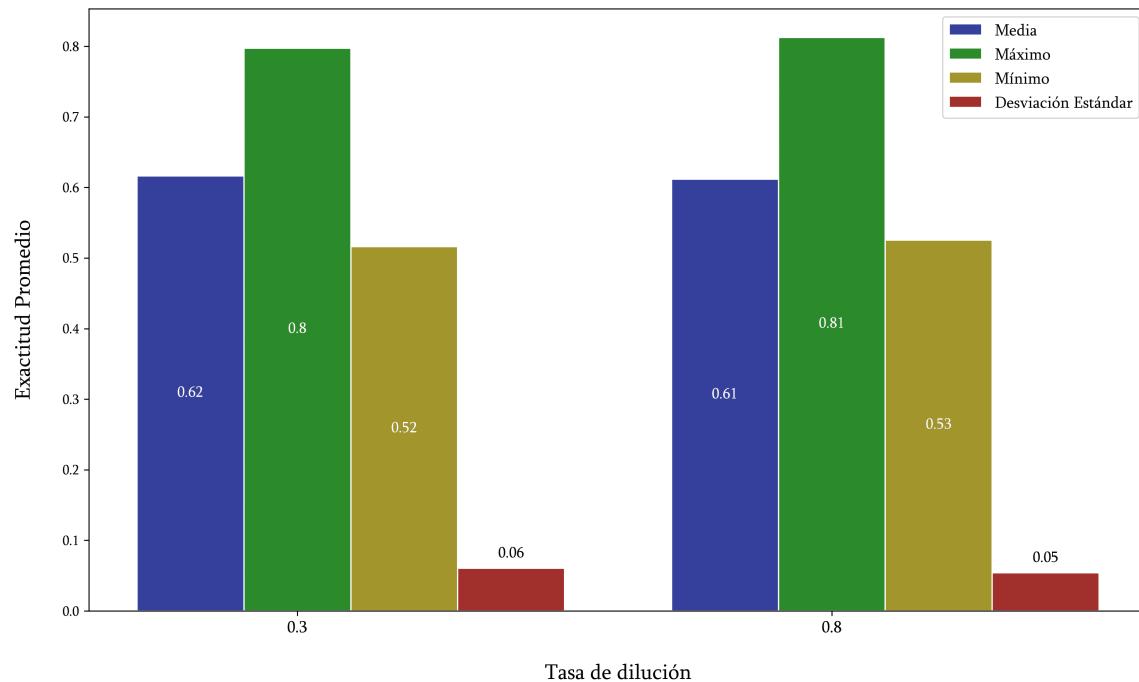


Figura 4.19: Estadísticas de exactitud promedio para cada combinación de estadísticas agrupadas por los distintos valores de la tasa de dilución.

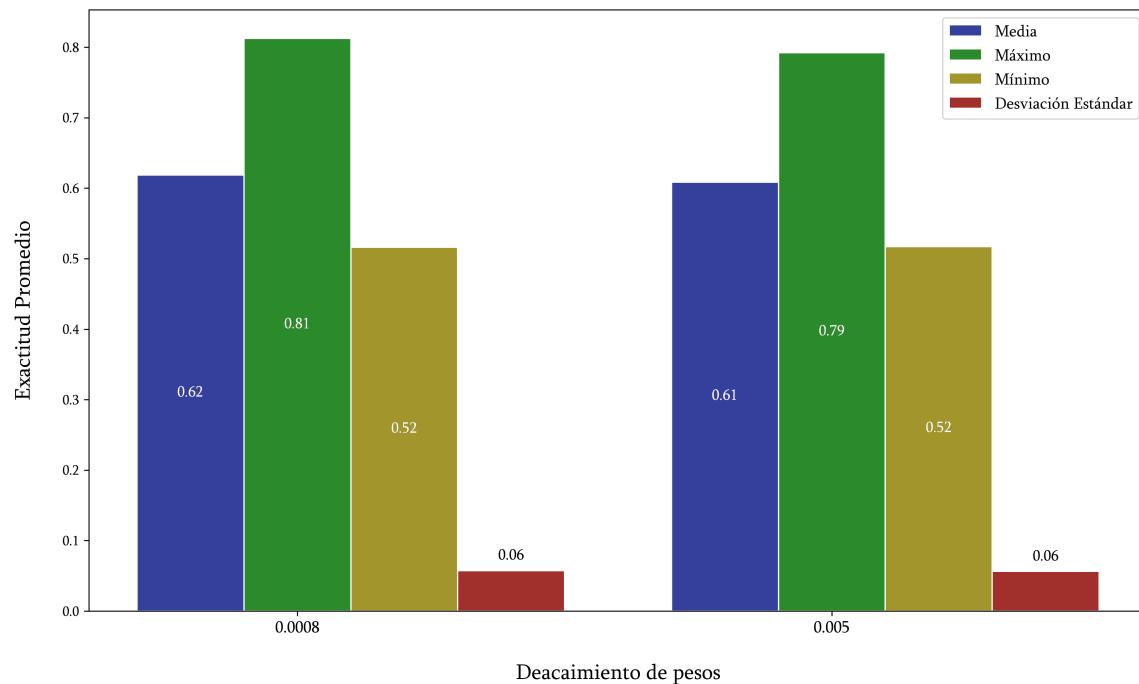


Figura 4.20: Estadísticas de exactitud promedio para cada combinación de estadísticas agrupadas por los distintos valores del decaimiento de pesos.

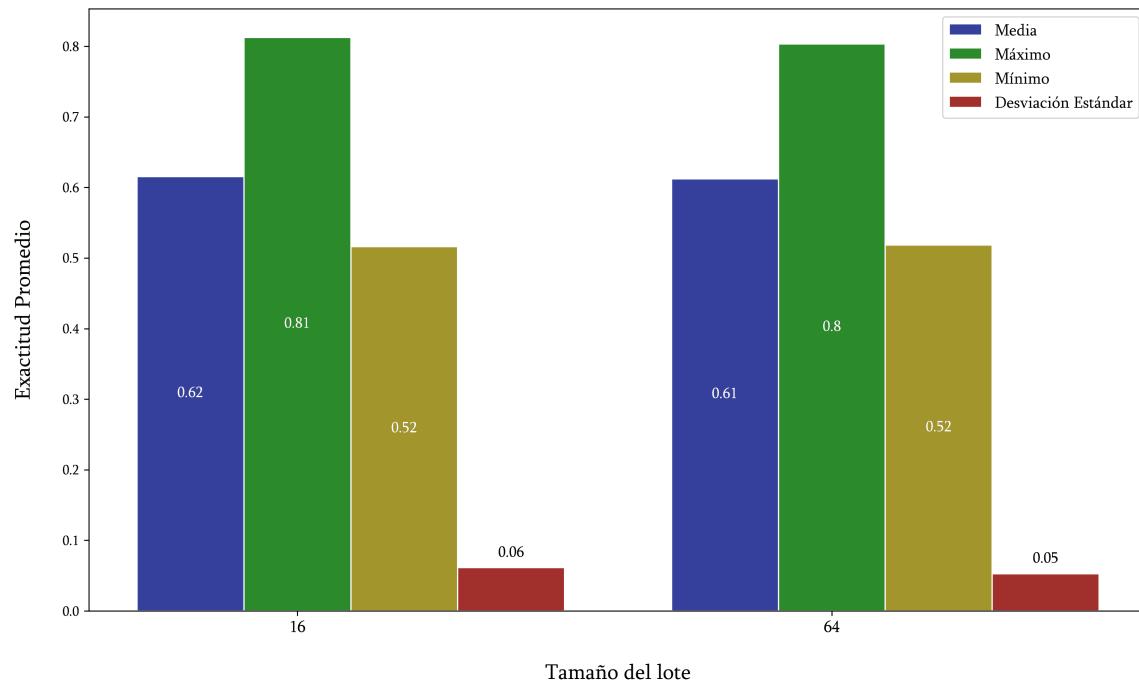


Figura 4.21: Estadísticas de exactitud promedio para cada combinación de estadísticas agrupadas por los distintos valores del tamaño del lote.

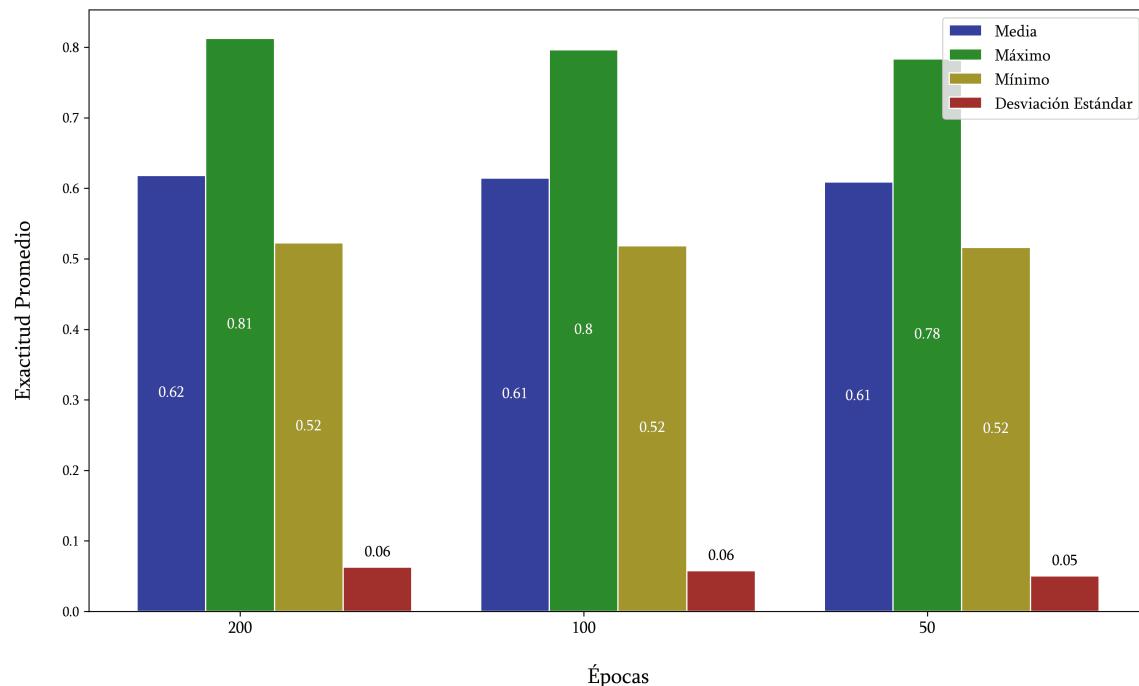


Figura 4.22: Estadísticas de exactitud promedio para cada combinación de estadísticas agrupadas por los distintos valores del número de épocas.

4.8. Conclusiones del E2

Los resultados de las pruebas realizadas para la selección de encajes e hiperparámetros determinó cuáles combinaciones generan el modelo con la mayor exactitud de predicción; además, permite dilucidar con mayor claridad qué hiperparámetros impactan de forma más considerable en su capacidad de clasificación. Las técnicas de encaje, la tasa de aprendizaje y la capa de síntesis mostraron generar mayores variaciones en las predicciones del modelo, por lo que se puede determinar que sus diferentes valores influyeron de forma significativa en el proceso de entrenamiento de la RNG. Por otro lado, los valores de la función de activación, el número de neuronas, la tasa de dilución, el decaimiento de pesos, el tamaño del lote, y el número de épocas se podrían elegir de forma relativamente indistinta al mostrar diferencias en las estadísticas calculadas en el orden de decenas de milésimas. Por lo tanto, la estructura de la RNG quedó definida como se muestra en la Figura 4.23, de acuerdo con la capa de filtrado de grafos definida en el primer experimento, y los resultados del E2, quedando seleccionados los hiperparámetros con los puntajes más altos antes mostrados en el Cuadro 4.4.

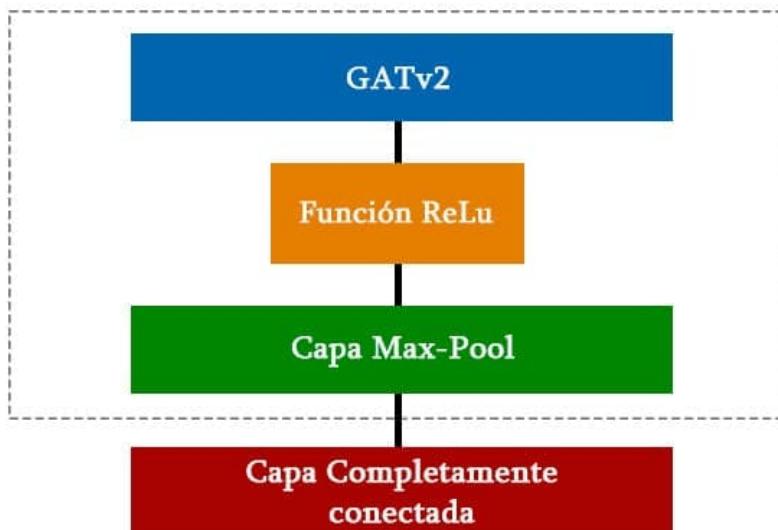


Figura 4.23: Arquitectura final de la RNG para clasificación de grafos de conectividad funcional cerebral.

4.9. Conclusiones generales

En este trabajo se ha demostrado la viabilidad de utilizar RNG para la diferenciación entre cerebros jóvenes y adultos mayores mediante el procesamiento de grafos de conectividad funcional. Los resultados de los experimentos diseñados aportaron conocimientos para el diseño y afinamiento de la arquitectura de la red, develando características particulares sobre los hiperparámetros y configuración de los conjuntos de datos a procesar mediante la experimentación y análisis de datos, demostrando que, para el objetivo del modelo generado, (y para, probablemente, otros modelos que trabajen con conectomas de CFC) el tipo de parcelación cerebral, el valor de umbralización, el encaje de los nodos, y la capa de síntesis seleccionados generan los mayores impactos en el ajuste de los parámetros del modelo por la RNG.

Los resultados subrayan la eficacia de las RNG en la clasificación de edades cerebrales, y ofrecen un camino prometedor para futuras investigaciones que buscan generar avances hacia la comprensión de la conectividad cerebral y su evolución con la edad. La metodología adoptada, junto con las decisiones informadas sobre la selección de datos y la arquitectura y configuración de la RNG, han demostrado ser cruciales para lograr el rendimiento obtenido. Esto pone de relieve la importancia de la toma de decisiones basadas en análisis para el diseño de las etapas de preprocesamiento y procesamiento de datos en la aplicación del aprendizaje profundo al campo del estudio de biomarcadores cerebrales.

Capítulo 5

Discusión

La presente tesis ha explorado la eficacia de las RNG para la modelización de patrones de datos de envejecimiento cerebral representados en grafos de CFC, permitiendo distinguir entre cerebros jóvenes y cerebros adultos mayores. Diferentes estudios han subrayado cómo el uso de grafos permite analizar efectivamente relaciones funcionales entre regiones cerebrales [24, 89, 77, 87], lo que ha dado pie al uso de RNG para la modelización de estas conexiones con diversos enfoques en el campo de la neurología, como predicción de inteligencia [83], interpretación y análisis de biomarcadores [49, 50], y diagnóstico y clasificación de patologías [84, 96]. Esta capacidad de las RNG para extraer patrones de las interrelaciones entre los elementos de los grafos de CFC ha sido aprovechada para entrenar modelos predictivos de edad cerebral. Sin embargo, estos modelos se han centrado en la predicción de la edad en rangos extremos de la edad humana, alimentando RNG con datos de cerebros cuya edad abarca segmentos de edad mayores a los 50 años [31, 38], o desde los 24 días a 2 años de nacidos [51, 52]. A diferencia de estos enfoques, en este trabajo se evaluó la posibilidad de modelar diferencias clave entre adultos jóvenes situados dentro de un rango de entre 18 y 34 años edad, y adultos mayores entre 60 y 89 años, con el fin de capturar las caracterizaciones clave de marcadores globales y locales del envejecimiento cerebral [75, 6]. Los resultados obtenidos por modelo generado demuestran que la arquitectura seleccionada de la RNG es capaz de diferenciar efectivamente estos patrones.

Para discernir la calidad del modelo respecto a un sistema de referencia, considé-

rese el trabajo de evaluación de rendimiento de RNG para procesar grafos de CFC presentado en [14], en el cual, a partir de aplicar validación cruzada de 10 particiones a diferentes configuraciones de hiperparámetros y datos de entrada, se obtuvieron, a lo largo de todas las pruebas, promedios de exactitud, F1 y AUC de 70.5, 60, y 69.1, respectivamente. Además, considérense también dos investigaciones de mayor similitud, siendo estas, hasta el momento de la redacción de este estudio, de las que se tiene conocimiento de haber utilizado RNG alimentadas con grafos de CFC para clasificación de edad cerebral en el rango de adultos jóvenes y adultos mayores: «Brain Age Prediction using Topological Graph Augmentation and Graph Neural Networks» [80], donde se obtuvo una exactitud de 0.64 de un modelo de clasificación multiclase, y «Predicting Biological Age and Sex using Spatial Temporal Graph CNN for functional MRI data» [30], donde se presentó un clasificador con 0.63 de exactitud, en cuanto a clasificación de edad cerebral. Tomando en cuenta las cifras mostradas en estos estudios, se puede aseverar que el rendimiento del modelo ajustado en el presente trabajo, con promedios de exactitud, F1 y AUC de 81.2, 80.5, y 79.5, respectivamente, supera significativamente el rendimiento de modelos similares.

Estos resultados destacan dos puntos clave:

1. Refuerzan la idea de que un conectoma funcional es capaz de reflejar información significativa para la detección de diferenciadores asociados al envejecimiento cerebral.
2. Las RNG, utilizando capas de atención para capturar patrones de las conexiones entre regiones cerebrales, demuestran ser un algoritmo eficaz para modelar los diferenciadores neuronales del envejecimiento entre jóvenes y adultos con un alto grado de acierto.

El análisis adicional de las características del conjunto de datos y de la arquitectura de la RNG resalta los elementos con mayor impacto en el rendimiento del modelo. Una observación notable es la influencia del tamaño de los datos de entrada en su capacidad predictiva. En los conjuntos de datos generados por diferentes parcelaciones cerebrales, la segmentación proporcionada por el atlas AAL3, que genera una matriz

$\mathbf{A}_{ALL3} \in \mathbb{R}^{116 \times 116}$, mostró una capacidad superior para capturar información de patrones de envejecimiento en comparación con parcelaciones menos granulares como los atlas HOS y HOC , que generan matrices de menor dimensionalidad ($\mathbf{A}_{HOS} \in \mathbb{R}^{22 \times 22}$ y $\mathbf{A}_{HOC} \in \mathbb{R}^{48 \times 48}$, respectivamente). Esto puede ser un indicativo de que una resolución más fina en los atlas utilizados permite la obtención de una mayor cantidad de información relevante sobre la conectividad funcional, lo cual concuerda con la comparación expuesta en [14], donde el conjunto de datos segmentado con el mayor número de parcelas (360) se vio involucrado en los resultados con los valores más altos de precisión de los modelos entrenados.

Asimismo, las representaciones vectoriales generadas por la conexión de perfil, de 116 dimensiones, mostró producir un rendimiento superior respecto a los encajes por Node2Vec y Struc2Vec, los cuales procrearon estructuras matemáticas de 3 dimensiones de acuerdo a los hiperparámetros fijados para su entrenamiento. Este comportamiento concuerda también con los resultados mostrados en [14], donde se denota que la conexión de perfil fue factor en el entrenamiento de los modelos con mayor precisión de predicción.

Además, se observó que la umbralización y las capas de refinamiento, que reducen las representaciones de las matrices de adyacencia y las características de los grafos, tienen un impacto significativo en la exactitud predictiva del modelo. Estos hallazgos señalan la importancia de la dimensionalidad de las entradas y salidas de las RNG.

En lo que se refiere a la capa GAT utilizada, destaca su capacidad para ponderar la importancia de las conexiones entre nodos. Estos mecanismos de atención permiten un análisis ulterior de los puntajes conferidos a las relaciones entre parcelas cerebrales para revelar patrones de envejecimiento cerebral en la conectividad funcional.

A pesar de los resultados alentadores, es importante reconocer las limitaciones a las que está sometida esta investigación. El tamaño relativamente pequeño de la muestra utilizada podría limitar la generalización de los hallazgos a otras poblaciones, para las cuales la modelización de patrones podría verse beneficiada por diferentes configuraciones de las etapas de preprocesamiento y procesamiento de los datos.

En general, las respuestas obtenidas refuerzan los conocimientos sobre las capaci-

dades de los grafos para el análisis de la conectividad funcional cerebral, y aportan información sobre la importancia y diseño de las etapas del ciclo de vida de los datos al aplicar RNG para su modelización. Esto resalta los beneficios de la teoría de grafos para la representación de sistemas complejos como el cerebro, y cómo el procesamiento de estas entidades mediante técnicas de aprendizaje profundo es de utilidad para el estudio de fenómenos neurológicos y la procreación de herramientas para la preservación de la vida humana.

Apéndice A

Repositorio de datos y código

El entrenamiento del modelo con la RNG alimentada con los conjuntos de datos referidos en este trabajo puede ser reproducido en el siguiente repositorio de GitHub:

<https://github.com/DanielDialektico/functional-connectivity-gnn>

En este se almacenan las matrices de conectividad obtenidas de las imágenes cerebrales, y se expone código en Python para ejecutar RNG con diferentes configuraciones de hiperparámetros y conjuntos de datos de conectomas funcionales. Las instrucciones para su uso están especificadas en el documento README.md del mismo.

Referencias

- [1] (2012). Using factor mixture analysis to model heterogeneity, cognitive structure, and determinants of dementia: an application to the aging, demographics, and memory study. *Statistics in Medicine*, 31:2110–2122.
- [2] Achard, S. and Bullmore, E. T. (2007). Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Computational Biology*, 3:e17. Pubmed Abstract | Pubmed Full Text | CrossRef Full Text.
- [3] Alakörkkö, T., Saarimäki, H., Glerean, E., Saramäki, J., and Korhonen, O. (2017). Effects of spatial smoothing on functional brain networks. *The European Journal of Neuroscience*, 46(9):2471–2480.
- [4] Baecker, L., Garcia-Dias, R., Vieira, S. M. G., Scarpazza, C., and Mechelli, A. (2021). Machine learning for brain age prediction: Introduction to methods and clinical applications. *EBioMedicine*, 72:103600.
- [5] Bessadok, A., Mahjoub, M. A., and Rekik, I. (2023). Graph neural networks in network neuroscience. *IEEE Transactions On Pattern Analysis And Machine Intelligence*, 45(5):5833–5848.
- [6] Betzel, R. F., Byrge, L., He, Y., Goñi, J., Zuo, X., and Sporns, O. (2014). Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan. *NeuroImage*, 102:345–357.
- [7] Brody, S., Alon, U., and Yahav, E. (2022). How attentive are graph attention networks?

- [8] Bronstein, M. M., Bruna, J., LeCun, Y., Szlam, A., and Vandergheynst, P. (2017). Geometric deep learning: going beyond euclidean data. *IEEE Signal Processing Magazine*, 34:18–42.
- [9] Buckner, R. L., Sepulcre, J., Talukdar, T., Krienen, F. M., Liu, H., Hedden, T., Andrews-Hanna, J. R., Sperling, R. A., and Johnson, K. A. (2009). Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to alzheimer’s disease. *Journal of Neuroscience*, 29:1860–1873. Pubmed Abstract | Pubmed Full Text | CrossRef Full Text.
- [10] Cabello, J. G. (2022). Mathematical neural networks. *Axioms*, 11(2):80.
- [11] Carboni, L., Achard, S., and Dojat, M. (2021). Network embedding for brain connectivity. In *ISBI 2021 - International Symposium on Biomedical Imaging*, pages 1–4, Nice / Virtual, France. IEEE.
- [12] Cazemier, J. L., Clascá, F., and Tiesinga, P. H. E. (2016). Connectomic analysis of brain networks: Novel techniques and future directions. *Frontiers In Neuroanatomy*, 10.
- [13] Ciarrustá, J., Christiaens, D., Fitzgibbon, S. P., Dimitrova, R., Hutter, J., Hughes, E., Duff, E., Price, A. N., Cordero-Grande, L., Tournier, J., Rueckert, D., Hajnal, J. V., Arichi, T., McAlonan, G., Edwards, A. D., and Batalle, D. (2022). The developing brain structural and functional connectome fingerprint. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 55:101117.
- [14] Cui, H., Dai, W., Zhu, Y., Kan, X., Gu, A. A. C., Lukemire, J., Zhan, L., He, L., Guo, Y., and Yang, C. (2023). Braingb: A benchmark for brain network analysis with graph neural networks. *IEEE Transactions On Medical Imaging*, 42(2):493–506.
- [15] De Domenico, M., Sasai, S., and Arenas, A. (2016). Mapping multiplex hubs in human functional brain networks. *Frontiers in Neuroscience*, 10.

- [16] Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., et al. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on mri scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31(3):968–980.
- [17] Dosenbach, N. et al. (2010). Prediction of individual brain maturity using fmri. *Science*, 329:1358–1361.
- [18] Du, J., Zhang, S., Wu, G., Moura, J. M. F., and Kar, S. (2018). Topology adaptive graph convolutional networks.
- [19] Erus, G. et al. (2015). Imaging patterns of brain development and their relationship to cognition. *Cereb Cortex*, 25:1676–1684.
- [20] Fair, D. A., Cohen, A. L., Dosenbach, N. U., Church, J. A., Miezin, F. M., Barch, D. M., Raichle, M. E., Petersen, S. E., and Schlaggar, B. L. (2008). The maturing architecture of the brain’s default network. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105:4028–4032. Pubmed Abstract | Pubmed Full Text | CrossRef Full Text.
- [21] Fair, D. A., Cohen, A. L., Power, J. D., Dosenbach, N. U., Church, J. A., Miezin, F. M., Schlaggar, B. L., and Petersen, S. E. (2009). Functional brain networks develop from a “local to distributed” organization. *PLoS Computational Biology*, 5:e1000381. Pubmed Abstract | Pubmed Full Text | CrossRef Full Text.
- [22] Fair, D. A., Dosenbach, N. U., Church, J. A., Cohen, A. L., Brahmbhatt, S., Miezin, F. M., Barch, D. M., Raichle, M. E., Petersen, S. E., and Schlaggar, B. L. (2007). Development of distinct control networks through segregation and integration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104:13507–13512. Pubmed Abstract | Pubmed Full Text | CrossRef Full Text.
- [23] Farahani, F. V., Karwowski, W., and Lighthall, N. R. (2019a). Application of

- graph theory for identifying connectivity patterns in human brain networks: A systematic review. *Frontiers In Neuroscience*, 13.
- [24] Farahani, F. V., Karwowski, W., and Lighthall, N. R. (2019b). Application of graph theory for identifying connectivity patterns in human brain networks: A systematic review. *Frontiers in Neuroscience*, 13.
- [25] Fornito, A., Zalesky, A., and Bullmore, E. (2016). *Fundamentals of Brain Network Analysis*. Elsevier Gezondheidszorg.
- [26] Franke, K. and Gaser, C. (2019). Ten years of brainage as a neuroimaging biomarker of brain aging: What insights have we gained? *Frontiers in Neurology*, 10:789.
- [27] Frazier, J. A., Chiu, S., Breeze, J. L., Makris, N., Lange, N., Kennedy, D. N., Herbert, M. R., Bent, E. K., Koneru, V. K., Dieterich, M. E., et al. (2005). Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162(7):1256–1265.
- [28] FSL Analysis Group (2017a). *FEAT User Guide*. Accessed: 2024-09-26.
- [29] FSL Analysis Group (2017b). *FSL Motion Outliers*. Accessed: 2024-09-26.
- [30] Gadgil, S., Kang, S., and Velasco, E. (2017). Predicting biological age and sex using spatial temporal graph cnn for functional mri data. *CS230: Deep Learning, Autumn 2019, Stanford University, CA*.
- [31] Gao, J., Liu, J., Xu, Y., Peng, D., and Wang, Z. (2023). Brain age prediction using the graph neural network based on resting-state functional mri in alzheimer’s disease. *Frontiers in Neuroscience*, 17.
- [32] Garcia-Cabello, E., Gonzalez-Burgos, L., Pereira, J. B., Hernández-Cabrera, J. A., Westman, E., Volpe, G., Barroso, J., and Ferreira, D. (2021a). The cognitive connectome in healthy aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13.

- [33] Garcia-Cabello, E., Gonzalez-Burgos, L., Pereira, J. B., Hernández-Cabrera, J. A., Westman, E., Volpe, G., Barroso, J., and Ferreira, D. (2021b). The cognitive connectome in healthy aging. *Frontiers In Aging Neuroscience*, 13.
- [34] Gargouri, F., Kallel, F., Delphine, S., Hamida, A. B., Lehéricy, S., and Valabregue, R. (2018). The influence of preprocessing steps on graph theory measures derived from resting state fmri. *Frontiers In Computational Neuroscience*, 12.
- [35] Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Makris, N., Ahern, T., O'Brien, L. M., Caviness, V. S., Kennedy, D. N., Faraone, S. V., and Tsuang, M. T. (2007). Hypothalamic abnormalities in schizophrenia: sex effects and genetic vulnerability. *Biological Psychiatry*, 61(8):935–945.
- [36] Gong, G., Rosa-Neto, P., Carbonell, F., Chen, Z. J., He, Y., and Evans, A. C. (2009). Age- and gender-related differences in the cortical anatomical network. *Journal of Neuroscience*, 29:15684–15693. CrossRef Full Text.
- [37] Grover, A. and Leskovec, J. (2016). node2vec: Scalable feature learning for networks.
- [38] Han, S., Sun, Z., Zhao, K., Duan, F., Caiafa, C. F., Zhang, Y., and Solé-Casals, J. (2024). Early prediction of dementia using fmri data with a graph convolutional network approach. *Journal of Neural Engineering*, 21(1):10.1088/1741–2552/ad1e22.
- [39] He, Y., Chen, Z., and Evans, A. (2008). Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 28:4756–4766. Pubmed Abstract | Pubmed Full Text | CrossRef Full Text.
- [40] He, Y., Dagher, A., Chen, Z., Charil, A., Zijdenbos, A., Worsley, K., and Evans, A. (2009). Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. *Brain*, 132:3366–3379. CrossRef Full Text.

- [41] Hoogendam, Y. Y., Hofman, A., van der Geest, J. N., van der Lugt, A., and Ikram, M. A. (2014). Patterns of cognitive function in aging: the rotterdam study. *European Journal of Epidemiology*, 29:133–140.
- [42] Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, J. M., and Smith, S. M. (2002). Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*, 17(2):825–841.
- [43] Jenkinson, M. and Smith, S. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, 5(2):143–156.
- [44] Jung, J., Visser, M., Binney, R. J., and Ralph, M. A. L. (2018). Establishing the cognitive signature of human brain networks derived from structural and functional connectivity. *Brain Structure & Function*, 223(9):4023–4038.
- [45] Kaufmann, T., van der Meer, D., Doan, N. T., Schwarz, E., et al. (2019). Common brain disorders are associated with heritable patterns of apparent aging of the brain. *Nature Neuroscience*, 22(10):1617–1623.
- [46] Kim, B.-H. and Ye, J. C. (2020). Understanding graph isomorphism network for rs-fmri functional connectivity analysis. *Frontiers in Neuroscience*, 14:630.
- [47] Kipf, T. N. and Welling, M. (2017). Semi-supervised classification with graph convolutional networks.
- [48] Li, Q., Steeg, G. V., Yu, S., and Malo, J. (2022a). Functional connectome of the human brain with total correlation. *Entropy*, 24(12):1725.
- [49] Li, X., Dvornek, N. C., Zhou, Y., Zhuang, J., Ventola, P., and Duncan, J. S. (2019). Graph neural network for interpreting task-fmri biomarkers.
- [50] Li, X., Zhou, Y., Dvornek, N. C., Zhang, M., Zhuang, J., Ventola, P., and Duncan, J. S. (2020). Pooling regularized graph neural network for fmri biomarker analysis.

- [51] Li, Y., Zhang, X., Nie, J., Zhang, G., Fang, R., Xu, X., Wu, Z., Hu, D., Wang, L., Zhang, H., Lin, W., and Li, G. (2022b). Brain connectivity based graph convolutional networks and its application to infant age prediction. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 41(10):2764–2776.
- [52] Liu, M., Lu, M., Kim, S. Y., Lee, H. J., Duffy, B. A., Yuan, S., Chai, Y., Cole, J. H., Wu, X., Toga, A. W., Jahanshad, N., Gano, D., Barkovich, A. J., Xu, D., and Kim, H. (2024). Brain age predicted using graph convolutional neural network explains neurodevelopmental trajectory in preterm neonates. *European Radiology*, 34(6):3601–3611.
- [53] Liu, Y., Liang, M., Zhou, Y., He, Y., Hao, Y., Song, M., Yu, C., Liu, H., Liu, Z., and Jiang, T. (2008). Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain*, 131:945–961. Pubmed Abstract | Pubmed Full Text | CrossRef Full Text.
- [54] Ma, Y. and Tang, J. (2021). *Deep Learning on Graphs*. Cambridge University Press.
- [55] Machado, A., Barroso, J., Molina, Y., Nieto, A., Díaz-Flores, L., Westman, E., et al. (2018). Proposal for a hierarchical, multidimensional, and multivariate approach to investigate cognitive aging. *Neurobiology of Aging*, 71:179–188.
- [56] Makarov, I., Kiselev, D., Nikitinsky, N., and Šubelj, L. (2021). Survey on graph embeddings and their applications to machine learning problems on graphs. *PeerJ*, 7:e357.
- [57] Makris, N., Goldstein, J. M., Kennedy, D., Hodge, S. M., Caviness, V. S., Faraone, S. V., Tsuang, M. T., and Seidman, L. J. (2006). Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 83(2-3):155–171.
- [58] Mandal, P. K., Mahajan, R., and Dinov, I. D. (2012). Structural brain atlases: Design, rationale, and applications in normal and pathological cohorts. *Journal Of Alzheimer's Disease*, 31(s3):S169–S188.

- [59] Meng, L. and Xiang, J. (2018). Brain network analysis and classification based on convolutional neural network. *Frontiers In Computational Neuroscience*, 12.
- [60] Meunier, D., Achard, S., Morcom, A., and Bullmore, E. T. (2009). Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *Neuroimage*, 44:715–723. CrossRef Full Text.
- [61] Micheloyannis, S., Vourkas, M., Tsirka, V., Karakonstantaki, E., Kanatsouli, K., and Stam, C. J. (2009). The influence of ageing on complex brain networks: a graph theoretical analysis. *Human Brain Mapping*, 30:200–208. Pubmed Abstract | Pubmed Full Text | CrossRef Full Text.
- [62] Mishra, R. K., Reddy, G. y. S., and Pathak, H. (2021). The understanding of deep learning: A comprehensive review. *Mathematical Problems In Engineering*, 2021:1–15.
- [63] Moghimi, P., Dang, A. T., Netoff, T. I., Lim, K. O., and Atluri, G. (2021). A review on mr based human brain parcellation methods.
- [64] Mutalik, P. (2020). Introduction to connectomics.
- [65] Nielsen, S. and Wilms, L. I. (2015). Cognitive aging on latent constructs for visual processing capacity: a novel structural equation modeling framework with causal assumptions based on a theory of visual attention. *Frontiers in Psychology*, 5:1596.
- [66] Oldham, S. and Fornito, A. (2019). The development of brain network hubs. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 36:100607.
- [67] Ribeiro, L. F., Saverese, P. H., and Figueiredo, D. R. (2017). struc2vec: Learning node representations from structural identity. In *Proceedings of the 23rd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*, KDD ’17, pages 385–394.

- [68] Rolls, E. T., Huang, C. C., Lin, C. P., Feng, J., and Joliot, M. (2020). Automated anatomical labelling atlas 3. *NeuroImage*, 206:116189.
- [69] Rolls, E. T., Joliot, M., and Tzourio-Mazoyer, N. (2015). Implementation of a new parcellation of the orbitofrontal cortex in the automated anatomical labeling atlas. *NeuroImage*, 122:1–5.
- [70] Roriz-Filho, J. S., Sá-Roriz, T. M., Rosset, I., Camozzato, A. L., Santos, A. C. D., Chaves, M. L. F., Moriguti, J. C., and Roriz-Cruz, M. (2009). (pre)diabetes, brain aging, and cognition. *Biochimica Et Biophysica Acta: Molecular Basis Of Disease*, 1792(5):432–443.
- [71] Salthouse, T. A. (2016). Continuity of cognitive change across adulthood. *Psychonomic Bulletin & Review*, 23:932–939.
- [72] Salthouse, T. A., Habeck, C., Razlighi, Q., Barulli, D., Gazes, Y., and Stern, Y. (2015). Breadth and age-dependency of relations between cortical thickness and cognition. *Neurobiology of Aging*, 36:3020–3028.
- [73] Schnack, H. G., Van Haren, N. E., Nieuwenhuis, M., Pol, H. E. H., Cahn, W., and Kahn, R. S. (2016). Accelerated brain aging in schizophrenia: A longitudinal pattern recognition study. *American Journal of Psychiatry*, 173(6):607–616.
- [74] Schulz, M., Mayer, C., Schlemm, E., Frey, B. M., Malherbe, C., Petersen, M., Gallinat, J., Kühn, S., Fiehler, J., Hanning, U., et al. (2022). Association of age and structural brain changes with functional connectivity and executive function in a middle-aged to older population-based cohort. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14.
- [75] Setton, R., Mwilambwe-Tshilobo, L., Girn, M., Lockrow, A. W., Baracchini, G., Hughes, C., Lowe, A. J., Cassidy, B. N., Li, J., Luh, W., et al. (2022). Age differences in the functional architecture of the human brain. *Cerebral Cortex*, 33(1):114–134.
- [76] Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3):143–155.

- [77] Sporns, O. (2018). Graph theory methods: applications in brain networks. *Dialogues in clinical neuroscience*, 20:111.
- [78] Spreng, R. N., Setton, R., Alter, U., and et al. (2022). Neurocognitive aging data release with behavioral, structural and multi-echo functional mri measures. *Scientific Data*, 9:119.
- [79] Stam, C. J., Jones, B. F., Nolte, G., Breakspear, M., and Scheltens, P. (2007). Small-world networks and functional connectivity in alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, 17:92–99. Pubmed Abstract | Pubmed Full Text | CrossRef Full Text.
- [80] Stankevičiūtė, K., Azevedo, T., Campbell, A., Bethlehem, R. A. I., and Liò, P. (2020). Population graph gnns for brain age prediction. *bioRxiv*.
- [81] Supekar, K., Musen, M., and Menon, V. (2009). Development of large-scale functional brain networks in children. *PLoS Biology*, 7:e1000157. Pubmed Abstract | Pubmed Full Text | CrossRef Full Text.
- [82] Szakács, L. K. (2023). Whole graph embedding methods and their performances.
- [83] Thapaliya, B., Akbas, E., Chen, J., Sapkota, R., Ray, B., Suresh, P., Calhoun, V., and Liu, J. (2024). Brain networks and intelligence: A graph neural network based approach to resting state fmri data.
- [84] Tong, W., Li, Y.-X., Zhao, X.-Y., Chen, Q.-Q., Gao, Y.-B., Li, P., and Wu, E. Q. (2023). fmri-based brain disease diagnosis: A graph network approach. *IEEE Transactions on Medical Robotics and Bionics*, 5(2):312–322.
- [85] Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., and Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the mni mri single-subject brain. *NeuroImage*, 15(1):273–289.
- [86] Varoquaux, G. and Craddock, R. C. (2013). Learning and comparing functional connectomes across subjects. *NeuroImage*, 80:405–415.

- [87] Vecchio, F., Miraglia, F., and Maria Rossini, P. (2017). Connectome: Graph theory application in functional brain network architecture. *Clinical Neurophysiology Practice*, 2:206–213.
- [88] Wang, J., Zuo, X., and He, Y. (2010a). Graph-based network analysis of resting-state functional mri. *Frontiers In Systems Neuroscience*.
- [89] Wang, J., Zuo, X., and He, Y. (2010b). Graph-based network analysis of resting-state functional mri. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4.
- [90] Wang, L., Li, Y., Metzak, P., He, Y., and Woodward, T. S. (2010c). Age-related changes in topological patterns of large-scale brain functional networks during memory encoding and recognition. *Neuroimage*, 50:862–872. Pubmed Abstract | Pubmed Full Text | CrossRef Full Text.
- [91] Wu, F., Zhang, T., de Souza Jr. au2, A. H., Fifty, C., Yu, T., and Weinberger, K. Q. (2019). Simplifying graph convolutional networks.
- [92] Wu, Z., Pan, S., Chen, F., Long, G., Zhang, C., and Yu, P. S. (2021). A comprehensive survey on graph neural networks. *IEEE Transactions On Neural Networks And Learning Systems*, 32(1):4–24.
- [93] Xu, M. (2021). Understanding graph embedding methods and their applications. *SIAM Review*, 63(4):825–853.
- [94] Zahr, N. M. (2018). The aging brain with hiv infection: Effects of alcoholism or hepatitis c comorbidity. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10.
- [95] Zalesky, A., Fornito, A., and Bullmore, E. (2012). On the use of correlation as a measure of network connectivity. *NeuroImage*, 60(4):2096–2106.
- [96] Zhang, H., Song, R., Wang, L., Zhang, L., Wang, D., Wang, C., and Zhang, W. (2023). Classification of brain disorders in rs-fmri via local-to-global graph neural networks. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 42(2):444–455.

- [97] Zhang, W., Yang, G., Lin, Y., Ji, C., and Gupta, M. M. (2018). On definition of deep learning. In *2018 World Automation Congress*.