



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS  
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y  
APLICADAS  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS

En busca de la arquitectura basal del cerebro: un estudio que conecta redes cerebrales en datos de EEG-fMRI simultáneos a diferentes escalas temporales.

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

Mtro. José Daniel Arzate Mena

Director de Tesis:

Co-Director de Tesis:

Dr. Markus F. Müller

Dr. Christian Rummel

Cuernavaca, Morelos

Marzo 2022

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE  
MORELOS

TESIS DE DOCTORADO

---

**En busca de la arquitectura basal del  
cerebro: un estudio que conecta redes  
cerebrales en datos de EEG-fMRI  
simultaneos a diferentes escalas  
temporales.**

---

*Autor:*  
J. Daniel ARZATE MENA

*Asesor:*  
Dr. Markus F. MÜLLER  
Dr. Christian RUMMEL

*Tesis presentada en cumplimiento de los requisitos para el grado de Doctor en  
Ciencias*

*en el*

CINC  
IICBA

8 de marzo de 2022



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

## *Resumen*

CINC

IICBA

Doctor en Ciencias

**En busca de la arquitectura basal del cerebro: un estudio que conecta redes cerebrales en datos de EEG-fMRI simultáneos a diferentes escalas temporales.**

por J. Daniel ARZATE MENA

### **Inglés**

Relating brain dynamics acting on time scales that differ by at least an order of magnitude is a fundamental issue in brain research. The same is true for the observation of stable dynamical structures in otherwise highly non-stationary signals. The present study addresses both problems by the analysis of simultaneous resting state EEG-fMRI recordings of 53 patients with epilepsy. Confirming previous findings, we observe a generic and temporally stable average correlation pattern in EEG recordings. We design a predictor for the General Linear Model describing fluctuations around the stationary EEG correlation pattern and detect resting state networks in fMRI data. The acquired statistical maps are contrasted to several surrogate tests and compared with maps derived by spatial Independent Component Analysis of the fMRI data. By means of the proposed EEG-predictor we observe core nodes of known fMRI resting state networks with high specificity in the default mode, the executive control and the salience network. Our results suggest that both, the stationary EEG pattern as well as resting state fMRI networks are different expressions of the same brain activity. This activity is interpreted as the dynamics on (or close to) a stable attractor in phase space that is necessary to maintain the brain in an efficient operational mode. We discuss that this interpretation is congruent with the theoretical framework of complex systems as well as with the brain's energy balance.

## Español

La relación de las dinámicas cerebrales que actúan en escalas de tiempo que difieren en al menos un orden de magnitud, es un tema fundamental en la investigación del cerebro. Lo mismo es cierto cuando hablamos de estructuras dinámicas estables en señales altamente no estacionarias. El presente estudio aborda ambos problemas mediante el análisis de registros simultáneos (EEG-fMRI) en estado de reposo (es decir bajo ninguna tarea) de 53 pacientes con epilepsia. Se lograron confirmar hallazgos anteriores, es decir, también se estimó un patrón de correlación promedio genérico y temporalmente estable en estos registros de EEG. Se diseñó un predictor utilizando el modelo lineal general (GLM) donde se describen las fluctuaciones alrededor del patrón de correlación de EEG estacionario (SCP) detectando redes en estado de reposo en datos de fMRI. Los mapas estadísticos encontrados se contrastaron con varias pruebas de datos sustitutos y se contrastaron con mapas derivados del análisis espacial de componentes independientes (ICA) de los datos de fMRI. El predictor de EEG propuesto en este trabajo permitió observar la activación de nodos centrales de redes conocidas en estado de reposo en fMRI con alta especificidad como la *default mode network*, la red de control ejecutivo y la red de saliencia. Estos resultados sugieren que tanto el patrón EEG estacionario como las redes de fMRI en estado de reposo son expresiones diferentes de la misma actividad cerebral. Esta actividad se interpreta como la dinámica en (o cerca de) un atractor estable en el espacio de fase, que es necesario para mantener el cerebro en un modo operacionalmente eficiente. La discusión se centra en que la interpretación es congruente con el marco teórico de los sistemas complejos así como con el balance energético del cerebro.

## *Agradecimientos*

Antes de comenzar el doctorado había escuchado las historias de las vicisitudes de muchos doctorandos. Personalmente, no pensé que fuera tan difícil, en un principio. El día de hoy me doy cuenta de que el proceso más difícil es el de formación, pues es entender de qué se trata ser científico, lo cual resultó más complicado que el reto académico como tal. Puedo concluir que el camino de la investigación es un camino que no se deja de caminar, el humano en sí es un ente en constante formación y construcción o como Sócrates dijo; “La verdadera sabiduría está en reconocer la propia ignorancia”.

En este camino, es mi madre quien siempre ha estado ahí para inspirarme, para apoyarme y para aconsejarme. El logro de esta tesis es primordial y especialmente por y para ella. ¡¡¡Gracias Eva por guiar mis pasos y mi corazón!!! Gracias a mi familia; Vero, Claudia, Arlette, Mateo, Mauricio, Iván, Toño, Lilia y a Brianda por todo su cariño, atención y apoyo en estos largos años. Es verdad que como mexicano mi familia ha sido mi motor y paracaídas.

En la cuestión académica agradezco infinitamente a mi asesor Markus Müller y a mi coasesor Christian Rummel por sus excelentes consejos y guía en este proceso de formación. Muchas gracias por permitirme trabajar con ustedes y por ayudarme a realizar este trabajo de investigación. Gracias por la paciencia y dedicación en este proyecto (aún en momentos difíciles), por su comprensión y apoyo. Gracias a Markus por compartir todo lo que tiene con sus estudiantes, por siempre abrir su casa y brindarnos su amistad. Gracias a Christian por recibirme en el hospital Insel y entrenarme en aspectos relacionados con el proyecto. Gracias a Sarael Alcauter por recibirme en el INB y permitirme aprender los detalles técnicos del análisis del fMRI.

Gracias a mis sinodales Zeidy Muñoz y Minnhuy Hô por todas las críticas constructivas, la retroalimentación y la discusión. Gracias al comité revisor de tesis conformado por Federico Vásquez, Raúl Salgado, Carlos Gershenson y Daniel Rivera. Finalmente, gracias a mis amigos, amigas, compañeros y compañeras que han estado en todo este proceso.



# Índice general

<b>Resumen</b>	III
	V
<b>1. Introducción y Antecedentes</b>	<b>1</b>
1.1. Sistemas Complejos . . . . .	1
1.2. Cerebro y complejidad . . . . .	4
1.3. Neuroimagen . . . . .	6
1.3.1. Electroencefalograma (EEG) . . . . .	6
1.3.2. Imágenes por Resonancia Magnética (MRI) . . . . .	8
1.4. Antecedentes . . . . .	10
<b>2. Marco Teórico</b>	<b>13</b>
2.1. Redes Estacionarias Funcionales de la Actividad Cerebral . . . . .	13
2.1.1. Redes en Estado de Reposo en fMRI . . . . .	14
2.1.2. Patrón de Correlación Estacionario (SCP) . . . . .	15
2.2. Planteamiento del problema y objetivos . . . . .	16
<b>3. Métodos y Materiales</b>	<b>19</b>
3.1. Pacientes . . . . .	19
3.2. MRI . . . . .	19
3.2.1. Configuración y Adquisición de Datos . . . . .	19
3.2.2. Preprocesamiento de MRI . . . . .	21
3.3. EEG . . . . .	22
3.3.1. Configuración y Registros . . . . .	22
3.3.2. Preprocesamiento de EEG . . . . .	22
3.4. Predictor de la señal BOLD basado en EEG . . . . .	23
3.5. Relación entre $ts(n)$ y BOLD . . . . .	25
3.5.1. Modelo lineal general (GLM) . . . . .	25
3.5.2. Análisis de Componentes Independientes (ICA) . . . . .	26
3.6. Comparación entre mapas estadísticos obtenidos mediante GLM e ICA . . . . .	27
3.7. Datos Sustitutos y Evaluación Estadística . . . . .	29
<b>4. Resultados</b>	<b>31</b>
4.1. Estimación del Patrón Estacionario de EEG en registros multimodales . . . . .	31
4.2. Verificación de la calidad del SCP en registros multimodales . . . . .	32
4.3. Predictor de actividad BOLD basado en fluctuaciones al rededor del SCP en EEG . . . . .	34
4.4. Variaciones del predictor para diferentes configuraciones de electrodos . . . . .	38
4.5. Análisis basado en el Modelo Lineal General . . . . .	40
4.5.1. Mapas de Activación en fMRI - Individual y Grupal . . . . .	40
4.6. Mapas de Activación para Predictores Aleatorios . . . . .	41
4.7. Comparación entre ICA y GLM . . . . .	42



4.8. Análisis de Bandas . . . . .	44
4.9. Interpretación del signo de las desviaciones al SCP . . . . .	46
<b>5. Discusión</b>	<b>51</b>
5.1. Comparación entre GLM e ICA . . . . .	51
5.2. Relaciones funcionales entre la DMN, ECN y SN . . . . .	53
5.3. Complejidad y Sistemas Dinámicos . . . . .	55
5.4. Trabajos a futuro y limitaciones . . . . .	57
<b>6. Conclusiones</b>	<b>61</b>
<b>A. Apéndice</b>	<b>63</b>
A.1. Tablas de mapas de Activación Grupal . . . . .	63
<b>B. Apéndice</b>	<b>67</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>69</b>

# Índice de figuras

- 1.1. **Resolución temporal y espacial de diferentes técnicas de neuroimagen.** La figura muestra la resolución espacial y la resolución temporal relativas de las técnicas comunes de neuroimagen (EEG: electroencefalografía, IEEG: electroencefalografía invasiva, MEG: magnetoencefalografía, MRS: espectroscopia de resonancia magnética, fMRI: resonancia magnética funcional, SPECT: tomografía craneal por emisión de fotón único y PET: emisión de positrones Tomografía). Tomado de Zamrini y col., 2011. . . . . 7
- 4.2. **Patrón de Correlación estacionario para banda ancha de EEG.** El panel superior (a y b) muestra matrices de correlación. El panel a) corresponde al SCP del paciente  $A_{08}$ , y el panel b) muestra el promedio de los 53 SCP de cada paciente. Los paneles inferiores (c y d) representan las mismas matrices del panel superior, pero en una representación de red funcional. Cada coeficiente de las matrices superiores (a, b) se representa en los paneles inferiores a través de una conexión entre pares de nodos. Las redes han sido diluidas tomando el 15 % de los elementos con mayor (*edge-betweenness*). La figura c) corresponde a la red del paciente  $A_{08}$  y el panel d) a la red promedio grupal. La figura muestra la gran estabilidad de la estructura y topología del SCP. . . . . 33
- 4.3. **Influencia en la estimación del SCP por artefactos dentro del escáner.** La figura muestra la función distribución acumulada para el cálculo de la similitud entre pares de matrices SCP de registros EEG dentro y fuera del resonador. Los ejes son mostrados en escala lineal y la ampliación de una sección de la figura (*inset*) se muestra en escala logarítmica. Esta comparación se realizó con la configuración de 19 electrodos. Podemos concluir que la estimación del SCP no se encontró afectada por los artefactos dentro del resonador. . . . . 34

- 4.4. **Diagramas de caja de valores de similitud entre SCP de diferentes grupos.** La figura muestra los valores de similitud (correlación de Pearson) entre matrices SCP calculadas a partir de registros en diferentes grupos-condiciones. Los diagramas 1 a 3 de izquierda a derecha (IS, IS vs. OS y OS) muestran los diagramas de caja de los valores de similitud entre matrices SCP para los registros de los 53 pacientes de epilepsia en diferentes modalidades. El primer diagrama (IS,  $53 \cdot 52/2 = 1378$  valores) muestra la comparación intra-grupo entre todas las matrices de los 53 registros dentro del escáner. El segundo diagrama (IS vs. OS,  $53^2 = 2809$  valores) corresponde a la distribución de la comparación entre las matrices estimadas a partir de los registros dentro versus fuera del resonador. El tercer diagrama (OS,  $53 \cdot 52/2 = 1378$  valores) solo muestra la comparación de similitud entre las matrices calculadas a partir de los registros fuera del resonador. El cuarto diagrama (Sz,  $10 \cdot 9/2 = 45$  valores) corresponde a la distribución de los coeficientes de similitud entre matrices SCP obtenidas de 10 registros de pacientes con epilepsia previamente estudiados por Müller y col. (Müller y col., 2014). Los diagramas cinco y seis muestran las comparaciones entre las matrices usadas en OS (diagrama 3) vs. Sz (diagrama 4) e IS (diagrama 1) vs. Sz (diagrama 4) respectivamente ( $10 \cdot 53 = 530$  valores para cada diagrama). El mediano de todos los diagramas está por encima de 0.7, de lo cual concluimos que no existen variaciones grandes entre el SCP de los diferentes grupos y modalidades de registro. . . . . 35
- 4.5. **Evolución temporal de la matriz de correlación y el predictor para el registro del paciente  $A_{08}$ .** El panel superior muestra la evolución temporal de la matriz de correlación de forma vectorizada ( $C_{xy}(n)$ ) del paciente  $A_{08}$ . El eje horizontal corresponde los 460 segmentos temporales usados en los registros de EEG, que a su vez indican la adquisición de los volúmenes de los datos de fMRI. La barra de color indican la magnitud de cada coeficiente de correlación. El panel medio corresponde al predictor  $ts(n)$  del paciente  $A_{08}$  definido por la ecuación 3.4. El panel inferior corresponde a la curva del panel medio convolucionado con la función de respuesta hemodinámica (HRF). Este cálculo nos permite notar que las variaciones de la dinámica funcional son más evidentes en el predictor  $ts(n)$ , que en la matriz de correlación  $C(n)_{xy}$ . . . . . 37
- 4.6. **Evolución temporal de valores propios normalizados respecto a valores propios de la matriz SCP** La figura muestra el porcentaje de desviación de los valores propios normalizados respecto a los valores propios de la matriz SCP, a lo largo del tiempo. La barra de color corresponde a la desviación porcentual siendo 0=negro y 1=amarillo. La figura nos permite observar la existencia de valores propios constantes y de gran magnitud, por lo cual podemos concluir que existe una dinámica colectiva muy robusta a lo largo del tiempo, lo que se manifiesta en una estructura estacionaria de correlación, es decir el SCP. 38

4.7. **Evolución temporal del predictor  $ts(n)$  para diferentes configuraciones de EEG.** La figura a) muestra la evolución temporal del predictor  $ts(n)$  estimado en tres configuraciones de EEG (15,19 y 255(All) electrodos). La figura b) muestra los coeficientes de la correlación de Pearson entre para los predictores de todos los pacientes entre las tres configuraciones. Es decir, la similitud entre el predictor de un mismo paciente entre las tres configuraciones de EEG: 15 electrodos vs. 19 electrodos, 15 electrodos vs. All electrodos, and 19 electrodos vs. All electrodos. Podemos concluir que no existen diferencias sustanciales en el comportamiento del  $ts(n)$  como función de la configuración de electrodos usados. . . . . 39

4.8. **Mapa estadístico del paciente  $A_{08}$  obtenido mediante GLM e ICA.** La figura muestra el mapa estadístico con un umbral de  $Z \geq 3.1$ . Se muestra orientación neurológica en plano sagital, coronal y axial; de izquierda a derecha. El mapa en rojo muestra el mapa obtenido mediante el GLM derivado del predictor de EEG en banda ancha. El mapa azul muestra el mapa estadístico determinado por ICA asociado al *default mode network*. Este resultado nos permite corroborar cualitativamente que existe una relación entre las desviaciones funcionales al SCP en EEG y la red en estado de reposo *default mode network* en fMRI para el paciente  $A_{08}$ . . . . . 40

4.9. **Mapas estadísticos de grupo derivados del predictor de EEG en banda-ancha.** La activación de contraste positivo y negativo se muestran en color rojo y azul respectivamente. Los mapas fueron calculados a partir de todos los mapas de activación de primer nivel en banda ancha y umbralizados a  $Z \geq 3.1$ . Se muestra orientación neurológica, en plano sagital, coronal y axial de izquierda a derecha. Las coordenadas en el espacio MNI están dadas por:  $X=6 \mid Y=-67 \mid Z=38$ . Este resultado nos permite corroborar que existe una relación entre las desviaciones funcionales al SCP en EEG y la red en estado de reposo *default mode network* en fMRI a nivel grupal. . . . . 41

4.10. **Predictores sustitutos del paciente  $A_{08}$ .** La figura muestra en color negro la curva del predictor original y dos curvas más correspondientes a predictores sustitutos. La curva azul corresponde al predictor sustituto asociado a la prueba 1 y en rojo el predictor sustituto asociado a la prueba 2. La correlación entre los predictores sustitutos y el predictor original es baja, por lo que podemos confiar en que representan bien las hipótesis nulas propuestas. . . . . 42

- 4.11. Mapas de activación grupal para los predictores sustitutos.** Cada mapa de activación fue umbralizado a diferentes valores. en el caso de la activación de contraste positivo (panel a), el umbral se fijó en  $Z \geq 1.5$  para la prueba 1 (amarillo), en  $Z \geq 1.9$  para la prueba 2 (rojo) y en  $Z \geq 1.5$  para la prueba 3 (azul). Para la activación de contraste negativo (panel b), el umbral se fijó en  $Z \geq 1.5$  para los sustitutos aleatorios (amarillo), en  $Z \geq 1.7$  para los sustitutos IAAFT (rojo) y en  $Z \geq 2.3$  para los sustitutos de permutación (azul). Se muestra orientación neurológica, en plano sagital, coronal y axial de izquierda a derecha. Las coordenadas en el espacio MNI están dadas por:  $X=6 \mid Y=-67 \mid Z=38$ . Podemos observar que los valores  $Z$  se redujeron notablemente y los mapas de activación parecen aleatorios o uniformemente distribuidos. Los mapas obtenidos no parecen representar mapas asociados con ninguna red en estado de reposo conocida. . . . . 43
- 4.12. Mapas de activación grupal obtenidos por medio del GLM e ICA.** Todos los mapas fueron umbralizados con  $Z \geq 3.1$ . Se muestra orientación neurológica, en plano sagital, coronal y axial de izquierda a derecha. El panel **a**) muestra el DMN (azul-blanco) y  $ECN_s$  (cian-azul) obtenidos por ICA, y el mapa grupal de contraste positivo en banda ancha (4.9) (rojo-amarillo). Las coordenadas en el espacio del MNI es:  $X=6 \mid Y=-67 \mid Z=38$ . El panel **b**) muestra la SN (amarillo) obtenida por ICA y el mapa de activación para contraste negativo grupal (4.9) obtenido por el GLM (azul-cian). Las coordenadas en el espacio MNI son:  $X=0 \mid Y=-7 \mid Z=2$ . Se observa cualitativamente intersección entre los mapas obtenidos por medio de ICA y GLM, lo que implica buen desempeño del  $ts$  en la estimación de mapas de activación de redes en estado de reposo. . . . . 46
- 4.13. Mapas estadísticos grupales en diferentes bandas.** La figura muestra cuatro paneles, cada uno corresponde al mapa estadístico umbralizado ( $Z \geq 3.1$ ) del GLM en banda ancha (amarillo-rojo) y los mapas correspondientes a las diferentes bandas de frecuencia (azul). Contraste positivo: banda ancha vs. mapa de banda delta (panel a), banda ancha vs. teta (panel b) y banda ancha vs. alfa (panel c). Contraste negativo: banda ancha vs. mapa de banda beta (panel d). En cada panel se muestra el mapa derivado del predictor en banda ancha en amarillo-rojo y para cada banda correspondiente en azul. Los mapas se muestran en orientación neurológica, en plano sagital, coronal y axial de izquierda a derecha. Debido a que el predictor  $ts(n)$  en banda ancha está compuesto por la suma de las frecuencias, podemos suponer que los resultados antes expuestos nos permiten hipotetizar que cada banda de frecuencia modula una subregión del mapa de la banda ancha. . . . 47
- 4.14. Predictor  $ts$ ,  $D_-$  y  $D^+$  en banda ancha.** La figura muestra 3 curvas. La curva negra corresponde al predictor original ( $ts(n)$ ), la curva azul corresponde al predictor  $D_-$  y la curva naranja corresponde al predictor  $D^+$ . Este es el caso para el paciente  $A_{08}$ . Estadística nos permite suponer que existe una relación entre el signo de las desviaciones de distancia y las activaciones de contraste positivo/negativo. . . . . 49

- 4.15. **Diagramas de caja de las correlaciones entre el predictor  $ts$  y los predictores de desviación positiva/negativa.** La figura muestra diagramas de caja que corresponden a la distribución de los valores de correlación entre el predictor  $ts$  vs.  $D^+$ ,  $ts$  vs.  $D_-$  y  $D^+$  vs.  $D_-$ ; para los 53 pacientes en banda ancha. De la gráfica podemos concluir que la dinámica del DMN-ECN/SN está ligada al comportamiento de las desviaciones negativas/positivas respectivamente. . . . . 50
- B.1. **Mapa estadístico para el grupo de epilepsia idiopática generalizada en banda ancha.** La figura muestra el mapa estadístico umbralizado en  $Z \geq 3.1$  correspondiente a 13 pacientes con epilepsia idiopática generalizada. El contraste positivo se muestra a la izquierda (amarillo-rojo) y a la derecha el contraste negativo (amarillo-rojo). Se muestra orientación radiológica, en el plano axial. . . . . 67
- B.2. **Mapa estadístico para el grupo de epilepsia del lóbulo temporal medial en banda ancha.** La figura muestra el mapa estadístico umbralizado en  $Z \geq 3.1$  correspondiente a 6 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial. El contraste positivo se muestra a la izquierda (amarillo-rojo) y a la derecha el contraste negativo (amarillo-rojo). Se muestra orientación radiológica, en el plano axial. . . . . 67



# Índice de cuadros

3.1. <b>Información de los pacientes.</b> La clave A y B de los pacientes corresponde a cada una de las máquinas de resonancia magnética usadas. Abreviaturas: m/f = hombre/mujer, L/R/bi = izquierda/derecha/bilateral, MTLE = Epilepsia del lóbulo mesial temporal, LTLE = Epilepsia del lóbulo lateral temporal, FLE = Epilepsia del lóbulo frontal PLE = Epilepsia del lóbulo parietal, IGE = Epilepsia idiopática generalizada, JME = Epilepsia juvenil mioclónica, West = Síndrome de West . . . . .	20
4.1. <b>Similitud entre el mapa estadístico grupal de contraste positivo del GLM y las RSNs obtenidas por ICA.</b> Abreviación: DOR, <i>diagnostic odds ratio</i> ; MCC, coeficiente de correlación de Matthew; Sens.sensibilidad; Spec., especificidad; PPV, valor de predicción positivo; NPV, valor de predicción negativo. . . . .	45
4.2. <b>Similitud entre el mapa estadístico grupal de contraste negativo del GLM y las RSNs obtenidas por ICA.</b> Abreviación: DOR, <i>diagnostic odds ratio</i> ; MCC, de correlación de Matthew; Sens., sensibilidad; Spec., especificidad; PPV, valor de predicción positivo; NPV, valor de predicción negativo. . . . .	45
A.1. <b>Reporte de regiones activadas por contraste positivo de acuerdo al atlas (AAL) (Tzourio-Mazoyer y col., 2002.</b> La tabla solo muestra regiones donde se hayan activado más de 20 vóxeles con densidad sobre la región de interés (ROI) mayor al 1%. . . . .	64
A.2. <b>Reporte de regiones activadas por contraste negativo de acuerdo al atlas (AAL) (Tzourio-Mazoyer y col., 2002.</b> La tabla solo muestra regiones donde se hayan activado más de 20 vóxeles con densidad sobre la región de interés (ROI) mayor al 1%. . . . .	65





# Lista de Abreviaturas

<b>EEG</b>	Electroencefalografía
<b>fMRI</b>	Resonancia Magnética Funcional
<b>RSN</b>	Red en Estado de Reposo
<b>ICA</b>	Análisis de Componentes Independiente
<b>PCA</b>	Análisis de Componentes Principales
<b>DMN</b>	<i>Default Mode Network</i>
<b>ECN</b>	Red de Control Ejecutivo
<b>SN</b>	Red de Saliencia
<b>GLM</b>	Modelo Lineal General
<b>MRI</b>	Imágenes por Resonancia magnética
<b>SCP</b>	Patrón de Correlación Estacionario
<b>BOLD</b>	Dependencia en el Nivel de Oxigenación Sanguínea
<b>HRF</b>	Respuesta Hemodinámica Funcional
<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>PET</b>	Tomografía de Emisión de Positrones
<b>MEG</b>	Magnetoencefalografía
<b>BCG</b>	Balistocardiograma
<b>ROI</b>	Región de Interés
<b>TAE</b>	Ensable de Activación por Tarea
<b>FEAT</b>	<i>fMRI Expert Analysis Tool</i>
<b>FSL</b>	<i>FMRIB's Software Library</i>
<b>BBR</b>	Registro basado en frontera
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>WM</b>	Materia Blanca
<b>GM</b>	Materia Gris
<b>CSF</b>	Fluido Cerebro Espinal
<b>MELODIC</b>	Descomposición Lineal Exploratoria multivariante en Componentes Independientes
<b>IAAFT</b>	<i>Iterative Amplitude Adjusted Fourier Transform</i>
<b>FAN</b>	Red de Atención Frontal
<b>DAN</b>	Red de Atención Dorsal
<b>FPN</b>	Red Fronto-Parietal
<b>PPV</b>	Valor de Predicción Positivo
<b>NPV</b>	Valor de Predicción Negativo
<b>MCC</b>	Coefficiente de Correlación de Matthew
<b>DOR</b>	<i>Diagnostic Odds Ratio</i>
<b>AAL</b>	Etiquetado Anatómico Automático



# 1 Introducción y Antecedentes

## 1.1. Sistemas Complejos

Motivado por el mito de la Atlantida (Johansen, 2008), Francis Bacon se contrapone a las corrientes aristotélicas y publica su *Novum organum scientiarum* en 1620 (Bacon, 1902), donde expone la estructura de un método científico basado en el razonamiento deductivo y experimental. Años después con la llegada del positivismo se pretende demarcar los campos de investigación y métodos que le competen a las diferentes ciencias como la física o la química, y diferenciarlos de campos como la antropología o historia. Posteriormente, se usarían coloquialmente adjetivos como ciencias "duras" y "suaves" para diferenciar aproximaciones metodológicas de disciplinas aparentemente disjuntas. Un rasgo metodológico particular de las ciencias con enfoque cuantitativo fue asumir que los sistemas reales son separables en fenómenos independientes, por lo tanto, que se pueden estudiar de forma aislada (enfoque reduccionista). Dichas aproximaciones han sido útiles en la resolución de muchos problemas aunque conllevan sesgos conceptuales y constitutivos acerca de los fenómenos naturales. A través del lenguaje matemático, la mecánica clásica resolvió una amplia variedad de problemas físicos, sin embargo, otros sistemas como los biológicos o sociales parecían no encontrar métodos equivalentes para predecir o generar leyes fundamentales de la vida o el comportamiento humano. El sesgo reduccionista tampoco ayudó a la física a predecir la dinámica de los sistemas vivos aunque hubo trabajos motivantes desde distintas áreas. El avance en la resolución de estos problemas convergió asintóticamente a una cota metodológica y conceptual, lo que culminó en el poco o nulo avance en el entendimiento de propiedades complejas de estos sistemas desde la perspectiva tradicional.

En 1944 Schrödinger publica su libro "What is life" (Schrodinger, Schrödinger y Dinger, 1992), lo que para muchos podría pensarse como una intrusión de la física en la biología. Schrödinger discute la existencia de un cristal aperiódico que contiene información que se conserva y transmite en el tiempo, en 1953 Watson y Crick (mediante evidencia provista por R. Franklin) publican su trabajo sobre la estructura del ADN y escriben una carta a Schrödinger donde le dicen: "*it looks as though your term 'aperiodic crystal' is going to be a very apt one*". En ese momento se creyó que la secuencia del genoma humano nos permitiría "leer" y predecir a los sistemas vivos. Hasta la fecha no podemos dar una definición de vida, ni predecir un sistema vivo, estos son aún problemas abiertos. Sin embargo, podemos describir ciertas características que los sistemas vivos tienen, por ejemplo: autonomía, reproducción, *autopoiesis*, adaptación, evolución, desarrollo, homeostasis, etcétera (Aguilar y col., 2014). Existen diferentes definiciones y características conferidas a un ser vivo, lo cual denota la difícil tarea de definir la frontera entre lo vivo y no vivo. En consecuencia, demarcar dicha frontera supondría asumir como un proceso binario la transición entre vida y muerte, cuando bien podría ser un proceso paulatino y continuo. Los sistemas que

se encuentran en la utópica frontera suelen contrariar algunas definiciones, el ejemplo infame es el virus, que es capaz de auto-organizarse y adaptarse como virión, sin embargo, hasta que infecta puede reproducirse. Un sistema claramente vivo como el ser humano cumple con las propiedades de vida y pone de manifiesto la difícil tarea que es estudiar sistemas con dichas propiedades. Por lo tanto, fue necesario abordar con otro enfoque el estudio de sistemas vivos y no vivos que consistían de un gran número de elementos con interacciones no triviales. En este contexto colaboraciones trans-disciplinarias se reforzaron en lo que hoy se conoce en física como el estudio de sistemas complejos. Dicho enfoque es el que se utilizó en este trabajo de tesis.

Tras una lupa reduccionista, podemos dividir un sistema en sus unidades y estudiar cada unidad de forma independiente, lo que asume que sistemas inherentemente abiertos se pueden idealizar como sistemas cerrados e independientes de interacciones externas. La perspectiva de los sistemas complejos trata de resolver el problema del reduccionismo tomando en cuenta las múltiples interacciones intrínsecas y extrínsecas del sistema en diferentes escalas de descripción. La palabra complejo usualmente se asocia a complicado, sin embargo, su etimología viene del latín *complexus* y *complecti* que significa entrelazar o que está formado por un muchas unidades, por lo tanto, los sistemas complejos hacen referencia a sistemas formados por muchas unidades o complejos de unidades que se entrelazan. Así como el concepto de vida no está unívocamente definido, tampoco lo está el de sistemas complejos. No existe una definición única que determine lo que es un sistema complejo, sin embargo, podemos describir algunas propiedades que satisface un sistema para considerarse complejo, tal aproximación matiza conflictos operacionales, metodológicos y pragmáticos en el estudio de sistemas multi-unitarios con interacciones de alto nivel y propiedades impredecibles. A continuación daremos un esbozo general de dichas propiedades y algunos ejemplos de tales sistemas.

Las unidades que conforman los sistemas complejos interactúan entre sí y pueden interactuar con su entorno, por lo que no es trivial definir la frontera o escala representativa de sistemas que a su vez están conformados por muchos subsistemas con dinámicas que operan en múltiples escalas de tiempo y espacio. Estos sistemas generalmente pueden retroalimentarse y adaptarse, conformando macro y/o microestructuras jerárquicas que su vez pueden ser complejas (Ladyman, Lambert y Wiesner, 2013). En algunos casos, estos sistemas y sus unidades presentan dinámica espacio-temporal flexible, dando lugar a fenómenos libres de escala, falta de control central, colectividad y auto-organización. Lo que se asocia con sistemas complejos adaptativos bastante resilientes, propiedad que también se denomina robustez (Hastings, 1984; Wollin y Perry, 2004; Schneider y Somers, 2006; Münnix y col., 2012).

Hemos hablado ya de interacciones en el sistema, pero se debe considerar la naturaleza y número de dichas interacciones, ya que si el número de elementos es grande, el número de interacciones se puede exponenciar en órdenes de magnitud. La naturaleza de estas interacciones puede ser lineal y/o no-lineal dando lugar a sistemas que son susceptibles a condiciones iniciales, es decir, a caos (Schreiber y Schmitz, 1996). Esta dinámica aunque es determinista hace la predicción difícil y en algunos casos imposible. El "ruido" en las mediciones de algunos sistemas complejos y los componentes aleatorios dificultan conferir estructura dinámica (estructura en el espacio-fase) o determinismo, por lo mismo, la dinámica de estos sistemas muchas veces no se diferencia de procesos estocásticos. Tal es el caso del cerebro humano

que cuenta con aproximadamente  $10^{11}$  neuronas y  $10^{15}$  sinapsis (Schelter, Timmer y Schulze-Bonhage, 2008).

Si queremos estudiar el mar, no solo estudiamos una gota de agua, ya que la gota de agua no genera mareas u olas. Debemos estudiar tanto los rasgos físico-químicos que lo conforman como las interacciones fundamentales con otros cuerpos celestes y las relaciones con su entorno natural. Este símil resalta uno de los aspectos más interesantes de los sistemas complejos, el cual radica en la germinación de las llamadas propiedades emergentes. Estas propiedades nacen de las interacciones intrínsecas y extrínsecas de estos sistemas y no de las unidades individuales *per se*. Es decir, el todo es más que la suma de sus partes. La información codificada en las interacciones, no se puede dilucidar del estudio en aislado de unidades de un sistema idealizado. El problema que conlleva estudiar estas propiedades es que podrían ser computacionalmente irreducibles, lo que por definición las hace impredecibles (Wolfram, 2002).

A pesar todo lo anterior, el estudio de dinámica colectiva es conocido en sistemas físicos y sabemos que el equilibrio entre propiedades antagonistas como orden y desorden, genera lo que se conoce como criticalidad en teoría de fenómenos críticos. Estos estados de cuasi-equilibrio se dan cuando ocurre una transición de fase por medio de un parámetro de control y pueden generar propiedades emergentes. Un ejemplo de esto, es el modelo de Ising, que describe la dinámica de los espines en un ferromagneto (Fraiman y col., 2009). En este modelo, el cambio en la temperatura (que representa en este sistema el parámetro de control), modula la alineación temporal entre los espines de los átomos (representados en una "malla"). El punto crítico en este sistema produce que la longitud de correlación entre la dinámica de los espines diverja (Beggs y Timme, 2012). Este comportamiento se vislumbra como una ley de potencia, que expresan la auto-organización del sistema en las múltiples escalas espacio-temporales. Se ha extrapolado esta idea y se ha hipotetizado que propiedades antagonicas como inhibición y excitación, integración y segregación, cooperación y competencia, individualidad y colectividad, procesamiento *bottom-up* y *top-down*, que se dan en una variedad de sistemas, puedan generar comportamientos críticos en contextos más generales (Linkenkaer-Hansen y col., 2001). Tal es el caso del cerebro, que se discutirá en la siguiente sección.

Finalmente, nos queda preguntar, si la vida es una condición necesaria para considerar un sistema como complejo. Es claro que en la naturaleza existen diferentes sistemas complejos, ejemplo de ello son las redes sociales, los lenguajes naturales, el tráfico, parvadas de pájaros, las secuencias genómicas, colonias de insectos, bolsa de valores, cardúmenes o repartición de la riqueza. Es claro que son complejos, ya que están dotados de vida e interacción entre agentes vivos, sin embargo, la vida no es una condición necesaria pero sí suficiente para la complejidad. Tal es el caso del clima, patrones en procesos químicos o el juego de la vida programado por Conway (Berlekamp, Conway y Guy, 2018). En el juego de la vida emergen patrones complejos a partir de autómatas celulares programados con reglas sencillas. En este ejemplo es clara la irreducibilidad computacional, pues a partir de reglas sencillas deterministas y condiciones iniciales claras, no se puede predecir la emergencia de movimiento. La predictibilidad en estos sistemas es debatible, por lo que el enfoque conceptual que ofrece la perspectiva desde los sistemas complejos parece enfocarse más en la descripción holística de las interacciones de los sistemas. Este enfoque ha servido en el entendimiento de sistemas vivos y no vivos. Particularmente en este trabajo de tesis se pretende abordar el estudio del cerebro desde este enfoque. En la siguiente sección justificaremos porque el cerebro es un sistema complejo.

## 1.2. Cerebro y complejidad

En 1989 el proyecto del genoma humano arrancó con gran entusiasmo, pues pretendía secuenciar las instrucciones genéticas codificadas en el ADN, lo que implicaría la cura de algunas enfermedades congénitas. Tal ambición no se logró en su totalidad, pero fue un gran empuje en el área. De manera similar, en 2006 Henry Markram propone dilucidar el funcionamiento del cerebro humano a través de simulaciones computacionales que modelen la dinámica cerebral (Markram, 2006). En 2012 otro grupo propone mapear en su totalidad los circuitos neuronales en el cerebro humano (Alivisatos y col., 2012) y en 2013 Obama lanza la iniciativa BRAIN (Bargmann y Newsome, 2014) con el objetivo de vislumbrar las interrelaciones espacio-temporales de las unidades básicas del cerebro (*"researchers will be able to produce a revolutionary new dynamic picture of the brain that, for the first time, shows how individual cells and complex neural circuits interact in both time and space"*). El estudio del cerebro es un campo donde la transdisciplina ha sido necesaria en el marco de lo que hoy se conoce como neurociencias y las iniciativas antes mencionadas han sumado perspectivas desde la física, ingeniería, biología, química, computación, psicología, medicina, antropología, etc. Sin embargo, estos mega proyectos no han logrado cumplir los ambiciosos objetivos propuestos inicialmente. Estos escenarios muestran lo difícil que es investigar la dinámica cerebral y erróneamente podríamos subestimar el problema debido a que es un órgano de aproximadamente 1.5 kg y 1200 cm<sup>3</sup>. Poco a poco las neurociencias han entendido mejor sus limitaciones metodológicas y conceptuales en el estudio del sistema nervioso, lo que paradójicamente representa un avance en el entendimiento del mismo. A continuación daremos un esbozo de algunas propiedades del cerebro, lo que ilustra el porqué de la dificultad de medir y estudiar su dinámica, razón por lo cual los proyectos anteriormente mencionados no han logrado en plenitud sus objetivos iniciales.

La unidad básica del cerebro está conformada por células neuronales, que poseen un soma y dendritas que se encargan de recibir impulsos eléctricos de otras neuronas, el conjunto de estas estructuras se denomina materia gris. Por otro lado, las neuronas también poseen una fibra mielinizada llamada axón, por donde se transmiten impulsos nerviosos, tales fibras conforman la llamada materia blanca. El diálogo electro-químico inter neuronal se da en la interfaz física dendrita-axón de dos neuronas diferentes, la comunicación en esta escala se da por medio de señales eléctricas o químicas que generan cascadas químicas de señalización a través de canales iónicos, este proceso recibe el nombre de sinapsis. Las sinapsis generan caminos estructurales entre neuronas llamadas redes estructurales neuronales. En un cerebro adulto promedio, existen aproximadamente billones de neuronas de diferentes tipos celulares, con trillones de sinapsis dispuestas en un espacio relativamente minúsculo (Schelter, Timmer y Schulze-Bonhage, 2008). La red estructural es diluida por lo que los mecanismos de transmisión de información dependen de circuitos de retroalimentación, auto-organización y de una arquitectura jerárquica espacio-temporal muy particular (Sporns, Tononi y Edelman, 2000; Eguiluz y col., 2005; Bassett y Bullmore, 2006; Bullmore y Sporns, 2009). Consecuentemente, la topología de la red es altamente eficiente en el procesamiento y transmisión de información entre e intra jerarquías (Buzsaki, 2006).

Las relaciones en múltiples escalas son sustanciales en el estudio de los mecanismos dinámicos del cerebro. La escala espacial abarca circuitos neuronales, *clusters* que constan de unas pocas neuronas hasta estructuras macroscópicas como el sistema Tálamo-Cortical encargado de filtrar e integrar información sensorial desde vías

aferentes y eferentes (Buzsaki, 2006; Vidaurre, Smith y Woolrich, 2017). En la macroescala, la gran variedad de áreas especializadas pueden ser caracterizadas por su anatomía o su función, sin embargo, también presentan flexibilidad dinámica multimodal en las redes a gran escala. Por ejemplo la corteza cerebral se encarga del procesamiento somato-sensorial, ejecución motriz, audición, visión, procesamiento espacial, pero también comanda funciones de alto nivel cognitivo como toma de decisiones, planificación, organización, memoria de trabajo, solución de problemas, lenguaje, entre otras. El cerebro es capaz de interactuar con su entorno y procesa simultáneamente información interna y externa en diferentes intervalos de tiempo, como impulsos eléctricos con duraciones de mili-segundos, toma de decisiones que se efectúan en fracciones de segundo hasta procesos de memoria que pueden ser del orden de años (Olbrich, Achermann y Wennekers, 2011). El rango dinámico de un sistema puede ser limitado o extenso, en psicofísica el rango dinámico está relacionado con la capacidad de regular la variación de estímulos sensoriales externos, por ejemplo la cantidad de fotones que reciben los receptores de luz en los ojos para formar imágenes nítidas (Shew y col., 2009). En el caso del cerebro observamos un rango dinámico extenso que genera gran flexibilidad sensorial, que también se refleja en la capacidad de procesar y operar en escalas espacio-temporales cortas y largas (Shew y col., 2009).

Debido a que el cerebro es un sistema abierto de gran dimensionalidad con condiciones alternantes externas y ruido dinámico, la naturaleza de la señal medida es altamente no estacionaria por lo que muchas veces no se diferencia de procesos estocásticos (Andrzejak, Schindler y Rummel, 2012). A pesar de la gran variabilidad dinámica del sistema nervioso, el cerebro busca estados dinámicos preferenciales que pueden ser consecuencia en algunos casos de procesos de regulación homeostática como los ciclos circadianos o ultradianos de sueño, es decir, transición entre sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y sueño de ondas lentas (SOL), por mencionar un ejemplo. La capacidad de adaptación neuronal se conoce como plasticidad y da lugar a la potenciación o depresión de caminos estructurales que orquestan los mecanismos de sincronización funcional-estructural a gran escala (Van Den Heuvel y col., 2009; Van Den Heuvel y Pol, 2010). La dinámica de estas redes da lugar a propiedades emergentes que se reflejan en patrones de sincronización espacio-temporal y leyes de potencia a diferentes escalas (Eguiluz y col., 2005; Fraiman y col., 2009). Las leyes de potencia representan un marcador de fenómenos críticos, como el caso de los ferro imanes donde interacciones a corto plazo en un estado de equilibrio entre orden y desorden, generan correlaciones de largo alcance. En el caso del cerebro, propiedades como el rango dinámico de sistemas sensoriales (Shew y col., 2009), las redes libres de escala (Beggs y Plenz, 2003; Beggs y Timme, 2012), las avalanchas neuronales (Poil, Ooyen y Linkenkaer-Hansen, 2008; Poil y col., 2012) y el fino balance que debe existir entre integración y segregación y/o excitación e inhibición produce redes estructurales y funcionales con correlaciones de largo alcance (Singer, 2013) que sugieren que el cerebro es un sistema dinámico que opera fuera del equilibrio cerca de un punto crítico (Linkenkaer-Hansen y col., 2001; Fraiman y col., 2009; Chialvo, 2010; Tagliazucchi y col., 2012). El enfoque complejo ha replanteado paradigmas conceptuales y analíticos fundamentales en neurociencias sobre los mecanismos de acción en el cerebro. Por cuál, esta tesis liga el enfoque conceptual que ofrece el marco teórico de sistemas dinámicos, fenómenos críticos y sistemas complejos para aplicar métodos de análisis novedosos en el estudio de la dinámica cerebral medida por medio de diferentes técnicas de neuroimagen.



### 1.3. Neuroimagen

Desde el principio de la historia de la humanidad, el ser humano ha estado interesado en predecir los pensamientos e intenciones de sus congéneres, ya sea con un sentido filosófico o pragmático. La concepción del cerebro como el motor principal de la actividad intelectual empujó el desarrollo de técnicas de medición de la actividad interna del mismo. La medición de la actividad cerebral y el desarrollo de biomarcadores han sido esenciales para el entendimiento y caracterización del funcionamiento, organización y arquitectura del cerebro tanto en sujetos sanos como en pacientes con diversas patologías y/o trastornos.

A través de la herramienta de google, n-gram <https://books.google.com/ngrams>, se puede observar el uso de un concepto o palabra en más de 5 millones de libros a través de la historia. Si escribimos la palabra *neuroimage* en dicha herramienta, notamos que surge a partir de 1982. Sin embargo, alrededor de 1870 Angelo Mosso propone su teoría del *Equilibrio de la circulación humana*, lo que probablemente lo convierte en el abuelo de cualquier técnica de neuroimagen actual (Sandrone y col., 2014; Sandrone y col., 2012). Mosso a través de modificaciones de su esfigmomanómetro (que él mismo construyó) midió las pulsaciones arteriales e hipotetizó que tareas cognitivas complejas como el cálculo aritmético, incrementaban el flujo sanguíneo cerebral (Zago y col., 2009). Por primera vez se relaciona la actividad cerebral con la dinámica vascular, sin embargo, Mosso no fue capaz de probarlo. Posteriormente, el primer estudio sistemático electroencefalográfico, se realizó en 1875 por el fisiólogo Richard Caton, mediante el uso de un galvanómetro registró la actividad eléctrica cortical de conejos y monos (Haas, 2003). Hasta 1929 Berger mostró la existencia del ritmo alfa a través de experimentos electroencefalográficos en humanos saludables (Berger, 1929). Desde entonces diversas técnicas de neuroimagen se desarrollaron, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET), el nacimiento de las imágenes por resonancia magnética nuclear (MRI), la magneto encefalografía (MEG), entre otras.

Existen tres aspectos fundamentales que caracterizan las diferentes técnicas de neuroimagen (fig. 1.1): la resolución temporal, la resolución espacial y el nivel de invasión corporal sobre el sujeto a quien se le tomará registro (tachtsidis2010114). Con la finalidad de integrar las mejores virtudes de diferentes técnicas, se han realizado registros simultáneos de neuroimagen en lo que se conoce como registros multimodales. En este trabajo nos enfocamos en registros simultáneos de imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI) y EEG, que se describen a continuación.

#### 1.3.1. Electroencefalograma (EEG)

A través de electrodos dispuestos sobre el cuero cabelludo, el EEG (extracraneal) mide principalmente el potencial eléctrico post-sináptico de un cúmulo de neuronas piramidales de la corteza cerebral. La suma de estos potenciales se traduce en pulsos electromagnéticos, los cuales son variables en morfología, frecuencia y reactividad. Cada electrodo se caracteriza por una letra que corresponde a una localización específica asociada a un lóbulo cerebral. Esta técnica posee una excelente resolución temporal (con frecuencias de registro en el orden de kilo-Hertz) lo que favorece el estudio de procesos cerebrales con dinámica rápida. El nivel de invasión sobre el sujeto es prácticamente nulo aún en registros densos que distribuyen cientos de electrodos sobre el cuero cabelludo. Se ha mostrado que en muchos casos, el espectro

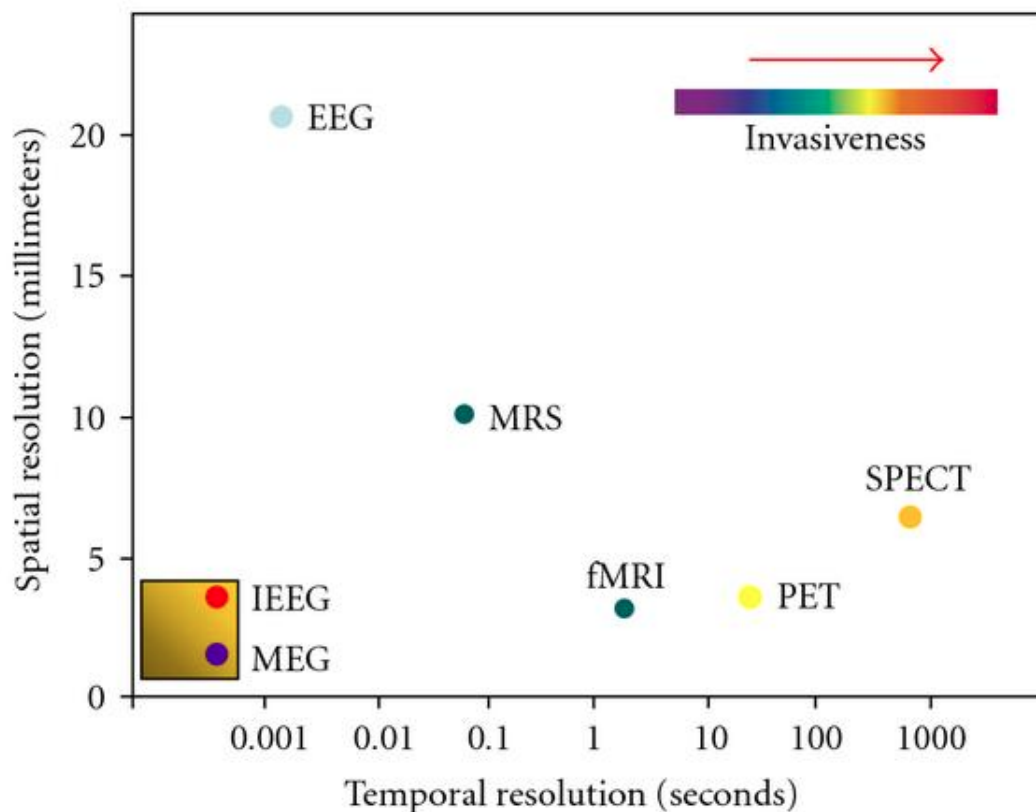


FIGURA 1.1: **Resolución temporal y espacial de diferentes técnicas de neuroimagen.** La figura muestra la resolución espacial y la resolución temporal relativas de las técnicas comunes de neuroimagen (EEG: electroencefalografía, IIEG: electroencefalografía invasiva, MEG: magnetoencefalografía, MRS: espectroscopia de resonancia magnética, fMRI: resonancia magnética funcional, SPECT: tomografía craneal por emisión de fotón único y PET: emisión de positrones Tomografía). Tomado de Zamrini y col., 2011.

de potencia de la señal de EEG sigue en promedio una distribución de ley de potencia, dado por  $1/f^\beta$ , que convencionalmente se ha dividido en las siguientes bandas de frecuencia: delta (0.5–4Hz), teta (4–8Hz), alfa (8–13Hz), beta (13–30Hz) y gama (>30Hz) (Schomer y Da Silva, 2012).

La banda delta a menudo posee voltajes con el doble o más del cuádruple de magnitud que la mayor parte de ondas cerebrales ( $> 75\mu V$ ). Las ondas en la banda teta se observan mayormente en la región central, temporal y parietal del cerebro. Su amplitud es más o menos de  $15\mu V$ . La banda alfa adquieren mayor intensidad en la región occipital, pero también se observan en parietales. Su voltaje está entre  $15\mu V$  y  $20\mu V$ . Es bien definida por el EEG cuando hay oclusión de ojos. La banda beta se registra sobre todo en las regiones parietal y frontal. Se relaciona con la vigilia, estado de alerta y atención. Usualmente, la magnitud de las ondas en esta banda son menor de treinta microvolts ( $<30\mu V$ ). Y finalmente la banda gama, la cual ha sido muy relacionada con procesos cognitivos de alto nivel.

A pesar de ser una técnica que data del siglo XIX ha sido esencial como biomarcador en el diagnóstico de actividad epileptiforme, coma, sueño y algunos trastornos psiquiátricos, sin embargo, su resolución espacial es baja y está limitada por la cantidad

de sensores que se disponen en el cráneo, lo que no permite definir áreas específicas de activación.

### 1.3.2. Imágenes por Resonancia Magnética (MRI)

La obtención de imágenes por resonancia magnética nuclear o MRI por sus siglas en inglés, revolucionó el campo de la medicina y es un ejemplo perfecto, no solo de la colaboración multidisciplinar, sino también, de la importancia de la investigación básica. Aunque Boch y Purcell ganaron el premio nobel de Física en 1952, pasaron casi 40 años para que se publicaran los primeros estudios de MRI sobre la actividad hemodinámica cerebral (Ogawa y col., 1990a; Ogawa y col., 1990b). Los conceptos teóricos y las bases metodológicas que permitieron estos hallazgos, van desde conceptos fundamentales de la mecánica cuántica, la estadística y la electrofisiología hasta la aplicación ingenieril y radiológica de los aparatos de medición. Ya que esta tesis, no pretende hacer un tratado sobre el fenómeno de resonancia magnética, a continuación nos limitamos a esbozar los principios físicos que permiten un entendimiento general de la adquisición de registros por medio de MRI.

El momento angular intrínseco de los núcleos es llamado espín. El espín es una propiedad cuántica de la materia. Para fines pedagógicos podemos imaginar que el núcleo está en rotación (aunque realmente no rota) lo cual produce un momento magnético neto en el caso de átomos con masa impar y/o número atómico impar. Podemos imaginar el espín del núcleo como un pequeño imán con un polo norte y sur orientado al azar.

Algunos elementos son susceptibles a alinear de manera paralela o antiparalela su momento angular intrínseco (espín) en presencia de un campo magnético  $\vec{B}$ , es decir se polarizan. En un modelo semi-clásico, se sabe que en presencia de un campo magnético externo  $B$ , el hidrógeno ( $H$ ) es un átomo con un espín nuclear neto que precesa (gira) alrededor del vector de campo. La frecuencia de precesión del espín está dada por la relación de Larmor,  $\vec{\omega}_0 = \gamma \vec{B}$ , donde  $\vec{\omega}_0$  es la frecuencia de precesión,  $\vec{B}$  es el campo magnético externo y  $\gamma$  es la constante giromagnética. La constante giromagnética es una huella digital de cada especie atómica y determina la precesión intrínseca del espín. La precesión del espín es directamente proporcional al campo magnético externo. Estas propiedades son consecuencia de la susceptibilidad electromagnética que les confiere su configuración electrónica, y son fundamentales en la clasificación de materiales. Los materiales con susceptibilidad magnética se dividen en paramagnéticas, diamagnéticos y ferromagnéticos dependiendo de la facilidad con la que sus espines se alineaban en presencia de un campo magnético externo.

Por lo tanto, es posible hacer precesar los espines de cierto material en un ancho de banda conocido mediante el uso de un gradiente de campo electromagnético que llamamos  $B_0$ . Debido a que conocemos la magnitud del gradiente para cada punto del espacio, podemos excitar selectivamente una "rebanada" espacial a través de otra perturbación electromagnética ortogonal al gradiente  $B_0$ . La perturbación será un pulso electromagnético que precesa en un ancho de banda preseleccionado. Usualmente, la frecuencia de precesión está en el orden de las radiofrecuencias, por lo cual, a este pulso se le llama  $RF$ . En la práctica, el ángulo de ataque de  $RF$  no necesariamente debe ser perpendicular al gradiente  $B_0$ , pero este caso particular facilita la explicación de la obtención de una imagen espacial por medio del efecto de resonancia magnética.

La resonancia magnética nuclear es el fenómeno cuántico por el cual los espines que precesan en un campo magnético (dada la relación de Larmor) son excitados con un pulso  $RF$ . Los átomos excitados absorben la radiación electromagnética del pulso y se alinean con  $RF$ . Eventualmente, emiten la radiación absorbida y se realinean con  $B_0$ . La radiación emitida es captada por antenas en las máquinas de resonancia magnética y medidas con base en los fundamentos teóricos de las ecuaciones electrodinámicas de Maxwell. Si le llamamos  $M_z$  al componente del espín en la dirección paralela a  $B_0$  y  $M_{xy}$  al componente en el plano  $RF$ , entonces decimos que  $T_1$  es el tiempo en el cual la componente  $M_z$  se recupera en un 63% y  $T_2$  el tiempo en el cual la componente  $M_{xy}$  conserva el 37% de su magnitud original. Las ecuaciones de Bloch, describen matemáticamente los tiempos de relajación de fenómenos de magnetización en materiales, en presencia de un campo magnético externo. En el contexto de MRI, los tiempos  $T_1$  y  $T_2$  se conocen como tiempos de relajación longitudinal y transversal respectivamente, cuando el tiempo inicial ( $t_0$ ), es el tiempo en el cual  $RF$  fue emitido.

Las imágenes por resonancia magnética utilizan bobinas que generan gradientes magnéticos (por ejemplo 3 Teslas) para excitar selectivamente los espines de los diferentes tejidos que conforman los órganos. El cuerpo humano está principalmente constituido por agua ( $H_2O$ ), por lo tanto, por protones de hidrógeno y lípidos, que tienen tiempos de relajación diferentes, así que, por medio de resonancia magnética nuclear, es posible captar la señal de volúmenes específicos del cuerpo humano, que llamaremos vóxeles. Para adquirir una imagen tridimensional, es necesario codificar tres direcciones espaciales. La primera dirección se codifica con el gradiente  $RF$  y las dos siguientes, se obtienen a través de la perturbación de gradientes electromagnéticos, que nos permiten adquirir la frecuencia y fase de la señal, para cada voxel en el espacio de Fourier tridimensional. El espacio tridimensional matemático que contiene la información espacial de cada voxel, se conoce como espacio  $k$ . La transformada inversa de Fourier de la información de la señal en este espacio, nos permite reconstruir una imagen tridimensional y/o su evolución temporal en función de las propiedades electromagnéticas del material registrado. Los vóxeles, son cubos de los cuales se obtiene la señal del tejido, con el fin de generar imágenes estructurales con una resolución espacial muy alta o imágenes funcionales que nos permitan medir la actividad hemodinámica a lo largo del tiempo. La resolución espacial de la MRI está entre  $1mm^3$  y  $10mm^3$ , por lo que es muy buena para ubicar zonas de activación específicas en ese rango espacial, en presencia de estímulos o tareas. A grandes rasgos, es una técnica no invasiva, muy eficaz en la adquisición de imágenes de alta resolución espacial de diferentes órganos del cuerpo.

En neuroimagen, se utiliza la MRI, para obtener registros estructurales del cerebro o registros asociados con la dinámica vascular en las vénulas y arterias del cerebro. En el caso de la medición de la hemodinámica, los registros son conocidos como fMRI (por sus siglas en inglés *functional magnetic resonance image*). A la señal obtenida en este tipo de registros (fMRI) se le llama señal BOLD (por sus siglas en inglés *blood oxygen level dependent*). La señal BOLD usa como principio básico la relación entre el consumo metabólico de las neuronas para generar los potenciales de acción post-sinápticos y el consumo de oxígeno en la sangre que circula en el cerebro. Podemos decir específicamente, que existen menores concentraciones en moléculas de hemoglobina oxigenada cuando las neuronas requieren oxígeno para llevar a cabo el proceso metabólico (respiración celular) para generar los potenciales de acción. De este modo se ha asociado un incremento en la señal BOLD como consecuencia

de mayor actividad neuronal. La señal BOLD es desencadenada por una compleja cascada de señalización, que sobrecompensa la falta de oxígeno en las moléculas de hemoglobina usadas por las neuronas activas. Esto quiere decir, que existe una concentración relativa diferente entre moléculas de hemoglobina oxigenada y desoxigenada que tienen propiedades magnéticas diferentes, tales propiedades se usan como indicador de actividad neuronal en los registros de fMRI. Aunque la relación entre consumo de glucosa y señal BOLD no es causalmente directa, se ha mostrado que existe una relación indirecta entre estas variables, sin embargo, existen otras variables fisiológicas como el flujo sanguíneo cerebral local, la tasa metabólica de oxigenación cerebral y el volumen sanguíneo cerebral que influyen y se relacionan con la señal BOLD (Uludag, Dubowitz y Buxton, 2005).

La morfología de la respuesta hemodinámica de la señal BOLD es bien conocida y se le llama HRF (por sus siglas en inglés *hemodynamic response function*). La HRF está indirectamente relacionada con los potenciales de acción post-sinápticos, pero presenta un retraso temporal con los mismos (Logothetis y col., 2001). Las imágenes por resonancia magnética revolucionaron el campo de la medicina y proveen casi nula invasión a los sujetos registrados, sin embargo, la resolución temporal es muy baja (en el orden de segundos o fracciones de segundo, ver Zamrini y col., 2011).

## 1.4. Antecedentes

Ninguna técnica de neuroimagen es perfecta, es decir cada una tiene limitaciones, ventajas y desventajas. En general las diferentes técnicas de neuroimagen son susceptibles a diferentes tipos de ruido y/o artefactos, lo que hace muy difícil la detección de fuentes puntuales de actividad. En el caso del EEG no podemos determinar específicamente de donde proviene la actividad de áreas cerebrales profundas, ya que el cráneo funge como un filtro pasa-bajas de la actividad neuronal medida y existe la presencia de líquido cefalorraquídeo (LCR), que promueve la conducción de volumen de la señal. Por otro lado, los registros son sensibles a contaminación por movimientos oculares y/o actividad muscular, lo cual genera oscilaciones en el rango de frecuencias altas que se traslapan con actividad rápida cerebral y por lo mismo distorsionan el espectro de potencia en bandas rápidas de actividad cerebral como actividad gama (>30Hz) (Whitham y col., 2007).

El proceso de separación entre señal y ruido-artefactos no es trivial. Se han diseñado diferentes propuestas que pretenden separar los efectos de la contaminación de los registros de EEG. Un ejemplo de lo anterior es el ICA (por sus siglas en inglés *Independent Component Analysis*). Este método aplicado a EEG pretende remover la contaminación en la señal debido a parpadeos y ritmo cardíaco, sin embargo, el proceso de limpieza depende de la persona que lo realiza, es cualitativo lo que conlleva variaciones entre los usuarios que aplican este método. Por otro lado, no existe un estándar que garantice que al remover componentes ruidosos no se está deformando la señal que se pretende analizar. De hecho, la señal del cerebro no cumple los requerimientos matemáticos necesarios para la aplicación de ICA, es decir no se tiene el mismo número de sensores y fuentes, ni se tienen fuentes estacionarias e independientes, entre otros requisitos. Las mediciones por medio de MRI también tiene perturbaciones debido a movimientos musculares, artefactos cardíacos y/o respiratorios, lo que se conoce como ruido fisiológico (Yuan y col., 2013; Chen y col., 2020). Asimismo, las oscilaciones rápidas son clave fundamental de los procesos de cognición superior y en el caso de MRI la resolución temporal es muy baja (alrededor de

1s-10s ver Zamrini y col., 2011), lo que deja fuera procesos cerebrales rápidos que han sido asociados con funciones cognitivas superiores (Başar y col., 1999; Kaiser y Lutzenberger, 2005; Bressler y Tognoli, 2006).

Paradójicamente, el refinamiento de la resolución espacial parece disminuir la resolución temporal y viceversa (ver Fig. 1.1). Como solución a tales problemas, nacen los registros multimodales donde se pretende realizar registros simultáneos de dos o más técnicas de neuroimagen con el objetivo de tener registros con mejor resolución espacio-temporal. Particularmente, el registro multimodal nace debido a la necesidad de mejorar la ubicación de zonas epileptogénicas en pacientes fármaco-resistentes que son considerados para la resección cerebral (Ives y col., 1993; Laufs y col., 2003; Abreu, Leal y Figueiredo, 2018). En este trabajo de tesis se analizaron datos multimodales de EEG-fMRI. A continuación se da un panorama general de algunos trabajos que han hecho uso de este tipo de registros.

Existen diferentes preguntas que se pueden investigar a través del análisis de registros multimodales EEG-fMRI. Por un lado, se puede usar el EEG para investigar la dinámica de la señal BOLD, en este caso se dice que el EEG es informado por el fMRI, por otro lado, se puede usar el EEG para investigar la dinámica de los registros de fMRI, en cuyo caso se dice que el fMRI es informado por el EEG (Abreu, Leal y Figueiredo, 2018). En la mayoría de los estudios actuales, se ha usado el enfoque basado en espectro de potencia para generar predictores de la señal BOLD, por ejemplo, se han investigado las zonas generadoras de actividad o fuentes espaciales de algún ritmo (por ejemplo el ritmo alfa (Goldman y col., 2002; Laufs y col., 2003), también se ha usado dicha técnica para inferir las frecuencias de EEG que participan en la activación de alguna red de conectividad obtenida mediante registros de fMRI (Neuner y col., 2014; Horovitz y col., 2008; Britz, Van De Ville y Michel, 2010; Wiest y col., 2013; Abreu, Simões y Castelo-Branco, 2020; Jann y col., 2008; Jann y col., 2009; Jann y col., 2010).

Cuando se usa EEG y fMRI simultáneo se obtienen descripciones complementarias de la actividad neuronal en diferentes escalas espacio-temporales, sin embargo, los artefactos se amplifican. Debido a principios físicos de electromagnetismo, sabemos que existe retroalimentación y perturbaciones entre mediciones simultáneas de EEG y fMRI, sin embargo, las distorsiones en fMRI debido a mediciones de EEG son despreciables, lo cual es muy diferente para los artefactos en el EEG debido al resonador. Estos artefactos tienen repercusiones directas en el análisis, pues el cálculo de redes puede ser distorsionado por dichas situaciones técnicas. El preprocesamiento de las señales y el análisis no es fácil, ya que ambas medidas operan en escalas de tiempo muy diferentes, y miden variables fisiológicas que aunque están relacionadas, son diferentes.

El primer artefacto en el EEG ocurre por la presencia de campos magnéticos y el cambio de gradientes durante la adquisición de fMRI. El segundo artefacto es causado por el BCG (Balistocardiograma), que se refiere a los micro desplazamientos debido al flujo pulsátil a través de los vasos sanguíneos sobre el cuero cabelludo. Fuera del resonador estos efectos son casi, pero dentro del resonador son magnificados y el movimiento de la sangre en presencia de un campo magnético induce potenciales electromagnéticos. Estos artefactos contaminan seriamente los registros de EEG y tienen un efecto muy visible en los espectros de potencia. El primer artefacto es fácil de corregir con un gran margen de éxito, sin embargo, el segundo artefacto consta de fuentes no estacionarias altamente dinámicas lo que dificulta de sobremanera la

corrección. Se ha propuesto usar detectores de movimiento para ayudar a identificar segmentos altamente contaminados, pero no es suficiente.

En esta tesis se usaron registros multimodales con diferentes protocolos de adquisición y máquinas de resonancia magnética, utilizados en pacientes con diferentes tipos de epilepsia. Se siguió un preprocesamiento y limpieza estándar de los datos de EEG y fMRI descritos en detalle en la sección 3. El objetivo de esta tesis no fue ahondar en los problemas de adquisición y preprocesamiento, sino aplicar protocolos estandarizados e innovar en el marco conceptual del análisis de las señales y su interrelación. En el siguiente capítulo se detalla el marco teórico de análisis usado en este trabajo de tesis.

## 2 Marco Teórico

### 2.1. Redes Estacionarias Funcionales de la Actividad Cerebral

La denominada teoría de grafos o gráficas, sirve para representar redes complejas de sistemas reales por medio de objetos matemáticos llamados grafos. Desde el nacimiento de la teoría de grafos en 1736 cuando Leonhard Euler publica su trabajo sobre los puentes de Königsberg hasta el día de hoy, los grafos se han usado para describir fenómenos de la naturaleza como las redes de autopistas, que conectan regiones geográficas dentro de un país o redes de cableado eléctrico o redes sociales, etcétera. Intuitivamente, podemos concebir un grafo como la descripción matemática de una red, donde las relaciones entre unidades (nodos) de un sistema se representan a través de conexiones (aristas) entre estas unidades. Estos objetos matemáticos consisten de un conjunto  $N$  de nodos (o vértices) y un conjunto  $L$  de conexiones (o *links*) entre pares de nodos (Boccaletti y col., 2006). En el caso del cerebro, podemos pensar en las neuronas como los nodos del sistema y las conexiones son representadas por las sinapsis entre las neuronas, lo que da lugar a conexiones estructurales de axones y dendritas por donde fluye información. En neurociencias, a este tipo de red se le llama red estructural.

El alcance de la teoría de grafos es versátil si pensamos en las conexiones en un sentido más abstracto, por ejemplo los nodos en las redes sociales representan a cada persona, pero las interrelaciones sociales entre los actores determinan las conexiones. Las interrelaciones pueden ser transacciones financieras o citas en un texto o tan solo el hecho de que dos personas se conozcan. Otra generalización de conexión se da en ecología, donde las conexiones entre las redes tróficas denotan las dependencias alimentarias entre especies (nodos) de un determinado ecosistema. En la dinámica cerebral los nodos pueden representar los diferentes lóbulos cerebrales o las áreas de la corteza. En el caso del cerebro se denomina red funcional a la red construida por nodos que representan áreas anatómicas (que pueden ser distantes como en el caso de las redes estructurales) en el cerebro con conexiones que están dadas por la interrelación temporal de la actividad neuronal entre las distintas áreas, dando lugar a conexiones funcionales. Estas conexiones se pueden medir a través de algún estadístico matemático como la correlación o información mutua, etcétera. El estudio de redes funcionales o estructurales en el cerebro tiene por nombre estudio de conectividad. En registros de EEG y fMRI se han usado diferentes medidas de interrelación temporal entre la señal de los nodos para generar redes funcionales y en un contexto más novedoso se ha usado hipergrafos (generalización de grafo donde se toman en cuenta las propiedades entre más de dos nodos) para estudiar la dinámica y topología de las redes (Xiao y col., 2019). En las subsecciones siguientes se detalla el estudio de la dinámica cerebral a través del paradigma de red, donde se estudian estructuras estables relacionadas con la arquitectura basal del cerebro.



### 2.1.1. Redes en Estado de Reposo en fMRI

A finales del siglo XIX Angelo Mosso hipotetizó que la realización de tareas de alto nivel cognitivo incrementaban el flujo sanguíneo en el cerebro y construyó sofisticados aparatos de medición con el objetivo de medir presión y flujo sanguíneo en el cerebro de personas cuando estas realizaban tareas específicas. Este esquema de experimentación es lo que más adelante se conocería como el paradigma de tarea, donde se contrasta la actividad cerebral durante una tarea y una línea base que en muchos casos es el estado de reposo (Wager y Lindquist, 2015). La línea base obedece al principio de "Pura Inserción", el cual dice que el estado durante la tarea debe ser la suma lineal de la actividad basal y la actividad debido a la tarea (Ulrich, Mattes y Miller, 1999). Esta aproximación experimental suponía implícitamente que el estado de reposo era un estado donde las fluctuaciones espontáneas del cerebro no representaban actividad neuronal relevante y más bien la actividad obedecía a dinámica ruidosa o errática. Mosso no logró probar la hipótesis antes mencionada y sería hasta el nacimiento del fMRI que se demostraría definitivamente que Mosso tenía razón. Hoy en día, una de las vertientes experimentales donde se usan mediciones con fMRI heredaría el paradigma de tarea para estudiar la conectividad funcional debido a tareas específicas. Sin embargo, no sería hasta estudios posteriores que se entendería que la actividad espontánea del cerebro presenta conectividad funcional intrínseca que no es resultado de ruido fisiológico como respiración, ritmo cardíaco, etcétera (Biswal y col., 1995; Lemieux y col., 1997; Raichle y col., 2001; Greicius y col., 2003; Damoiseaux y col., 2006). Estos estudios no solo probarían la importancia de la conectividad funcional en el paradigma experimental en estado de reposo, sino que explicarían que el incremento relativo en el consumo de oxígeno en la sangre durante una tarea respecto al reposo, es ínfimo (Raichle y col., 2001; Greicius y col., 2003; Greicius y col., 2009), razón por la cual Mosso no pudo probar la hipótesis antes mencionada con el esfigmomanómetro.

En 1995 se mostró que bajo una tarea de movimiento de dedos, regiones pertenecientes a la corteza motora primaria presentaba actividad sincronizada interhemisférica (Biswal y col., 1995). Posteriormente, se mostró que la sincronización de la señal BOLD que genera estas redes se da en escalas de tiempo extremadamente lentas y que no es un comportamiento espurio (Cordes y col., 2000). Una ola de estudios de conectividad funcional en estado de reposo cimentó lo que hoy conocemos como el estudio de conectividad de redes en estado de reposo o RSN (por sus siglas en inglés *resting state networks*) (Damoiseaux y col., 2006; Van Den Heuvel y Pol, 2010; Zang, Zhao y col., 2012; Buckner, Krienen y Yeo, 2013; Seitzman y col., 2019). Los primeros estudios de redes en estado de reposo llevarían un enfoque metodológico basado en la hipótesis (*hypothesis driven*), el cual consistía en promediar la señal proveniente de vóxeles en alguna región de interés (ROI por sus siglas en inglés *region of interest*) y correlacionarla con la señal de vóxeles en otras áreas en el cerebro. Bajo esta metodología, las correlaciones significativas generan la red funcional. Posteriormente con la aplicación de análisis de componentes independientes (ICA) en registros en estado de reposo y bajo un paradigma de análisis guiado por los datos (*data driven*) diferentes autores probaron que las mismas redes obtenidas con ROI's en tareas, son encontradas mediante ICA en estado de reposo (Beckmann y col., 2005; Smith y col., 2009; Damoiseaux y col., 2006). Ambas aproximaciones metodológicas (guiado por hipótesis o datos) reproducen las redes que se encuentran durante tareas, pero en estado de reposo, el enfoque guiado por los datos es más sensible a diferenciar redes que interactúan durante una misma tarea. Tal es el caso de la TAE (por sus siglas en inglés *Task Activation Ensemble*), que fue segmentada tanto por ICA, como con ROI's

en la Red de Control Ejecutivo y la Red de Saliencia (Seeley y col., 2007). Esencialmente, podemos diferenciar dos tipos de redes; las redes sensoriales como la red sensorio-motora (Biswal y col., 1995) o SMN por sus siglas en inglés somatosensory motor network y redes de alto nivel cognitivo como la DMN (por sus siglas en inglés *Default Mode Network* (Raichle y col., 2001), la red de saliencia (Menon y Uddin, 2010) o SN por sus siglas en inglés *saliency network*, y red de control ejecutivo (Seeley y col., 2007) o ECN por sus siglas en inglés *executive control network*. Estas son solo algunas de las RSN más destacadas y las de relevancia para esta tesis. El estudio de la dinámica de estas redes funcionales dinámicas abrió nuevos horizontes de investigación en las neurociencias y dio luz a aspectos fundamentales de la dinámica basal del cerebro.

### 2.1.2. Patrón de Correlación Estacionario (SCP)

En la sección 1.2 se discutieron las propiedades del cerebro desde el punto de vista de sistemas complejos y se le denotaron rasgos típicamente asociados a sistemas complejos adaptativos (Hastings, 1984; Wollin y Perry, 2004; Schneider y Somers, 2006; Münnix y col., 2012). A pesar de la gran variabilidad del cerebro y la notable no estacionariedad de la señal, este sistema es capaz de generar estructuras características muy estables en el tiempo, ya hablamos de las RSN en fMRI. En el caso de mediciones de EEG, se han reportado correlaciones pronunciadas y temporalmente estables en grupos de mujeres jóvenes durante reposo en estudios longitudinales en periodos de uno y nueve meses respectivamente. La comparación longitudinal de las correlaciones no muestran diferencias significativas (Corsi-Cabrera, Solis-Ortiz y Guevara, 1997; Corsi-Cabrera y col., 2007). Por otro lado, se han encontrado estructuras estables en datos intracraneales de pacientes con epilepsia donde se aplican medidas basadas de teoría de grafos (Kramer y col., 2011). En 2008 se reportaron correlaciones estables durante vigilia, sueño de ondas lentas y sueño de movimientos oculares rápidos, en mediciones de electrocorticogramas de cinco pacientes con epilepsia (He y col., 2008). Los potenciales corticales lentos ( $< 0,5\text{Hz}$  y  $1 - 4\text{Hz}$ ) muestran una estructura de correlación similar a las fluctuaciones espontáneas de las señales BOLD. Esta observación proporciona un vínculo directo entre la actividad eléctrica del cerebro y las fluctuaciones de la señal BOLD.

En 2014 se estudiaron registros que contienen ataques epilépticos focales utilizando EEG extra-craneal y las transiciones peri-ictales (Müller y col., 2014). Los registros contienen segmentos temporales antes (pre-ictal), durante (ictal) y después del episodio epiléptico (post-ictal). Los autores reportaron un patrón de correlación promedio pronunciado durante el período pre-ictal, ictal y post-ictal, que además resultó ser topológicamente similar entre las tres épocas. A pesar de los cambios dinámicos de la señal en el espectro de potencia, en la morfología o en el estado fisiológico durante la transición peri-ictal, las matrices de correlación promedio no permitieron la distinción entre períodos ictales y no ictales. Como consecuencia estimaron la matriz de correlación promediada sobre todo el registro mediante los diferentes segmentos temporales. A dicha matriz de correlación cruzada promedio le nombraron "Patrón de Correlación Estacionario" o SCP por sus siglas en inglés (ver ec. 3.2). La estimación de la similitud entre el SCP de los diferentes pacientes se cuantificó a través de la correlación de Pearson. La similitud entre todos los pares de pacientes fue superior a 0.7, por lo que los autores reportan que el SCP observado parece ser genérico (en este sentido). Posteriormente en 2018 se analizaron registros de EEG de población sana en condición de sueño y vigilia, EEG de adultos sanos (jóvenes y

adultos mayores) en estado de reposo con ojos abiertos y cerrados, y EEG de pacientes con epilepsia focal (Olguín-Rodríguez y col., 2018). El análisis confirma el mismo patrón de correlación estacionario genérico reportado anteriormente (Müller y col., 2014) y concluye que las matrices de correlación promedio estimadas por separado para diferentes estados fisiológicos y patologías son extremadamente similares e independientes del sujeto y/o condición.

La propuesta analítica para diferenciar los estados fisiológicos fue remover el SCP en las matrices de correlación correspondientes a los diferentes estado fisiológicos, es decir, calcular las desviaciones al SCP. Mediante dicho enfoque se pudo identificar mejor entre estados fisiológicos, por ejemplo fase 4 (caracterizada por ondas lentas) de sueño y fase 2 de sueño ligero. Los resultados fueron congruentes con las explicaciones fisiológicas del sueño. Las desviaciones al SCP y el SCP mismo conforman los conceptos fundamentales en esta tesis. Muller et al. (2014) discuten la posibilidad de que el SCP sea la manifestación de la línea basal dinámica de la actividad neuronal. Olguín et al. (2018) ponen a prueba la interpretación mediante la estimación de las desviaciones y obtienen resultados positivos, así hipotetizan que los aspectos de la dinámica no estacionario correspondiente a procesos cerebrales de alto nivel son manifestados en desviaciones al SCP. Finalmente, interpretan el SCP como el estado dinámico basal de la actividad cerebral necesaria para preservar un modo operacional eficiente o en términos de sistemas dinámicos, los autores hipotetizan que el SCP manifieste la "sombra" de la evolución sobre o cerca de un atractor en el espacio-fase.

En estos trabajos se discute la posibilidad de que el SCP esté ligado con en el estado basal del cerebro y, por tanto, hipotetizan que el SCP sea una representación de la red DMN encontrada en estudios de fMRI. La existencia de un estado basal es congruente con el exacerbado consumo de energía del cerebro en estado de reposo (20 % de la energía total) siendo un órgano tan pequeño (representa el 2 % de la masa corporal).

## 2.2. Planteamiento del problema y objetivos

Estudios de resonancia magnética funcional (fMRI) han revelado patrones de interrelación estables en el cerebro en estado de reposo, las llamadas redes en estado de reposo (Damoiseaux y col., 2006; Van Den Heuvel y Pol, 2010; Zang, Zhao y col., 2012; Buckner, Krienen y Yeo, 2013; Seitzman y col., 2019). El estudio de estas redes dinámicas generó novedosas perspectivas de investigación del cerebro y puso la lupa en aspectos fundamentales sobre la dinámica intrínseca del cerebro. Sin embargo, parece que la dinámica de las RSN's en mediciones de fMRI se da en escalas menores de 0.1 Hz (Cordes y col., 2000), esto es cierto tanto para redes sensoriales como para redes de funciones cognitivas de alto nivel. Por otro lado, los procesos rápidos son mucho mejor medidos mediante electroencefalografía (actividad eléctrica del cerebro en el rango de kilo Hertz). En estudios de EEG, se ha asociado las componentes espectrales rápidas con las funciones cognitivas de alto nivel (Başar y col., 1999; Kaiser y Lutzenberger, 2005; Bressler y Tognoli, 2006). Tratando de conciliar ambos resultados, es plausible suponer que existe una relación en los resultados en los estudios entre ambas técnicas de medición. Dada la excelente resolución espacial del fMRI y la detallada precisión temporal del EEG, es natural combinar ambas técnicas con el objetivo de obtener mejores descripciones de la dinámica cerebral. Hasta ahora, la gran mayoría de los estudios multimodales EEG-fMRI, se han centrado en

buscar una conexión entre propiedades univariantes provenientes del espectro de potencia del EEG en diferentes bandas de frecuencia y las fluctuaciones espontáneas en fMRI (Goldman y col., 2002; Laufs y col., 2003; Mantini y col., 2007; Horowitz y col., 2008; Jann y col., 2010; Britz, Van De Ville y Michel, 2010; Neuner y col., 2014; Rajkumar y col., 2018). Características de tal naturaleza, pueden generar mapas topográficos espectrales que han mostrado ser de gran utilidad como marcadores clínicos en algunos casos. Sin embargo, el análisis espectral no provee información sobre las interrelaciones temporales entre diferentes regiones del cerebro. Aunque existe mucha evidencia en torno al vínculo directo entre los potenciales post-sináptico de neuronas y la dinámica marcada por el cambio de concentración de hemoglobina desoxigenada en las vénulas del cerebro (debido a sus propiedades electromagnéticas) observada en registros de fMRI (Logothetis y col., 2001), no es fácil vincular dinámicas que operan en escalas temporales tan diferentes, partiendo del hecho de que la señal BOLD es una medición indirecta de la actividad neuronal.

Las redes en estado de reposo (particularmente el DMN) y el SCP, son resultados robustos, obtenidos de mediciones tanto en fMRI como en EEG respectivamente. Ambas estructuras (SCP y DMN) son estables y parecen representar una dinámica basal fundamental, tal hipótesis es congruente con las observaciones energéticas del cerebro (Raichle, 2006). Por lo tanto, si existe un estado basal del cerebro y este estado se manifiesta por una arquitectura intrínseca (Gusnard y Raichle, 2001), podríamos vincular la dinámica basal usando cualquier medición de la dinámica cerebral. Consecuentemente, es natural buscar una conexión a través del análisis de registros multimodales. La pregunta es cómo vincular la dinámica de las redes en fMRI y EEG. Las similitudes de los resultados reportados bajo ambas mediciones se da en las estructuras de interrelación temporal estables, es decir, en la dinámica de las redes y no la naturaleza de la señal medida en sí. Por lo tanto, suponemos que el puente directo entre ambas mediciones debe estar en la comparación entre la dinámica de las redes estables. Estas redes funcionales son persistentes, genéricas a pesar de que las mediciones operen en diferente escalas espacio-temporales. El patrón estacionario (SCP) muestra correlaciones intra-hemisféricas y anticorrelaciones inter-hemisféricas, lo cual es congruente con el comportamiento de ciertas RSN's que se activan en tareas de atención o funciones ejecutivas como la red de control ejecutivo (ECN) o saliencia SN y que se anticorrelacionan con nodos importantes de la *default mode network* (DMN) Greicius y col., 2003; Fox y col., 2009 asociada a tareas de divagación mental o autorreferencia. El hecho de que existan anticorrelaciones entre RSN's es plausible dado que las tareas bajo las cuales se han encontrado dichas redes, son antagónicas y requieren diferentes recursos.

El objetivo general de esta tesis fue investigar el vínculo entre la DMN obtenida en registros de fMRI y el SCP obtenido en EEG. Particularmente, se propuso conectar las fluctuaciones espontáneas de la señal BOLD y las desviaciones al SCP, a través del análisis de 53 registros de EEG y fMRI simultáneos en pacientes con epilepsia. Inicialmente creíamos que tanto la DMN y el SCP reflejaban la arquitectura funcional intrínseca correspondiente a la dinámica basal del cerebro humano, que coordina la actividad cerebral con el fin de maximizar la eficiencia operacional y energética del cerebro (ver sec. 2.1). Por tanto, si el *Default Mode Network* y el Patrón de Correlación Estacionario representan actividad sobre un atractor que corresponde a la dinámica cerebral, entonces ambas estructuras son dos caras de una misma moneda y debe existir una relación entre ambas redes funcionales. Tal relación debe manifestarse entre las variaciones de las interrelaciones de las redes alrededor del SCP y las fluctuaciones espontáneas de la señal BOLD. Particularmente usamos las fluctuaciones

alrededor del SCP medidas a partir de registros de EEG funjan como un predictor para el mapa de activación de la DMN mediante la aplicación del Modelo Lineal General (GLM). Los resultados obtenidos fueron contrastados con redes obtenidas por medio de ICA. A continuación se detalla el desarrollo metodológico y los materiales usados en este trabajo.

## 3 Métodos y Materiales

### 3.1. Pacientes

En este estudio fueron incluidos 53 pacientes con diferentes síndromes de epilepsia, de los cuales 31 pacientes fueron mujeres y 22 hombres. La edad promedio  $\pm$  D.E. ( $\mu \pm \sigma$ ) del grupo fue de 36.2 años  $\pm$  13.4 años. El rango de edades de los pacientes estaba entre 15 y 68 años. Los síndromes de epilepsia fueron clínicamente evaluados por los médicos especialistas. Los criterios de inclusión comprendían la presencia de actividad epileptiforme visible en el EEG. El protocolo de adquisición de registros simultáneos de EEG-fMRI se llevó a cabo en el Hospital Universitario de Berna, Suiza (Inselspital). Cabe señalar que el trabajo de esta tesis comienza con el procesamiento de las señales y no desde la adquisición de los datos (tanto EEG como fMRI). Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Cantón de Berna (2017-00697) y todos los pacientes firmaron su consentimiento informado. Todas las decisiones clínicas se tomaron antes e independiente de esta evaluación de datos retrospectiva. La información específica de los pacientes, se puede ver en la tabla (ver tabla 3.1), donde se utilizaron las abreviaciones en inglés que se definen a continuación:

- m/f = hombre/mujer.
- L/R/bi = izquierda/derecha/bilateral.
- MTLE = Epilepsia del lóbulo mesial temporal.
- LTLE = Epilepsia del lóbulo lateral temporal.
- FLE = Epilepsia del lóbulo frontal.
- PLE = Epilepsia del lóbulo parietal.
- IGE = Epilepsia idiopática generalizada.
- JME = Epilepsia juvenil mioclónica.
- *West* = Síndrome de *West*.

### 3.2. MRI

#### 3.2.1. Configuración y Adquisición de Datos

Para la adquisición de datos de resonancia magnética fue utilizado un escáner Siemens Magnetom Trio TIM MR (Erlangen, Alemania) con una intensidad de campo magnético de 3 Teslas con una bobina de cabeza de 32 canales. La adquisición de imágenes fue realizada pidiendo a los pacientes una postura de posición boca arriba. El movimiento de la cabeza fue reducido al mínimo colocando almohadillas de

Paciente	Género	Edad	Síndrome	Hemisferio focal	Número de Electrodos
A01	f	68	MTLE	R	92
A02	m	65.1	IGE	bi	92
A03	f	37.3	IGE	bi	92
A04	m	44.1	IGE	bi	92
A05	f	48.1	FLE	R	92
A06	f	39.5	IGE	bi	92
A07	f	25.1	MTLE	R	92
A08	m	28.8	IGE	bi	92
A09	f	56.9	MTLE	R	92
A10	f	31	MTLE	R	92
A11	f	18	FLE	L	92
A12	f	37.5	LTLE	L	92
A13	m	27.8	PLE	L	92
A14	m	18.2	FLE	L	92
A15	f	45.1	FLE	L	92
A16	f	56.8	LTLE	L	92
A17	f	56.2	LTLE	R	92
A18	f	56	FLE	bi	92
A19	f	19.7	IGE	bi	92
A20	m	31.3	LTLE	L	92
A21	f	39	LTLE	L	92
A22	f	37.1	MTLE	R	92
A23	m	21.1	LTLE	L	92
A24	m	21.3	PLE	L	92
A25	m	43.6	FLE	L	92
A26	m	36	LTLE	R	92
A27	m	45.7	MTLE	L	92
A28	f	53.8	MTLE	L	92
A29	f	18.8	MTLE	L	92
A30	f	40	FLE	L	92
A31	f	35.8	IGE	bi	92
A32	m	22.5	LTLE	R	92
A33	f	31.1	FLE	R	92
A34	m	20.4	MTLE	L	92
A35	m	52.7	IGE	bi	92
A36	f	27.3	FLE	R	92
A37	m	27.2	MTLE	L	92
A38	f	26.4	LTLE	L	92
A39	m	45.7	IGE	bi	92
A40	m	29.6	IGE	bi	92
A41	f	45.1	MTLE	bi	92
A42	m	39.5	LTLE	L	92
A43	f	45	LTLE	L	92
A44	f	30.8	PLE	L	92
B01	m	60	MTLE	R	256
B02	f	28	IGE	bi	256
B03	f	33	IGE	bi	256
B04	f	33	none	none	256
B05	f	15	JME	bi	256
B06	m	33	MTLE	L	256
B07	m	18	IGE	L	256
B08	f	16	West	L	256
B09	m	37	LTLE	L	256

**CUADRO 3.1: Información de los pacientes.** La clave A y B de los pacientes corresponde a cada una de las máquinas de resonancia magnética usadas. Abreviaturas: m/f = hombre/mujer, L/R/bi = izquierda/derecha/bilateral, MTLE = Epilepsia del lóbulo mesial temporal, LTLE = Epilepsia del lóbulo lateral temporal, FLE = Epilepsia del lóbulo frontal PLE = Epilepsia del lóbulo parietal, IGE = Epilepsia idiopática generalizada, JME = Epilepsia juvenil mioclónica, West = Síndrome de West

espuma entre la cabeza y la bobina. El ruido del escáner fue aminorado mediante el uso de tapones para los oídos.

Todos los sujetos fueron registrados mediante imágenes funcionales ponderadas  $T2^*$  mientras se registraba simultáneamente el EEG (consulte la Sección 3.3.1). La señal BOLD se registró con una secuencia estándar de ecografía planar (EPI) con los siguientes parámetros de RM:

- Tiempo de repetición (TR) 1980 ms.
- Tiempo de eco (TE) 30 ms.
- Ángulo de giro  $90^\circ$ .
- Tiempo de inversión (TI) 910 ms.
- Tamaño de vóxel  $3.0 \text{ mm} \times 3.0 \text{ mm} \times 4.0 \text{ mm}$ .
- Campo de visión (FOV) 192 mm (tamaño de matriz  $64 \times 64$ ).
- Espesor de corte 4.0 mm.

Se adquirieron un total de  $N_{vol} = 460$  volúmenes funcionales por cada paciente. El tiempo total de registro fue de 15.18 minutos. Se apagó temporalmente la bomba de helio del escáner de resonancia magnética, para evitar la contaminación de los registros de EEG. El coregistro anatómico fue obtenido mediante imágenes tridimensionales ponderadas T1, en dirección sagital; para ello se utilizó la secuencia de Transformación de Fourier de Equilibrio Conducido Modificado (Deichmann, Schwarzbauer y Turner, 2004) o el Eco de Gradiente de Adquisición Rápida Preparada por Magnetización (Held y col., 1995). En ambos casos, el tamaño del vóxel fue de  $1.0 \text{ mm} \times 1.0 \text{ mm} \times 1.0 \text{ mm}$ .

### 3.2.2. Preprocesamiento de MRI

Los datos de MRI se preprocesaron con el *software* FSL (FMRIB's Software Library, [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)) y los datos de fMRI se analizaron mediante la versión 6.00 de FEAT (Expert Analysis Tool).

El algoritmo de registro basado en frontera (BBR) (Greve y Fischl, 2009) fue usado para transformar los datos de fMRI a un espacio de alta resolución en el espacio de las imágenes estructurales T1. Se aplicó el algoritmo FLIRT (Jenkinson y Smith, 2001; Jenkinson y col., 2002) y FNIRT (Andersson, Jenkinson y Smith, 2007; Andersson, Jenkinson, Smith y col., 2007) con el objetivo de transformar las imágenes estructurales de alta resolución al espacio estándar MNI. La corrección de movimiento se llevó a cabo mediante MCFLIRT (Jenkinson y col., 2002), la corrección de rebanada se ejecutó mediante *Fourier-space time-series phase-shifting*, los vóxeles que no correspondieron a cerebro fueron removidos con la herramienta de extracción de cerebro o BET (Smith, 2002), el suavizado espacial se realizó con un kernel Gaussiano de anchura a media altura (FWHM) de 6 mm. Los datos fueron filtrados temporalmente mediante un filtro pasa-altas con un ajuste lineal de rectas Gaussiano-ponderado por mínimos cuadrados con tiempo constante de  $\sigma = 55.5$  segundos.



### 3.3. EEG

#### 3.3.1. Configuración y Registros

Primero se adquirieron todos los registros de EEG de todos los pacientes fuera del escáner (duración 10 minutos) y posteriormente dentro del resonador mediante el protocolo de adquisición simultánea de BOLD-fMRI (duración 15 minutos y 11 segundos). Se utilizaron dos sistemas EEG compatibles con MRI. Ambos amplificadores funcionaron con baterías y fueron conectados al PC de adquisición de datos, mediante cables ópticos, con el fin de garantizar la seguridad de los pacientes (Lemieux y col., 1997). Las gorras de EEG de ambos sistemas de adquisición contenían como mínimo los electrodos del sistema internacional 10-10. Los pacientes estaban en estado de reposo con los ojos cerrados. Durante los registros fuera del escáner se pidió intermitente a los pacientes que abrieran los ojos durante 20 segundos, para facilitar la identificación de artefactos asociados a movimientos oculares.

Se utilizó un amplificador BrainAmp (Brain Products, Gilching, Alemania) en 44 pacientes (grupo de pacientes A) con una gorra EasyCap de 92 electrodos para EEG. Además, se colocaron dos electrodos debajo de la clavícula izquierda y derecha para registrar el electrocardiograma (ECG) y dos electrodos debajo de los ojos para registrar el electrooculograma (EOG). Las impedancias de los electrodos se mantuvieron por debajo de  $20\text{ k}\Omega$ . La frecuencia de muestreo fue de 5 kHz y el electrodo  $F_z$  fungió como canal de referencia en el registro. Las señales se amplificaron, se filtraron en banda ancha de 0.1 y 250 Hz, y finalmente se almacenaron digitalmente para su posterior análisis.

Se utilizó un amplificador GES 400 MR (Electrical Geodesics Inc., EGI, Eugene, OR, EE. UU.) para el registro de los nueve pacientes del grupo B. Se utilizó una red de sensores geodésicos HydroCel de 256 electrodos y un Quadtrode CV (Invivo, Orlando, FL, EE. UU.) para la grabación del ECG. El electrodo  $C_z$  fue el canal de referencia del registro. La frecuencia de muestreo fue de 1000 Hz, ya que frecuencias de muestreo más bajas generan *aliasing* debido al artefacto *scan-pulse*. La corrección adecuada de estos artefactos es imposible si los registros de EEG y fMRI no están sincronizados.

#### 3.3.2. Preprocesamiento de EEG

Se inspeccionó visualmente los canales con presencia de artefactos claros e impedancias altas y se descartaron del análisis antes de preprocesar los datos de EEG. Las mediciones de EEG se corrompen dentro del escáner de resonancia magnética, principalmente por dos tipos de artefactos (Allen y col., 1998; Allen, Josephs y Turner, 2000; Niazy y col., 1999; Niazy y col., 2005): el primero es debido a los gradientes electromagnéticos dentro del escáner y el otro se da debido al pulso cardiaco. Se usó la herramienta FMRIB (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/eeglab/fmribplugin/>) de EEGLAB (<https://sccn.ucsd.edu/eeglab/index.php>) con el fin de eliminar los artefactos de los datos de EEG adquiridos dentro del escáner (Niazy y col., 2005; Iannetti y col., 2005; Delorme y Makeig, 2004). A continuación se describe en detalle cuáles artefactos se removieron con dicha herramienta (FMRIB).

El primer artefacto es consecuencia de la generación de corrientes dinámicas de inducción, debido a los cambios en el gradiente de campo magnético dentro del resonador, durante la adquisición de los datos de fMRI. Implementamos el método de sustracción de artefactos promedio (Allen y col., 1998; Allen, Josephs y Turner, 2000)

mediante el complemento FASTR (Niazy y col., 1999) de EEGLAB, con el fin de eliminar el primer artefacto mencionado. Debido a que se conoce la frecuencia con la que el artefacto del escáner corrompe la señal y debido a que es un artefacto sistemático, FASTR estima el artefacto mediante el promedio de la señal en los primeros segmentos, que posteriormente se resta en el resto de la señal para eliminarse.

El segundo artefacto es causado por el balistocardiograma (BCG) en presencia de un campo magnético, es decir, que suceden micro-desplazamientos de los electrodos debido al flujo pulsátil a través de los vasos sanguíneos sobre el cuero cabelludo y esto genera corrientes inducidas. La identificación previa de QRS y latidos cardíacos se realizó conforme a los métodos estandarizados (Christov, 2004). La limpieza del BCG se realizó a través de análisis de componentes principales (PCA) de los datos de EEG (Niazy y col., 2005).

Después de eliminar estos artefactos, se aplicó un filtro pasa-bajas *Butterworth* de cuarto orden, con una frecuencia de corte en 40 Hz. Se redujo la frecuencia de muestreo del EEG filtrado a una frecuencia de 250 Hz. Finalmente, se re-referenció todo el registro a la mediana sobre todos los canales libres de artefactos con el objetivo de minimizar las deformaciones de la red funcional (Rios y col., 2019). Como paso final, se filtraron los registros de EEG en las bandas de frecuencia estándar:

- Banda Ancha ( $\Omega$ ) = 0.5 Hz - 25 Hz.
- Delta ( $\delta$ ) = 0.5 Hz - 3.5 Hz.
- Teta ( $\theta$ ) = 3.5 Hz - 7.5 Hz.
- Alpha ( $\alpha$ ) = 7.5 Hz - 12.5 Hz.
- Beta lenta ( $\beta_{slow}$ ) = 12.5 Hz - 18 Hz.
- Beta rápida ( $\beta_{fast}$ ) = 18 Hz - 25 Hz.
- Gama ( $\gamma$ ) = 25 Hz - 40 Hz. (gama no se tomó en cuenta en banda ancha para evitar contaminación de muscular en frecuencias rápidas).

### 3.4. Predictor de la señal BOLD basado en EEG

La estrategia del análisis numérico se basó en hallazgos previos en datos de EEG, donde se reportó y se discutió la interpretación del patrón de correlación estacionario o SCP (Müller y col., 2014; Olgún-Rodríguez y col., 2018). El SCP corresponde a la manifestación de una estructura de la dinámica estacionaria embebida en una dinámica no-estacionaria, es decir, las relaciones de sincronización temporal en la red funcional permanece casi inalterables en el sentido topológico, incluso cuando existen cambios abruptos en la morfología y las propiedades espectrales de la actividad entre diferentes áreas medidas con EEG. El predictor se basa en calcular la cercanía de las fluctuaciones de la red funcional respecto al SCP. Por lo tanto, estimamos el patrón de correlación estacionario, a partir de las señales de EEG preprocesadas (Müller y col., 2014; Olgún-Rodríguez y col., 2018). Primero, calculamos la matriz de correlación cruzada con retraso cero como función del tiempo, mediante una ventana barrida sin superposición. Tal matriz de correlación cruzada de retraso cero representa una red funcional dependiente del tiempo y se estima mediante la siguiente fórmula:

$$C_{xy}(n) = \frac{1}{T} \sum_{t=(n-1)T+1}^{nT} \bar{X}_t \cdot \bar{Y}_t, \quad (3.1)$$

con  $(n = 1, \dots, N_{vol})$ .  $\bar{X}_t$  y  $\bar{Y}_t$  denotan las series de tiempo de cualesquiera dos canales del EEG. Cada serie de tiempo fue normalizada ( $\mu = 0$  y  $\sigma = 1$ ) de forma independiente. El tamaño de cada ventana fue de 1980 ms, es decir,  $T = 495$  puntos del registro EEG, donde cada una corresponde al tiempo de adquisición de un volumen en fMRI. La  $n$ -ésima ventana corresponden al  $n$ -ésimo volumen de adquisición de la secuencia BOLD-fMRI. El número total de canales del EEG corresponde a  $N_{ch}$ . Cabe señalar que se toma la correlación con retraso cero debido a que el retraso de la señal entre pares de neuronas tomadas de forma aleatoria es del orden de milisegundos.

La matriz de correlación promedio estima el SCP, para obtenerlo seguimos el procedimiento utilizado por Muller et al. (Müller y col., 2014). La siguiente ecuación corresponde al cálculo del SCP:

$$SCP_{xy} = \frac{1}{N_{vol}} \sum_{n=1}^{N_{vol}} C_{xy}^n, \quad (3.2)$$

el SCP es una matriz cuadrada de dimensión  $N_{ch}$ , real y simétrica respecto a la diagonal principal. Una vez obtenido el SCP, estimamos las fluctuaciones al SCP por medio de la similitud entre el SCP y cada matriz de correlación correspondiente a un volumen del registro del fMRI. Se define la similitud entre los elementos triangulares superiores de las matrices  $A$  y  $B$  (cuadradas y del mismo tamaño), a partir de la correlación de Pearson mediante la siguiente ecuación:

$$sim(A, B) = \frac{2}{N_{ch}(N_{ch} - 1)} \sum_{y>x} \tilde{A}_{xy} \cdot \tilde{B}_{xy}, \quad (3.3)$$

donde la tilde representa la normalización de los elementos de cada matriz independientemente ( $\mu = 0$  y  $\sigma = 1$ ). La medida de similitud tiene valores de cero cuando no hay similitud y 1,-1 cuando hay máxima similitud. Debido a la normalización de cada matriz, la medida de similitud usada no es sensible a la magnitud de los elementos matriciales y particularmente cuantifica la semejanza topológica entre dos matrices.

Finalmente, para generar el predictor de la señal BOLD basado en EEG, se estimó la similitud a lo largo del tiempo (ts) entre la matriz de correlación  $C_{xy}(n)$  (ver ec. 3.1) y la matriz SCP (ver ec. 3.2). La siguiente ecuación corresponde a su expresión matemática:

$$ts(n) = sim(C(n), SCP) \quad (3.4)$$

Este predictor tiene valores cercanos a uno cuando la similitud al SCP es pequeña y muestra valores cercanos a 0 donde las desviaciones al SCP son grandes.

### 3.5. Relación entre $ts(n)$ y BOLD

#### 3.5.1. Modelo lineal general (GLM)

Para evaluar si las fluctuaciones alrededor del SCP (es decir, la medida de similitud temporal  $ts(n)$ ) tienen una relación con las fluctuaciones espontáneas de la señal BOLD, decidimos usar el Modelo Lineal General o GLM por sus siglas en inglés. En términos generales el GLM es una herramienta matemática que explica una variable respuesta a través de una combinación lineal de variables explicatorias. A continuación se detalla el uso del GLM en este contexto.

Sea  $\vec{y} = (y_1, \dots, y_N)$  lo que se denomina como variable respuesta (que en este caso es un vector que representa la señal BOLD de algún vóxel),  $\vec{y}$  puede ser expresada como una combinación lineal de  $p$  variables (vectores) explicatorias linealmente independientes  $(X_{i1}, X_{i2}, \dots, X_{ip})$ , más un vector de error  $\vec{e} = (e_1, \dots, e_N)$ . Los  $p$  vectores de dimensión  $N$  están representados como vectores columna en la matriz de diseño  $\mathbf{X}$  (de dimensión  $N \times p$ ), tal que  $\mathbf{X} = X_{ij}$ , con  $i = 1, \dots, N$  y  $j = 1, \dots, p$ . El problema radica en encontrar el mejor estimador  $\vec{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)$  que cumpla con la siguiente ecuación:

$$\vec{y} = \mathbf{X}\vec{\beta} + \vec{e} \quad (3.5)$$

Si se satisface el teorema de Gauss-Markov (Penny y col., 2011), se puede demostrar que se puede estimar el vector  $\vec{\beta}$  y representa el mejor estimador insesgado para  $\vec{y}$ . Usualmente, se usa la minimización de la norma del vector de error  $\vec{e}$ , también llamada residuo. Cuando se minimiza el residuo se puede encontrar el vector  $\vec{\beta}$ , es decir, la minimización de la función de error cuadrático medio dada por la distancia euclidiana entre el vector  $\vec{y}$  y el vector  $\vec{y}' = \mathbf{X}\vec{\beta}$ . Mediante argumentos geométricos se puede explicar intuitivamente como obtener el vector  $\vec{\beta}$ . Observemos que la matriz de diseño  $\mathbf{X}$  expande un hiperplano, tal que  $\mathbf{X}$  aplicada sobre  $\vec{\beta}$  genera un vector  $\vec{y}' \in \mathbb{R}^N$ , entonces el vector  $\vec{e}$  es un vector perpendicular a  $\vec{y}'$  y su norma representa la distancia entre  $\vec{y}$  y  $\vec{y}'$  ( $\vec{e} = \vec{y} - \vec{y}'$ ). Dicho lo anterior se deduce que el vector  $\vec{\beta}$  está dado por la siguiente expresión:

$$\vec{\beta} = (\mathbf{M}\mathbf{X}^T) \cdot \vec{y}, \quad (3.6)$$

donde  $\mathbf{M} = (\mathbf{X}^T\mathbf{X})^{-1}$  de dimensión  $p \times p$ . En el caso de los datos de fMRI usados en esta tesis, la matriz de diseño  $\mathbf{X}$  tiene dimensión  $460 \times 28$  ( $N = N_{vol}$  y  $p = 28$ ). Las 28 variables explicatorias se componen por  $ts$  (que es el predictor de interés de  $\vec{y}$ , ver ec. 3.4) y 27 co-predictores (descritos al final de esta sección). Finalmente, supongamos que  $\beta_k$  es la componente de  $\vec{\beta}$  asociada a nuestro predictor  $ts(n)$ . Para conocer el efecto del predictor en la señal del vóxel se proyecta el vector  $\vec{\beta}$  con un vector de contraste  $\vec{c} = (c_1, \dots, c_k, \dots, c_p)$  de dimensión  $p$ . El vector de contraste tiene ceros en todos sus componentes excepto en la  $k$ -ésima componente, es decir,  $c_k = 1$  o  $c_k = -1$  (que es la componente correspondiente el predictor  $ts(n)$ ). Si el signo de  $c_k$  es positivo, se denomina contraste positivo, y si es -1 se considera contraste negativo. Finalmente, se transforma la componente  $\beta_k$  a un estadístico  $t$  - *student*, por medio de la siguiente expresión:

$$t = \sqrt{\frac{\vec{c} \cdot \vec{\beta}}{\text{Var}(\vec{e})\vec{c}^T \mathbf{M} \vec{c}}} \quad (3.7)$$

Este procedimiento se lleva a cabo independientemente para cada voxel. Cada voxel tiene una ubicación espacial que ahora es representada los parámetros estadísticos obtenidos mediante el GLM. Los mapas estadísticos son representados por un mapa de color sobre un molde del cerebro con el objetivo de representar los parámetros estadísticos significativos como una imagen tridimensional.

La implementación del análisis se realizó por medio de FILM de FSL con corrección de autocorrelación local (Woolrich y col., 2001). La matriz de diseño del GLM fue conformada por el predictor de EEG y 27 co-predictores enumerados a continuación: la derivada temporal discreta (primera derivada) del predictor del EEG, los 6 parámetros de movimiento (3 variables de traslación y 3 de rotación, obtenidos mediante MCFLIRT), los cuadrados de los 6 parámetros de movimiento, las derivadas temporales discretas de los 6 parámetros de movimiento y los cuadrados de las 6 derivadas temporales. Finalmente, se añadieron 2 co-predictores más: la señal promedio de la sustancia blanca (WM) y el líquido cefalorraquídeo (LCR); con el objetivo de separar las posibles activaciones espurias (Friston y col., 1996). Debido a que existe un retraso temporal entre la medición de la señal BOLD y la medición de la señal electroencefalográfica, el predictor  $ts(n)$  y la derivada del predictor fueron convolucionados con la función de respuesta hemodinámica (HRF), la cual se modeló mediante una variante de la función gamma doble.

El análisis de grupo se realizó mediante un GLM sobre los mapas estadísticos individuales. Se aplicó el análisis y se corrigió para múltiples comparaciones utilizando el algoritmo de *randomize* provisto en FSL, una herramienta de inferencia estadística no paramétrica basada en permutaciones (Beckmann, Jenkinson y Smith, 2003; Woolrich, 2008; Woolrich y col., 2004). El número de permutaciones para las pruebas estadísticas fue de 5000, con un umbral de  $Z \geq 3.1$  ( $P_{valor}=0.001$ ) y una corrección de *cluster* con un umbral de significancia de  $P \leq 0.05$ .

### 3.5.2. Análisis de Componentes Independientes (ICA)

En estudios de fMRI en estado de reposos es muy común estimar las redes en estado de reposo (RSN) de las señales BOLD mediante un análisis de componentes independientes espaciales (ICA). Los resultados obtenidos por el predictor  $ts(n)$  conjuntan las fluctuaciones funcionales medidas en EEG para obtener mapas de "activación" en registros de fMRI, tal método no es convencional, este trabajo es el primer trabajo con este enfoque (a sabiendas del autor). Debido a lo anterior, también implementamos ICA con el objetivo de comparar los mapas estadísticos obtenidos en GLM por  $ts(n)$  (ver sec. 4.5) con los obtenidos por ICA.

ICA es un análisis que pretende separar un conjunto de datos en grupos estadísticamente independientes, llamados componentes. Los componentes pueden representar espacio o tiempo. En el caso de la señal BOLD, se usa ICA para separar la señal de todos los vóxeles (espacio) en componentes espaciales que corresponde a mapas estadísticos y pesos temporales (tiempo) que indican la contribución de cada mapa estadístico a lo largo del registro. Sea  $\mathbf{X}$  una matriz rectangular de dimensión  $m \times n$ , donde la señal de los  $m$  vóxeles de duración  $n$ , corresponde a cada renglón de la matriz  $\mathbf{X}$ , el problema es ilustrado por la siguiente expresión:

$$\mathbf{X} = \mathbf{AS} \quad (3.8)$$

donde cada renglón de la matriz  $S$  (de dimensión  $q \times m$ ) corresponde a los  $q$  componentes espaciales. Cada renglón de la matriz  $A$  (de dimensión  $n \times q$ ) corresponde a los  $n$  pesos temporales de los  $q$  componentes espaciales de  $S$ . En este trabajo implementamos el ICA probabilístico (Beckmann y Smith, 2004) a través del *software* MELODIC (descomposición lineal exploratoria multivariante en componentes independientes) versión 3.15, que es parte de FSL.

Para el preprocesamiento de datos de fMRI usamos únicamente los vóxeles correspondientes a materia gris. Se normalizaron las series de tiempo de los vóxeles (promedio cero y varianza uno). Se aplicó una transformación lineal a los datos originales con el objetivo de que la matriz de covarianza entre los datos siguiera una distribución de ruido blanco, a este paso de le llama blanqueamiento de la señal y es realizado para cada vóxel de los datos de fMRI preprocesados. Finalmente, se proyectó la matriz de datos a un subespacio de 25 dimensiones por medio del análisis de componentes principales o PCA. Se probaron diferentes números de componentes principales para obtener el mejor ajuste para las RSN conocidas. Probamos con 10, 15, 20, 25, 30 y no-predeterminado. Mediante inspección visual, concluimos que 25 redes expresan mejor las redes usualmente reportadas (Smith y col., 2009; Damoiseaux y col., 2006). Mediante la optimización de distribuciones de fuentes espaciales no gaussianas a través de la iteración de punto fijo (Hyvarinen, 1999), el algoritmo de ICA devuelve 2 conjuntos de vectores que en composición multi-lineal, describen la variación de la señal en el dominio temporal (pesos temporales) y en el dominio espacial (mapas espaciales correspondientes a vóxeles específicos). Cada elemento de la matriz de mapas espaciales resultantes se divide por la desviación estándar del ruido residual para generar estadísticos  $z$ , que conforman un mapa espacial de parámetros estadísticos (Beckmann y Smith, 2004; Beckmann y Smith, 2005). Los mapas obtenidos por medio de ICA fueron desplegados con un umbral de  $Z \geq 3.1$  ( $P \leq 0.001$ ) para que estuvieran en concordancia con los mapas obtenidos mediante el GLM.

### 3.6. Comparación entre mapas estadísticos obtenidos mediante GLM e ICA

Un esquema experimental en fMRI tiene por objetivo medir qué vóxeles en el cerebro cambian su estado basal en una tarea. Es decir, tenemos dos clases de vóxeles, los que se activan y los que no se activan debido a la tarea, el conjunto de vóxeles activados conforma un mapa de activación. Para asignar si un vóxel se activa o no se debe usar un modelo de clasificación. Este tipo de cuestiones entran en la categoría de "problemas de clasificación binaria". En nuestro caso estamos usando  $ts(n)$  (ver ec. 3.4) para asignar la clase activación/no activación a cada vóxel de los registros de fMRI. Si previamente se ha clasificado cada vóxel, se puede cuantificar que tan bueno ha sido el modelo de clasificación propuesto (que en nuestro caso es el  $ts$  mediante el GLM) en comparación con el estándar de oro. El estándar de oro es un método que nos permita asignar la etiqueta de una clase a cada vóxel suponiendo que no existe equivocación en la clasificación. En nuestro caso hemos usado ICA como el estándar de oro.

Para cuantificar el desempeño de nuestro modelo ( $ts(n)$  basado en mediciones de EEG) en la estimación de mapas estadísticos, comparamos nuestros mapas de activación con los mapas (RSN's) obtenidos mediante ICA. En nuestro caso suponemos como verdadera etiqueta la clasificación estimada por el ICA. Posteriormente, comparamos los vóxeles clasificados por nuestro modelo e ICA, y calculamos los siguientes cuantificadores estadísticos: verdaderos positivos (ver ec. 3.9), falsos positivos (ver ec. 3.11), verdaderos negativos ec. 3.10) y falsos negativos ec. 3.12). Los cuantificadores antes definidos conforman la matriz de confusión estadística, que sirve para calcular otros cuantificadores de desempeño del modelo de clasificación (Glas y col., 2003; Chicco, Starovoitov y Jurman, 2021).

En el contexto del problema de vóxeles activados/no activados por medio del GLM e ICA, podemos definir  $I$  y  $G$  como los conjuntos de vóxeles activados por ICA y el GLM respectivamente. Definimos  $I'$ ,  $G'$  como el complemento de los conjuntos  $I$ ,  $G$  (es decir, el conjunto que contiene a los vóxeles no activados) y finalmente definimos con el símbolo  $\#$  la cardinalidad de cada conjunto como el número de elementos de cada conjunto.

$$VP = \#(I \cap G) \quad (3.9)$$

$$VN = \#(I' \cap G') \quad (3.10)$$

$$FP = \#(G - VP) \quad (3.11)$$

$$FN = \#(I - VP) \quad (3.12)$$

Como cuantificadores de precisión secundarios calculamos la sensibilidad (ver ec. 3.15), especificidad (ver ec. 3.13), valor de predicción negativo (NPV) (ver ec. 3.14) y valor de predicción positivo (PPV) o precisión, también conocidos como precisión (ver ec. 3.16)).

$$Especificidad = \frac{VN}{VN + FP} \quad (3.13)$$

$$NPV = \frac{VN}{VN + FN} \quad (3.14)$$

$$Sensitividad = \frac{VP}{VP + FN} \quad (3.15)$$

$$PPV = \frac{VP}{VP + FP} \quad (3.16)$$

De los 25 componentes obtenidos por ICA, solo 12 fueron identificados como una red en estado de reposo (ver tab. 4.1 y tab. 4.2). Solo dichos mapas fueron empleados en este cálculo comparativo mediante los cuantificadores estadísticos que se puede observar posteriormente en la tabla 4.1 y 4.2. Cabe señalar que únicamente usamos vóxeles dentro en el cerebro fueron usados en la comparación de mapas de ICA y GLM. Tomamos los mapas de activación de ICA como condición positiva verdadera y los vóxeles no activados como condición negativa verdadera. Procedimos a calcular las activaciones positivas y negativas de GLM que intersecan con los mapas de ICA y lo mismo para las no-activaciones. Usamos el mismo umbral elegido como  $Z \geq 3.1$ , en ambos mapas. A partir de la matriz de confusión calculada independientemente entre cada RSN obtenida de ICA y el GLM, calculamos la razón de probabilidades de diagnóstico o DOR (ver ec. 3.17, *diagnostic odds ratio*) (Glas y col., 2003)

y el coeficiente de correlación de Matthew o MCC (ver ec. 3.18, Chicco, Starovoitov y Jurman, 2021) como cuantificadores de precisión debido a que han mostrado ser efectivos para la discriminación de clases en problemas de clasificación binaria.

$$DOR = \frac{(VP/FP)}{(FN/VN)} \quad (3.17)$$

$$MCC = \frac{(VP \cdot VN) - (FP \cdot FN)}{\sqrt{(VP + FP)(VP + FN)(VN + FP)(VN + FN)}} \quad (3.18)$$

### 3.7. Datos Sustitutos y Evaluación Estadística

A partir de los datos originales, generamos 53 mapas estadísticos obtenidos mediante un análisis de primer nivel, es decir, se estimó un GLM independiente para cada sujeto (un mapa por cada registro). Cada mapa estadístico fue calculado a partir de un predictor único, obtenido de los registros de EEG (ver sec.3.5.1). Posteriormente, todos los mapas individuales, se usaron en un GLM grupal, para generar un mapa estadístico representativo del grupo. Además del test de permutación usado en el análisis de grupo mediante el *software* FSL-FEAT, decidimos generar datos sustitutos de los predictores individuales de EEG con el objetivo de descartar la activación espuria de vóxeles como consecuencia de efectos estocásticos y/o ruido.

Generamos 3 tipos de datos sustitutos, con el objetivo aplicar 3 pruebas de hipótesis y descartar 3 efectos estocásticos particulares. Para cada prueba, generamos seis predictores sustitutos, lo que significa que cada prueba se realizaron 318 GLM individuales. Elegimos 6 datos sustitutos para mediar la precisión numérica y el esfuerzo-tiempo de cómputo. En dos pruebas (*Shuffle* y *IAAFT*) se generaron predictores sustitutos y la tercera prueba consistió en permutar los predictores ya existentes entre los diferentes pacientes. A continuación se detalla cada prueba:

**Prueba 1 (*Random Shuffle*):** De forma independiente, permutamos aleatoriamente los valores de cada predictor de EEG original, con el objetivo de probar que los mapas estadísticos obtenidos por los predictores de EEG no son resultado de fluctuaciones aleatorias de ruido blanco en el predictor. Esta prueba conserva la distribución de amplitudes de los predictores de EEG originales y permite mostrar que las activaciones obtenidas, guardan información de la estructura temporal de la respuesta BOLD. Sin embargo, no nos dice si el predictor fuera afectado por ruido correlacionado.

**Prueba 2 (*IAAFT o Iterative Amplitude Adjusted Fourier Transform*):** En diferentes fenómenos de la naturaleza se ha observado comportamientos de leyes de potencia, se ha observado que particularmente diferentes tipos de mediciones contienen ruido correlacionado. Si deseamos descartar activaciones espurias debido al espectro de potencia de la señal BOLD (ruido autocorrelacionado), es necesario generar datos sustitutos que conserven el espectro de potencias y destruyan cualquier propiedad ajena al espectro. Los datos sustitutos IAAFT (transformada de Fourier iterativa de amplitud ajustada) han sido empleados en este contexto (Schreiber y Schmitz, 1996; Schreiber y Schmitz, 2000; Lancaster y col., 2018). En nuestra investigación se generaron datos sustitutos de los predictores de EEG, conservando la distribución de amplitud y el espectro de potencia de los predictores originales, pero se aleatorizaron las fases de Fourier. De esta forma podemos descartar que la activación del predictor se debe a ruido autocorrelacionado.



Prueba 3 (Permutación de predictores): Finalmente, generamos permutaciones aleatorias entre los predictores de EEG de los pacientes. Es decir, estimamos la activación BOLD de un paciente con el predictor de EEG de otro paciente elegido al azar, evitando repeticiones.

## 4 Resultados

### 4.1. Estimación del Patrón Estacionario de EEG en registros multimodales

La estimación de los predictores  $ts(n)$  (ver ec. 3.4) puede variar dependiendo del número de electrodos tomados en cuenta para la estimación del SCP. En este trabajo de tesis se usaron 3 configuraciones diferentes que corresponden al número de electrodos usados en la estimación del SCP. Las configuraciones usadas fueron: 19 electrodos, 15 electrodos y el total de electrodos en las gorras de EEG. Con base en resultados expuestos más adelante (ver sec. 4.4), pudimos constatar que el comportamiento del predictor no cambia mucho cuando el número de electrodos varía. Por lo tanto, en esta tesis solo se muestran los resultados correspondientes a la configuración de 19 electrodos del sistema de EEG 10-20, ya que parece representar la configuración más robusta, relevante y usada en la comunidad de neurociencias. Posteriormente en este capítulo se discute el resultado antes mencionado (ver sec. 4.4).

La figura 4.2a muestra la matriz SCP del paciente  $A_{08}$  calculada a partir de la ec. 3.2 para la configuración de 19 electrodos, la barra de color corresponde al valor de correlación en una escala de -0.3 a 0.7. La matriz corresponde a la correlación entre todos los pares de electrodos, los ejes de la matriz contienen las etiquetas de cada electrodo. Los números pares de las etiquetas corresponden al hemisferio derecho y los impares al hemisferio izquierdo. Se puede observar que existe una mayor número de coeficientes positivos en las correlaciones intra-hemisféricas y anticorrelaciones entre electrodos inter-hemisféricos, también puede observar que la diagonal de la matriz se igualó a cero para mejorar la apreciación visual de los coeficientes fuera de la diagonal. Por otro lado, la topología del SCP es prácticamente igual a la del patrón (con una configuración de 15 electrodos) encontrado en 2014 y 2018 por Müller y col. y Olguín y col. respectivamente (Müller y col., 2014; Olguín-Rodríguez y col., 2018). La figura 4.2b muestra la matriz promedio grupal, es decir, que dicha matriz corresponde al promedio de los 53 SCP de cada paciente.

La figura 4.2c muestra la matriz del SCP (fig. 4.2a) en su representación como red funcional, donde las conexiones de la red corresponden a los coeficientes de correlación de la matriz SCP. Cada nodo de la red representa un electrodo del sistema 10-20 del EEG. La red figura 4.2c y 4.2d muestran redes diluidas, que corresponde al 15 % de las conexiones más importantes de acuerdo con la medida de centralidad de intermediación (*betweenness*). Para aplicar la medida de centralidad primero definimos una distancia  $d_{xy}$  entre dos señales  $X, Y$ , como el valor absoluto, del inverso multiplicativo del coeficiente de correlación de la matriz SCP, es decir: i.e.  $d_{xy} = 1/|SCP_{xy}|$ . La medida de centralidad (*betweenness*) para un nodo se define como el porcentaje de los caminos más cortos para llegar un nodo. De la misma forma, se puede definir la centralidad de una conexión como el porcentaje de caminos más cortos que contienen una determinada conexión entre pares de nodos (*edge-betweenness*). La escala de

color en la figura representa la magnitud de la correlación entre nodos que está definida en la barra de color al centro de la figura. El color del nodo corresponde solo al segmento positivo de la barra de color. El nodo más rojo en la red es homólogo al valor más rojo en la barra de color, que representa el valor de máxima centralidad de nodo.

La diferencia entre la matriz de grupo e individual se observa mayormente en las correlaciones inter-hemisféricas, entre los electrodos derechos  $C4$ ,  $P4$ ,  $F8$ ,  $O2$  y electrodos izquierdos  $Fp1$ ,  $F3$ ,  $C3$ ,  $P3$ . En la representación de red se puede observar que las correlaciones positivas tienden a ser espacialmente cercanas. Las pocas correlaciones negativas parecen ser de mayor alcance e inter-hemisféricas (ver fig. 4.2c, d). Es notable que las conexiones más importantes de acuerdo a la medida centralidad forman un círculo entre electrodos vecinos sobre la frontera de la superficie, que a su vez distan mucho de  $C_z$ , dicho comportamiento es más visible en la red grupal (ver fig. 4.2d).

## 4.2. Verificación de la calidad del SCP en registros multimodales

Como ya se discutió en la sec 3.3.2, los datos de EEG dentro del escáner son contaminados con diferentes artefactos. El control de comparación para las mediciones de EEG dentro del resonador, fueron registros fuera del resonador. Se contrastaron los datos de EEG dentro del resonador post-preprocesados y los datos de EEG fuera de resonador; se preprocesaron igual que los datos medidos dentro, exceptuando los pasos debido a los artefactos dentro del resonador. Evaluamos la influencia en la estimación del SCP debido a los artefactos dentro del escáner mediante el cálculo de la **similitud** entre matrices del SCP, dichas matrices fueron calculadas a partir de los registros de EEG fuera y dentro del escáner. La medida de similitud está dada por la ec. 3.3. La fig. 4.3 muestra la función de distribución acumulada para 3 comparaciones de similitud. La línea roja muestra los coeficientes de correlación entre pares de matrices del patrón de correlación estacionario entre todos los registros dentro del escáner ( $53 \cdot 52/2 = 1378$  valores). La línea azul muestra lo mismo que la roja, pero la comparación es entre las matrices procedentes de registros fuera del escáner ( $53 \cdot 52/2 = 1378$  valores). Por último, la línea negra es la comparación entre las matrices dentro del resonador versus las matrices fuera ( $53^2 = 2809$  valores). Cada punto de la línea negra es la comparación de la matriz dentro y fuera del mismo paciente (53 valores).

Las curvas de las distribuciones acumuladas para la comparación de las matrices calculadas a partir de los registros de EEG fuera del escáner, tiene valores sistemáticamente más grandes (curva azul) que las curvas dentro (curva roja) y dentro-fuera del escáner (curva negra). Aun así, en general, los valores de similitud son grandes (solo el 10 % tiene un coeficiente de correlación menor a 0.5). Por tanto, rechazamos con la hipótesis nula de similitud cero.

Además de contrastar los registros usados en esta tesis, también contrastamos nuestros resultados con resultados previamente expuestos por Müller y col. (Müller y col., 2014). Se encontraron grandes similitudes entre las matrices SCP provenientes de los registros dentro del escáner y los SCP del estudio previo (ver fig. 4.4). La fig. 4.4 muestra los valores de similitud (correlación de Pearson) entre matrices SCP calculadas a partir de registros en diferentes grupos-condiciones. De acuerdo a esta figura

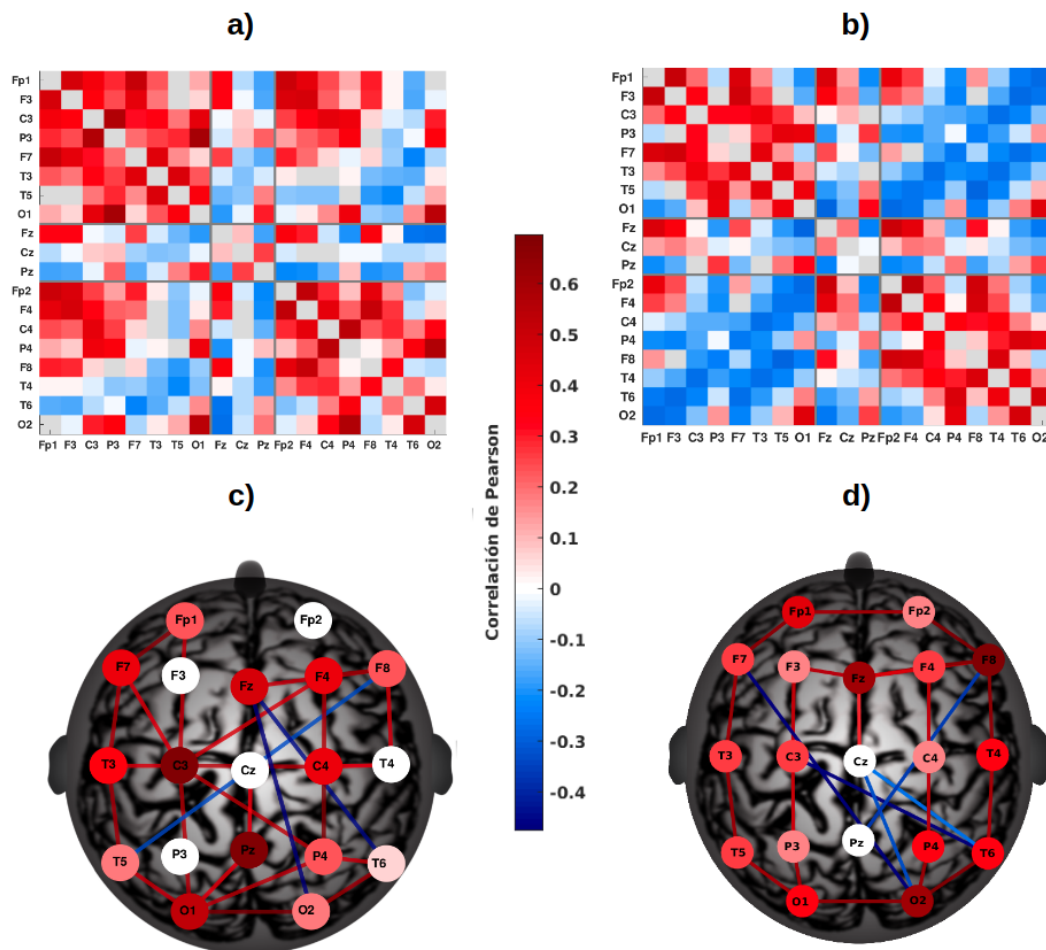


FIGURA 4.2: Patrón de Correlación estacionario para banda ancha de EEG. El panel superior (a y b) muestra matrices de correlación. El panel a) corresponde al SCP del paciente  $A_{08}$ , y el panel b) muestra el promedio de los 53 SCP de cada paciente. Los paneles inferiores (c y d) representan las mismas matrices del panel superior, pero en una representación de red funcional. Cada coeficiente de las matrices superiores (a, b) se representa en los paneles inferiores a través de una conexión entre pares de nodos. Las redes han sido diluidas tomando el 15% de los elementos con mayor (*edge-betweenness*). La figura c) corresponde a la red del paciente  $A_{08}$  y el panel d) a la red promedio grupal. La figura muestra la gran estabilidad de la estructura y topología del SCP.

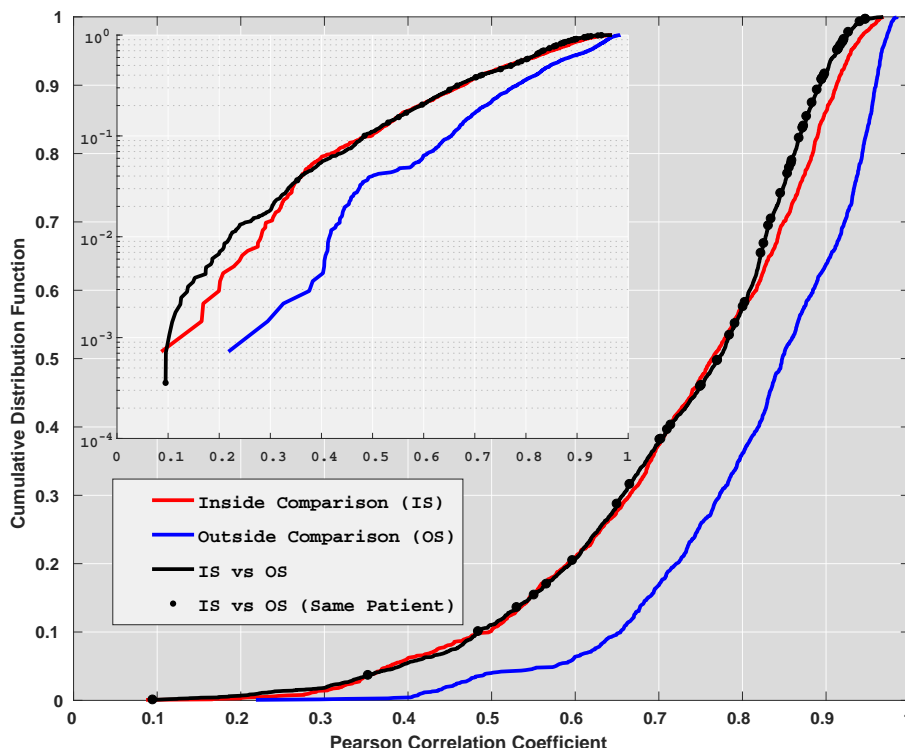


FIGURA 4.3: **Influencia en la estimación del SCP por artefactos dentro del escáner.** La figura muestra la función distribución acumulada para el cálculo de la similitud entre pares de matrices SCP de registros EEG dentro y fuera del resonador. Los ejes son mostrados en escala lineal y la ampliación de una sección de la figura (*inset*) se muestra en escala logarítmica. Esta comparación se realizó con la configuración de 19 electrodos. Podemos concluir que la estimación del SCP no se encontró afectada por los artefactos dentro del resonador.

podemos observar mayor similitud en el grupo Sz, sin embargo, la mediana de cada distribución está por encima de 0.7 de similitud (correlación). Finalmente, podemos concluir que el SCP fue claramente identificado en los registros empleados en este trabajo, a pesar de los artefactos remanentes del escáner y las variaciones entre los SCP de los registros dentro y fuera del escáner; ya que los valores de similitud entre los SCP obtenidos a partir de dichos registros son bastante similares. Sin embargo, se observan pequeñas diferencias que podrían estar causados por las diferencias fisiológicas y/o patológicas de los diferentes pacientes.

### 4.3. Predictor de actividad BOLD basado en fluctuaciones al rededor del SCP en EEG

En este trabajo de tesis proponemos usar las desviaciones a la red SCP (en EEG) para construir un predictor  $ts(n)$  (ver ec. 3.4) de la actividad espontánea de las mediciones de la señal BOLD de cada vóxel. Las fluctuaciones espontáneas de la señal EEG modulan las deformaciones funcionales de la dinámica cerebral, que corresponden a fluctuaciones de conectividad. El predictor  $ts(n)$  cuantifica la similitud entre la matriz SCP (ver ec. 3.2) y cada una de las matrices de correlación cruzada (ver ec. 3.1) a lo largo del tiempo. Sin embargo, dichas fluctuaciones también podrían cuantificarse en términos de distancia o diferencia al SCP.

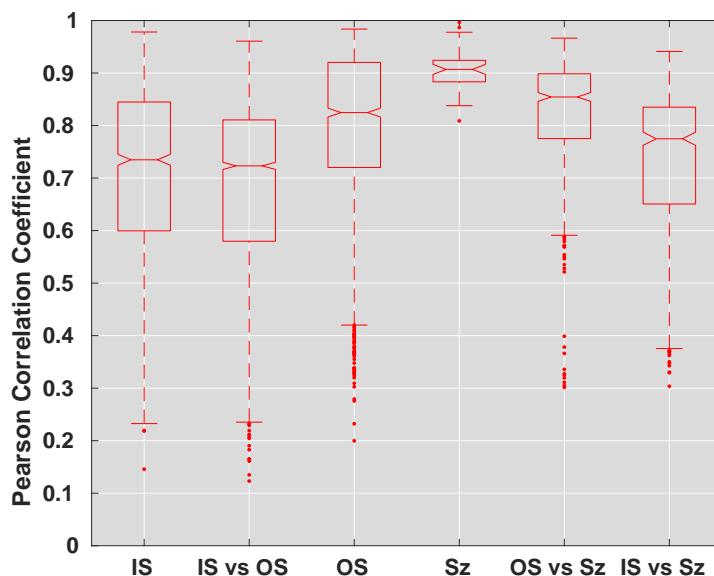


FIGURA 4.4: **Diagramas de caja de valores de similitud entre SCP de diferentes grupos.** La figura muestra los valores de similitud (correlación de Pearson) entre matrices SCP calculadas a partir de registros en diferentes grupos-condiciones. Los diagramas 1 a 3 de izquierda a derecha (IS, IS vs. OS y OS) muestran los diagramas de caja de los valores de similitud entre matrices SCP para los registros de los 53 pacientes de epilepsia en diferentes modalidades. El primer diagrama (IS,  $53 \cdot 52/2 = 1378$  valores) muestra la comparación intra-grupo entre todas las matrices de los 53 registros dentro del escáner. El segundo diagrama (IS vs. OS,  $53^2 = 2809$  valores) corresponde a la distribución de la comparación entre las matrices estimadas a partir de los registros dentro versus fuera del resonador. El tercer diagrama (OS,  $53 \cdot 52/2 = 1378$  valores) solo muestra la comparación de similitud entre las matrices calculadas a partir de los registros fuera del resonador. El cuarto diagrama (Sz,  $10 \cdot 9/2 = 45$  valores) corresponde a la distribución de los coeficientes de similitud entre matrices SCP obtenidas de 10 registros de pacientes con epilepsia previamente estudiados por Müller y col. (Müller y col., 2014). Los diagramas cinco y seis muestran las comparaciones entre las matrices usadas en OS (diagrama 3) vs. Sz (diagrama 4) e IS (diagrama 1) vs. Sz (diagrama 4) respectivamente ( $10 \cdot 53 = 530$  valores para cada diagrama). El mediano de todos los diagramas está por encima de 0.7, de lo cual concluimos que no existen variaciones grandes entre el SCP de los diferentes grupos y modalidades de registro.

El panel superior de la fig. 4.5 muestra los elementos de la matriz de correlación cruzada (ver ec. (3.1)) del paciente  $A_{08}$  a lo largo del tiempo. Las 460 columnas corresponden al (que corresponde a cada volumen de adquisición del registro de fMRI) y cada columna contiene 171 coeficientes de correlación de Pearson que corresponden a las interrelaciones de la señal de EEG entre todos los pares de electrodos en un tiempo particular. La figura muestra la estabilidad de las correlaciones a lo largo del tiempo.

El predictor basado en EEG está dado por la ec. 3.4. El panel medio-central de la

fig. 4.5 muestra el predictor  $ts(n)$  para el paciente  $A_{08}$  a lo largo del tiempo. Debido a que el predictor cuantifica la similitud al SCP, podemos concluir que valores cercanos a 1.0 indican gran similitud con el SCP y, por el contrario, valores lejanos a uno representan desviaciones al SCP. Los valores del predictor fluctúan alrededor de 0.85 y nunca por debajo de 0.55, lo que muestra que la similitud entre el SCP y la red funcional a lo largo del tiempo ( $C(n)$ ) es prolongada. El panel inferior de la fig. 4.5 muestra el predictor  $ts(n)$  del panel medio pero convolucionado con la función de respuesta hemodinámica (HRF).

Se observan pronunciadas desviaciones del predictor en los minutos 8 y 14, es decir valores cercanos a 0.5 (ver panel central e inferior de fig. 4.5), cambios que también se observan de manera menos evidente en la evolución temporal de las matrices de correlación (ver panel superior de fig. 4.5). Sin embargo, las deformaciones funcionales observadas a través del predictor (valores lejanos a 1) son pocas, en comparación a la gran estabilidad funcional de la red (manifestada en los valores cercanos a 1). Podemos concluir que las fluctuaciones de la estructura de la matriz de correlación espacial son pequeñas o dicho de otra forma, la topología de la matriz  $C(n)$  varía muy poco a lo largo del tiempo. Tal comportamiento se ilustra en el comportamiento del signo de los coeficientes de correlación (ver panel superior de fig. 4.5), los cuales permanecen casi igual a lo largo de la evolución temporal del registro.

Finalmente, se implementó un enfoque complementario a las matrices de correlación con el fin de cuantificar la estabilidad de la dinámica de conectividad funcional observada en el SCP. La estrategia de análisis fue por medio de un análisis de valores propios, que se puede observar en la figura 4.6. La figura muestra la evolución temporal de los 19 valores propios normalizados respecto a los 19 valores propios de la matriz SCP, obtenidos mediante la siguiente ecuación:

$$\lambda_i^{normalizada} = \left| \frac{\lambda_i - \lambda_i^{SCP}}{\lambda_i^{SCP}} \right| \quad (4.1)$$

Los valores propios más grandes de la matriz de correlación temporal suman una varianza explicada correspondiente al 94 % (en promedio). Esta aproximación se puede ligar a las interpretaciones dadas por el análisis de componentes principales donde los valores más grandes corresponden al comportamiento global de la dinámica (Plerou y col., 1999; Plerou y col., 2002). En la figura 4.6 se observa que los componentes más grandes casi no desvían del valor promedio, lo que se manifiesta por una franja negra en la parte superior de la gráfica de color. Tales observaciones indican una dinámica muy estable en las correlaciones a lo largo del tiempo, lo que corresponde a la posibilidad de encontrar estructuras de correlación que obedecen a una dinámica estacionaria. Particularmente creemos que este comportamiento corresponde a la existencia del SCP. Los valores propios más pequeños solo suman el 6 % de la varianza explicada, pero son los que muestran mayor variación en su dinámica, estos valores propios pueden representar las desviaciones particulares de la dinámica estacionaria representada por el SCP (Plerou y col., 1999; Plerou y col., 2002).

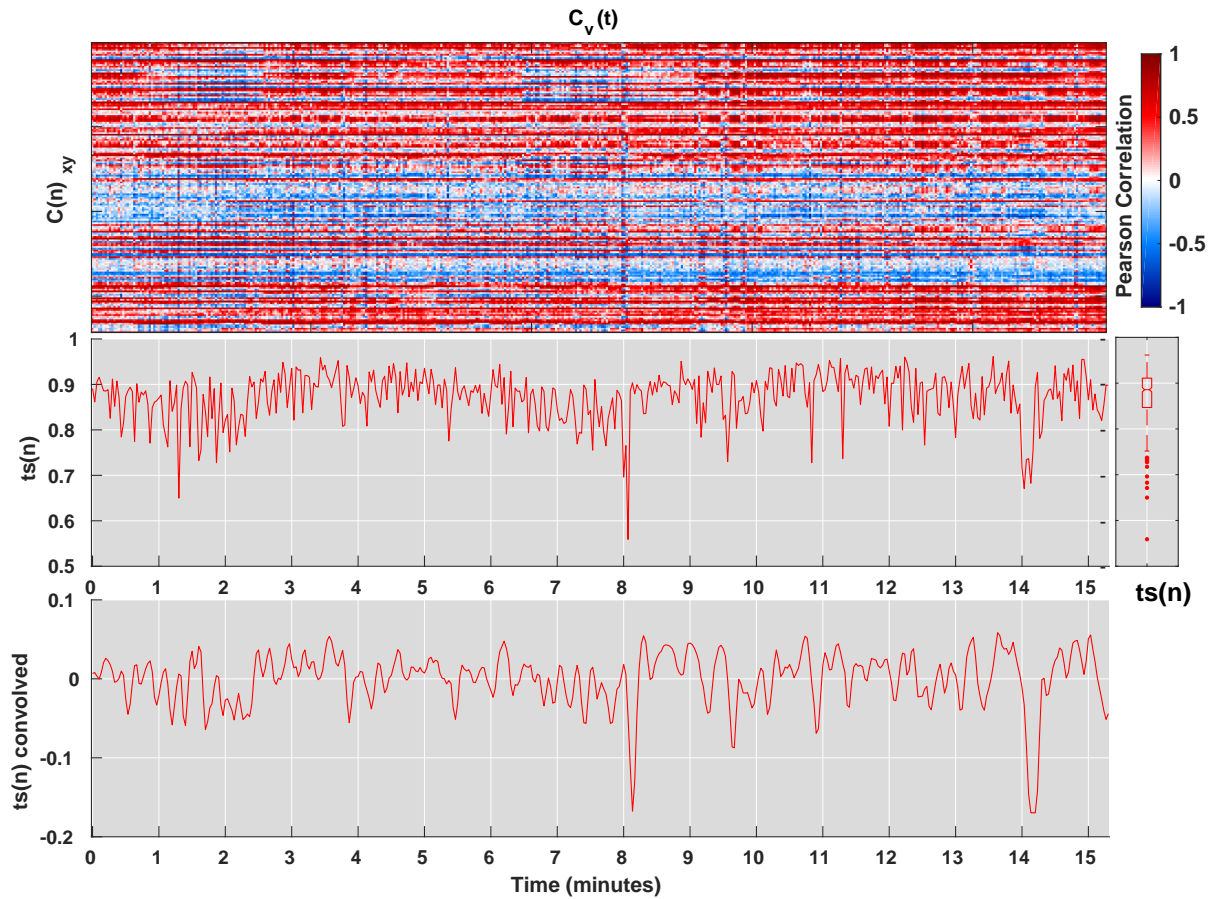
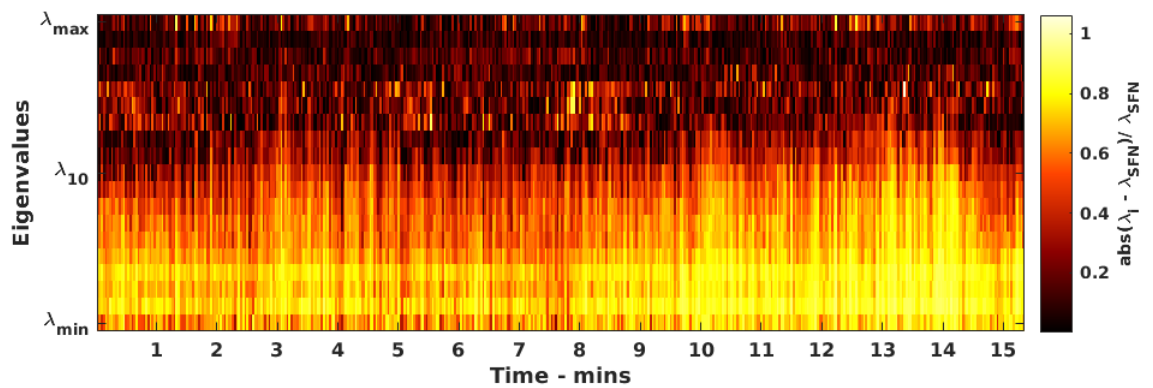


FIGURA 4.5: Evolución temporal de la matriz de correlación y el predictor para el registro del paciente  $A_{08}$ . El panel superior muestra la evolución temporal de la matriz de correlación de forma vectorizada ( $C_{xy}(n)$ ) del paciente  $A_{08}$ . El eje horizontal corresponde los 460 segmentos temporales usados en los registros de EEG, que a su vez indican la adquisición de los volúmenes de los datos de fMRI. La barra de color indican la magnitud de cada coeficiente de correlación. El panel medio corresponde al predictor  $ts(n)$  del paciente  $A_{08}$  definido por la ecuación 3.4. El panel inferior corresponde a la curva del panel medio convolucionado con la función de respuesta hemodinámica (HRF). Este cálculo nos permite notar que las variaciones de la dinámica funcional son más evidentes en el predictor  $ts(n)$ , que en la matriz de correlación  $C(n)_{xy}$ .





**FIGURA 4.6: Evolución temporal de valores propios normalizados respecto a valores propios de la matriz SCP** La figura muestra el porcentaje de desviación de los valores propios normalizados respecto a los valores propios de la matriz SCP, a lo largo del tiempo. La barra de color corresponde a la desviación porcentual siendo 0=negro y 1=amarillo. La figura nos permite observar la existencia de valores propios constantes y de gran magnitud, por lo cual podemos concluir que existe una dinámica colectiva muy robusta a lo largo del tiempo, lo que se manifiesta en una estructura estacionaria de correlación, es decir el SCP.

#### 4.4. Variaciones del predictor para diferentes configuraciones de electrodos

La resolución espacial del EEG puede cambiar con el número de sensores (electrodos) que se usan (Ferree, Clay y Tucker, 2001), sin embargo, si la cantidad de sensores usados es grande, puede haber redundancia en la información captada por cada sensor. Consecuentemente, podemos concluir que existe un número óptimo de electrodos que registra la dinámica cerebral sin redundancia. Este punto es importante porque no sabemos si la estimación del SCP y por lo mismo las variaciones a su alrededor, cambian dependiendo del número de sensores usados en los registros. En este trabajo de tesis probamos tres configuraciones de electrodos con el objetivo de medir el efecto en la estimación del predictor cuando se usan los 15 electrodos (Müller y col., 2014; Olguín-Rodríguez y col., 2018), 19 electrodos popularmente usados del sistema 10-20 y todos los electrodos usados en cada registro. A continuación se muestran las configuraciones:

- Configuración 1: Los 19 electrodos del sistema 10-20, es la configuración más usada y aceptada en la comunidad, por lo cual se tomó en cuenta en este trabajo de tesis.
- Configuración 2: Con el objetivo de excluir la influencia de artefactos debido por movimientos de ojos y cabeza, restringimos el análisis a los 15 electrodos del sistema 10-20, donde se excluyeron los electrodos  $Fp_1$ ,  $Fp_2$ ,  $O_1$  y  $O_2$ . Esta configuración se mantuvo para comparar nuestros resultados con los resultados previamente expuestos en (Müller y col., 2014; Olguín-Rodríguez y col., 2018).
- Configuración 3: Debido a la posibilidad de mejorar las activaciones del predictor en datos fMRI, se calculó el predictor usando los 255 electrodos del gorro

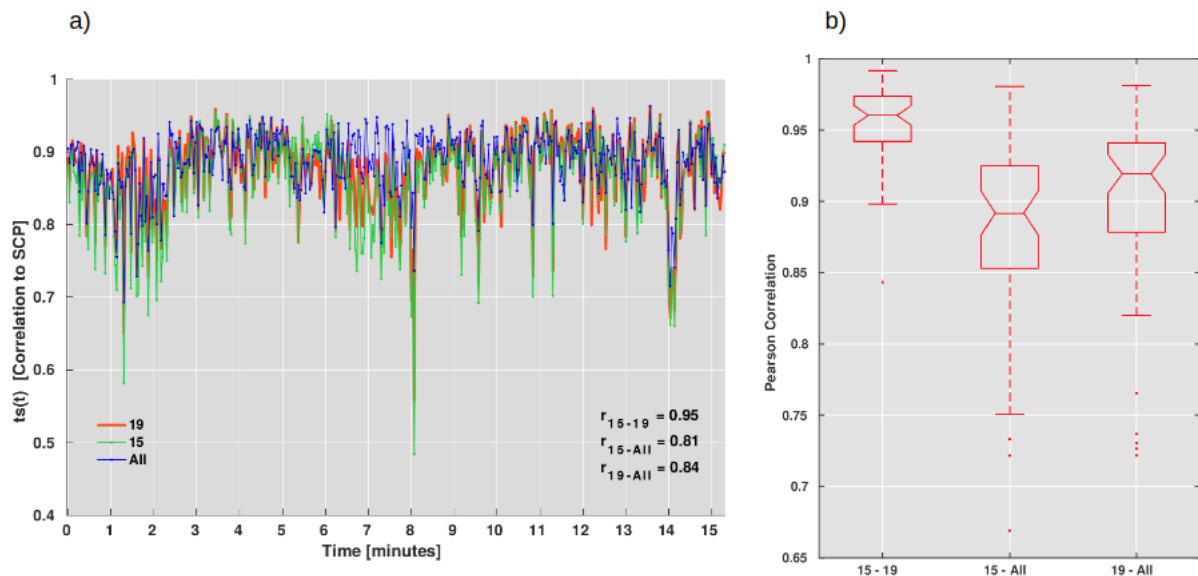


FIGURA 4.7: **Evolución temporal del predictor  $ts(n)$  para diferentes configuraciones de EEG.** La figura a) muestra la evolución temporal del predictor  $ts(n)$  estimado en tres configuraciones de EEG (15,19 y 255(All) electrodos). La figura b) muestra los coeficientes de la correlación de Pearson entre para los predictores de todos los pacientes entre las tres configuraciones. Es decir, la similitud entre el predictor de un mismo paciente entre las tres configuraciones de EEG: 15 electrodos vs. 19 electrodos, 15 electrodos vs. All electrodos, and 19 electrodos vs. All electrodos. Podemos concluir que no existen diferencias sustanciales en el comportamiento del  $ts(n)$  como función de la configuración de electrodos usados.

geodésico de los registros de EEG. No se pudo usar el electrodo  $C_z$ , ya que se utilizó como referencia de registro.

La fig. 4.7a muestra el predictor  $ts(n)$  del paciente  $A_{08}$  en las 3 configuraciones de electrodos. Los valores de correlación entre las distintas configuraciones fueron  $r_{(15,19)} = 0.95$ ,  $r_{(15,255)} = 0.81$  y  $r_{(19,255)} = 0.85$ . El comportamiento dinámico es prácticamente el mismo en las tres configuraciones. La curva correspondiente a la configuración de 15 electrodos (curva verde) parece tener las fluctuaciones más grandes, pero las 3 curvas parecen seguir el mismo comportamiento cualitativo. El análisis antes expuesto se realizó para todos los pacientes. La correlación de Pearson entre los predictores de EEG de estas tres configuraciones de electrodos fue generalmente muy alta, ver fig. 4.7a. Podemos suponer que dado que los sensores de EEG están densamente empaquetados en la configuración 3, entonces la información captada entre sensores vecinos es redundante. Finalmente, restringimos la presentación de nuestros resultados a la configuración de 19 electrodos utilizados en el sistema internacional 10/20.

## 4.5. Análisis basado en el Modelo Lineal General

### 4.5.1. Mapas de Activación en fMRI - Individual y Grupal

En la figura 4.8 se muestran los mapas estadísticos del análisis GLM e ICA del paciente  $A_{08}$ . Los vóxeles de activación rojos se deben al GLM basado en el predictor de EEG en banda ancha ( $\Omega$ ). Los vóxeles azules corresponden al componente asociado con el DMN para el mismo paciente. Cada color en los vóxeles corresponde a una puntuación de la estadística Z. Se utilizó el mismo umbral no paramétrico determinado por  $Z \geq 3.1$  para la comparación de dichos mapas. Para el GLM, se usó un umbral de corrección múltiple de  $P \leq 0.05$  (Worsley, 2001). La Fig. 4.8 muestra como la activación positiva del GLM (mapa amarillo-rojo) se localiza casi por completo dentro del DMN obtenido por ICA (mapa azul).

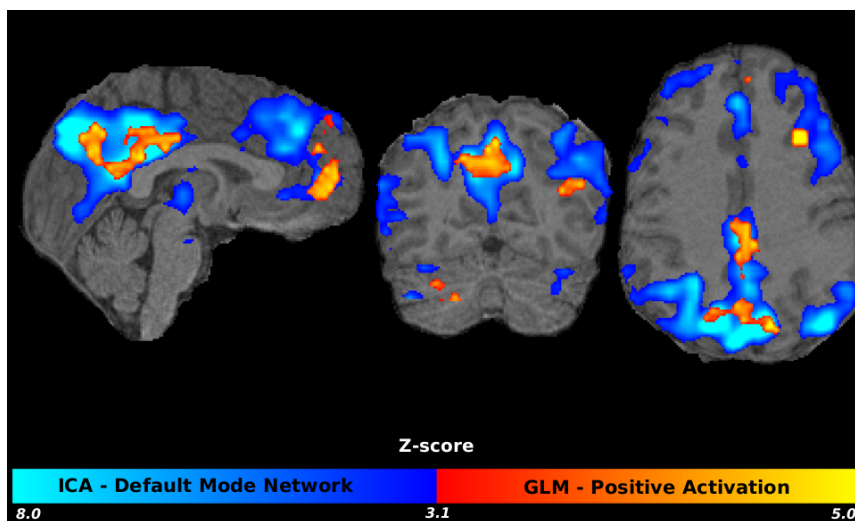


FIGURA 4.8: Mapa estadístico del paciente  $A_{08}$  obtenido mediante GLM e ICA. La figura muestra el mapa estadístico con un umbral de  $Z \geq 3.1$ . Se muestra orientación neurológica en plano sagital, coronal y axial; de izquierda a derecha. El mapa en rojo muestra el mapa obtenido mediante el GLM derivado del predictor de EEG en banda ancha. El mapa azul muestra el mapa estadístico determinado por ICA asociado al *default mode network*. Este resultado nos permite corroborar cualitativamente que existe una relación entre las desviaciones funcionales al SCP en EEG y la red en estado de reposo *default mode network* en fMRI para el paciente  $A_{08}$ .

El análisis de primer nivel (análisis individual por sujeto) fue realizado independientemente para todos los pacientes. Posteriormente, se estimó el GLM grupal con el objetivo de obtener un mapa de activación generado a partir del predictor de EEG. La fig. 4.9 muestra el mapa estadístico de todo el grupo. Utilizamos contraste positivo y negativo (ver ec. 3.7) para generar mapas de actividad en "fase" o "contrafase" con el predictor de EEG.

Usamos el atlas de etiquetado automático anatómico o AAL por sus siglas en inglés (Tzourio-Mazoyer y col., 2002) para contrastar las activaciones positivas y negativas de la figura 4.9 y asociarles áreas anatómicas específicas. Podemos observar activación positiva en las regiones del precúneo, lóbulo frontal medial, lóbulo parietal y lóbulo temporal inferior. La activación negativa incluye las regiones del lóbulo temporal e insular, así como áreas del cíngulo anterior. La lista específica de las áreas

y sus valores cuantitativos se detallan en las tablas del apéndice (ver sección A.1). De acuerdo a las áreas de activación positiva, podemos concluir que estas activaciones corresponden a la red denominada *Default Mode Network* o DMN (Raichle y col., 2001). Para las activaciones de contraste negativo, concluimos que corresponde a la red de saliencia o SN (Menon y Uddin, 2010).

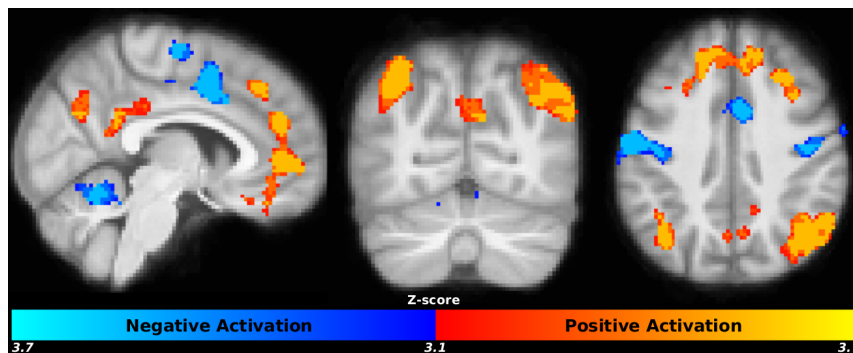


FIGURA 4.9: Mapas estadísticos de grupo derivados del predictor de EEG en banda-ancha. La activación de contraste positivo y negativo se muestran en color rojo y azul respectivamente. Los mapas fueron calculados a partir de todos los mapas de activación de primer nivel en banda ancha y umbralizados a  $Z \geq 3.1$ . Se muestra orientación neurológica, en plano sagital, coronal y axial de izquierda a derecha. Las coordenadas en el espacio MNI están dadas por:  $X=6 \mid Y=-67 \mid Z=38$ . Este resultado nos permite corroborar que existe una relación entre las desviaciones funcionales al SCP en EEG y la red en estado de reposo *default mode network* en fMRI a nivel grupal.

## 4.6. Mapas de Activación para Predictores Aleatorios

El análisis de grupo mediante el cual se estimó los mapas de activación emplea una prueba de permutación con corrección para múltiples comparaciones (ver fig. 4.9), sin embargo, fue necesario descartar que las activaciones podían deberse ruido o artefactos estocásticos. Los mapas estadísticos estimados a partir de las pruebas de datos sustitutos muestran las activaciones debido a tres efectos estocásticos (ver sec. 3.7). La figura 4.10 muestra el predictor original (curva negra) del paciente  $A_{08}$  y dos predictores sustitutos (curva roja y azul). La curva azul corresponde a la prueba 1, donde descartamos correlación aleatoria de ruido blanco (*Random Shuffle*). La curva roja corresponde a los predictores sustitutos construidos mediante IAAFT (prueba 2), donde se desechan efectos debido a ruido correlacionado.

La fig. 4.11a muestra mapas estadísticos en diferentes colores correspondiente a la activación de contraste positivo para las tres pruebas basadas en predictores sustitutos. En la figura 4.11b se muestra la activación de contraste negativo correspondiente a los mismos predictores sustitutos del panel superior. En primera instancia, umbralizamos los mapas de activación de acuerdo al mismo umbral usado en fig. 4.9, sin embargo, no se observó ningún vóxel significativo. Posteriormente, decidimos mover el umbral de significancia para desplegar el mismo número de vóxeles activados positiva y negativamente que en fig. 4.9, es decir 9748 vóxeles activados para contraste positivo y 7721 vóxeles para contraste negativo.

Para la prueba 1 (amarillo-*shuffle*), el mapa correspondiente al contraste positivo (fig. 4.11a) se umbralizó con  $Z \geq 1.5$ . Para la prueba 2 el umbral se bajó a  $Z \geq 1.9$

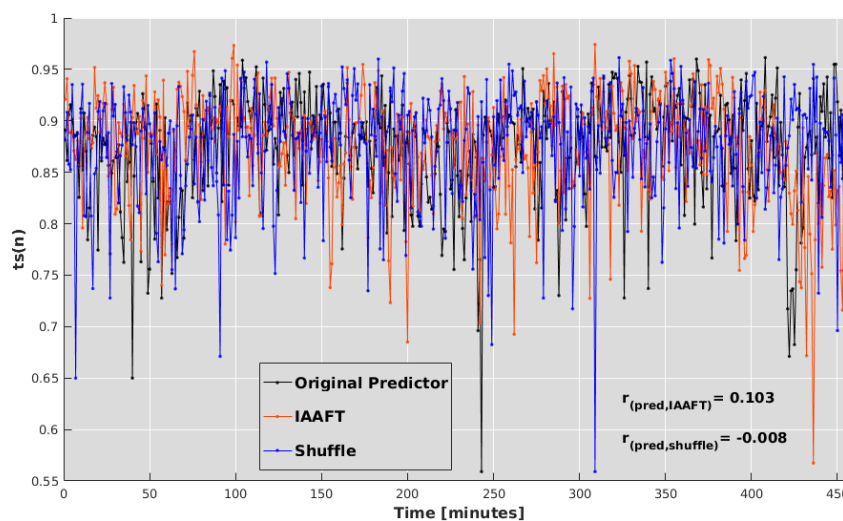


FIGURA 4.10: **Predictores sustitutos del paciente  $A_{08}$** . La figura muestra en color negro la curva del predictor original y dos curvas más correspondientes a predictores sustitutos. La curva azul corresponde al predictor sustituto asociado a la prueba 1 y en rojo el predictor sustituto asociado a la prueba 2. La correlación entre los predictores sustitutos y el predictor original es baja, por lo que podemos confiar en que representan bien las hipótesis nulas propuestas.

(rojo-IAAFT) y en  $Z \geq 1.5$  para la prueba 3 (azul-permutación). Para el contraste negativo (fig. 4.11b), el umbral se fijó en  $Z \geq 1.5$  para la prueba 1 (amarillo-*shuffle*). Para la prueba 2 el umbral se bajó a  $Z \geq 1.7$  (rojo-IAAFT) y en  $Z \geq 2.3$  para la prueba 3 (azul-permutación). Podemos observar que los valores  $Z$  se redujeron notablemente y los mapas de activación parecen aleatorios o uniformemente distribuidos. Los mapas obtenidos no parecen representar mapas asociados con ninguna red en estado de reposo conocida.

#### 4.7. Comparación entre ICA y GLM

Mediante inspección visual se identificaron 11 redes en estado de reposo (RSN's) obtenidas mediante la aplicación de ICA. El ICA se aplicó únicamente a los datos de fMRI. A continuación se enumeran las redes encontradas y sus siglas en inglés:

- *Default Mode Network* o DMN (Raichle y col., 2001; Greicius y col., 2003).
- Red de Control Ejecutivo superior e inferior o  $ECN_s$  y  $ECN_i$  (Seeley y col., 2007).
- Red de Saliencia o SN (Menon y Uddin, 2010).
- Red de Atención Frontal o FAN (Damoiseaux y col., 2006).
- Red de Atención Dorsal o DAN (Fox y col., 2006).
- Red Frontoparietal izquierda y derecha o FPNL y FPNR (Beckmann y col., 2005).
- Red Somato-Motora o SMN (Biswal y col., 1995).

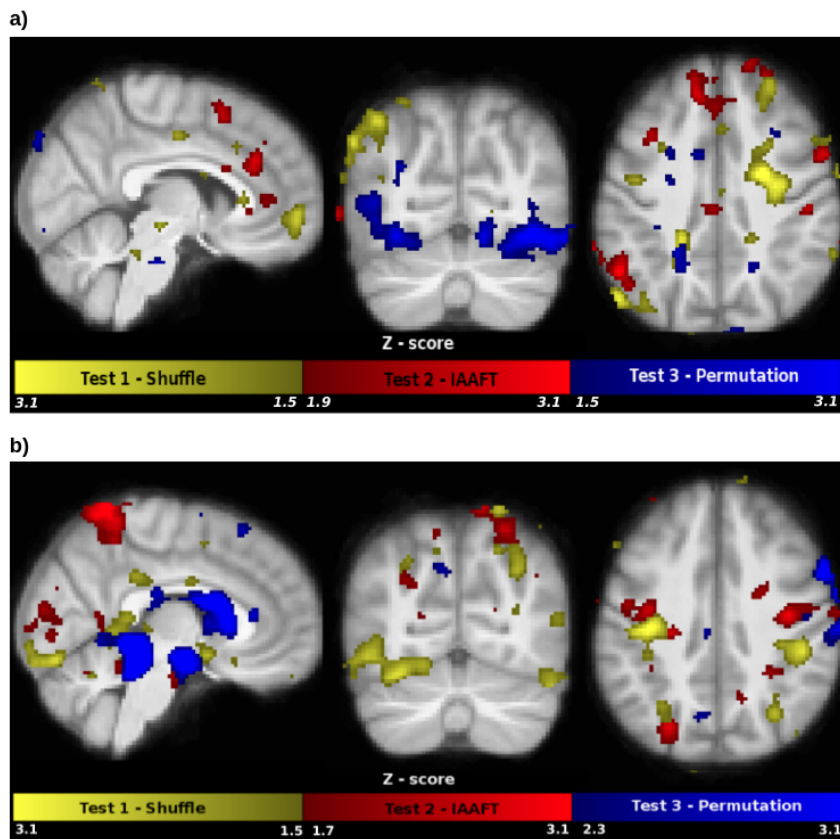


FIGURA 4.11: Mapas de activación grupal para los predictores sustitutos. Cada mapa de activación fue umbralizado a diferentes valores. en el caso de la activación de contraste positivo (panel a), el umbral se fijó en  $Z \geq 1.5$  para la prueba 1 (amarillo), en  $Z \geq 1.9$  para la prueba 2 (rojo) y en  $Z \geq 1.5$  para la prueba 3 (azul). Para la activación de contraste negativo (panel b), el umbral se fijó en  $Z \geq 1.5$  para los sustitutos aleatorios (amarillo), en  $Z \geq 1.7$  para los sustitutos IAAFT (rojo) y en  $Z \geq 2.3$  para los sustitutos de permutación (azul). Se muestra orientación neurológica, en plano sagital, coronal y axial de izquierda a derecha. Las coordenadas en el espacio MNI están dadas por:  $X=6 \mid Y=-67 \mid Z=38$ . Podemos observar que los valores Z se redujeron notablemente y los mapas de activación parecen aleatorios o uniformemente distribuidos. Los mapas obtenidos no parecen representar mapas asociados con ninguna red en estado de reposo conocida.

- Red Visual Occipital o OVN (Lemieux y col., 1997).
- Red Visual Dorsal o DVN (Seitzman y col., 2019).

En las tablas 4.1 y 4.2 se muestra los valores de los cuantificadores de similitud entre los mapas de activación positiva/negativa del GLM y las 11 redes identificadas por medio de ICA. Los valores más grandes de acuerdo a los cuantificadores de similitud entre el mapa de activación positiva del GLM y las redes de ICA, se observan con la red de control ejecutivo ( $ECN_s$ ) y la red de saliencia (SN) obtenidos por medio de ICA. El mapa de activación con contraste negativo mostró la mayor concordancia con la red de saliencia (SN) del ICA.

La figura 4.12a muestra el mapa grupal de activación para el contraste positivo y la  $ECN_s$ , en conjunto con el DMN. Una comparación similar se muestra en la fig. 4.12b, pero aquí se muestra el mapa de activación negativa correspondiente al predictor EEG y la red SN. En el análisis individual mostrado en la fig. 4.8, observamos que los mapas obtenidos por el GLM traslapan casi completamente con los mapas estadísticos obtenidos por ICA. Solo un pequeño porcentaje de los vóxeles activados por el GLM, tiene intersección nula con el mapa del ICA-RSN. En el caso del análisis grupal, la Fig. 4.12 denota la misma impresión visual.

Podemos observar que los cuantificadores de especificidad y NPV (ver tabla 4.1 y 4.2) alcanzan valores cercanos a uno, de lo que se concluye que porcentaje vóxeles que están en la categoría de verdaderos negativos es bastante grande en comparación con la el número de falsos positivos y negativos; respectivamente. Por el contrario, la sensibilidad y los PPV fueron bastante moderados o incluso bajos, lo que indica que el número de vóxeles en la categoría de verdaderos positivos es equiparable o menor que el número de falsos negativos y positivos; respectivamente.

Las activaciones GLM positivas del predictor de EEG se encontraron con mayor frecuencia dentro de las RSN solo para el DMN y la  $ECN_s$ . Estos mapas corresponden a las regiones centrales de las plantillas RSN, pero no su totalidad, lo que es indicativo de un método con alta especificidad. Por lo tanto, podemos concluir que la obtención de RSN's por medio de ICA nos proporcionará un método muy específico, pero poco sensible, estos resultados se discuten e interpretan en el siguiente capítulo.

## 4.8. Análisis de Bandas

Además del análisis de desviaciones por medio del GLM para el predictor  $ts(n)$  en banda ancha, se usó la misma metodología en un análisis por banda de frecuencia. De igual manera que el análisis expuesto hasta ahora para banda ancha, en el análisis de cada banda también se estimaron mapas de activación para cada sujeto y posteriormente un mapa grupal.

Los mapas grupales se estimaron para contraste positivo y negativo en cada banda de frecuencia (delta, teta, alfa y beta). Posteriormente, se compararon cualitativamente los resultados obtenidos entre cada banda y banda ancha a través de la figura 4.13, que muestra intersección entre los mapas de contraste positivo en la activación de banda ancha y las bandas delta, teta y alfa.

RSN	DOR	MCC	Sens.	Spec.	PPV	NPV
ECN <sub>s</sub>	5.203	0.174	0.137	0.97	0.39	0.891
DMN	9.323	0.249	0.208	0.973	0.413	0.93
DAN	1.67	0.041	0.064	0.961	0.199	0.871
SN	0.123	-0.066	0.006	0.952	0.017	0.877
FAN	1.987	0.049	0.076	0.96	0.145	0.922
ECN <sub>i</sub>	3.27	0.082	0.117	0.961	0.131	0.956
FPN <sub>L</sub>	1.496	0.029	0.06	0.959	0.147	0.897
FPN <sub>R</sub>	0.628	-0.023	0.028	0.956	0.059	0.908
SMN	0.081	-0.065	0.004	0.953	0.01	0.892
OVN	0.133	-0.05	0.006	0.955	0.01	0.927
DVN	0.05	-0.052	0.002	0.955	0.004	0.933

CUADRO 4.1: **Similitud entre el mapa estadístico grupal de contraste positivo del GLM y las RSNs obtenidas por ICA.** Abreviación: DOR, *diagnostic odds ratio*; MCC, coeficiente de correlación de Matthew; Sens. sensibilidad; Spec., especificidad; PPV, valor de predicción positivo; NPV, valor de predicción negativo.

RSN	DOR	MCC	Sens.	Spec.	PPV	NPV
ECN <sub>s</sub>	0.083	-0.063	0.003	0.962	0.012	0.875
DMN	0.013	-0.056	0.001	0.963	0.001	0.912
DAN	0.234	-0.053	0.009	0.962	0.035	0.864
SN	31.91	0.378	0.22	0.991	0.772	0.904
FAN	1.196	0.009	0.04	0.967	0.095	0.919
ECN <sub>i</sub>	0.002	-0.042	0.0	0.965	0.0	0.951
FPN <sub>L</sub>	1.971	0.048	0.059	0.969	0.184	0.898
FPN <sub>R</sub>	3.075	0.087	0.084	0.971	0.223	0.914
SMN	1.892	0.044	0.057	0.969	0.176	0.899
OVN	0.262	-0.037	0.01	0.964	0.02	0.928
DVN	0.0	-0.049	0.0	0.964	0.0	0.933

CUADRO 4.2: **Similitud entre el mapa estadístico grupal de contraste negativo del GLM y las RSNs obtenidas por ICA.** Abreviación: DOR, *diagnostic odds ratio*; MCC, de correlación de Matthew; Sens., sensibilidad; Spec., especificidad; PPV, valor de predicción positivo; NPV, valor de predicción negativo.

Los resultados del análisis de banda para contraste positivo muestra de forma cualitativa que en banda delta existe activación en precúneo y parietales (ver fig. 4.13a). Dichas áreas son nodos importantes de la DMN. Para la banda teta observamos activación en lóbulos frontales y en menor medida en parietales, que son nodos también observados en la DMN y ECN (ver fig. 4.13b). Para la banda alfa se observó poca activación de precúneo, activación en lóbulos frontales y lóbulos frontales mediales laterales que usualmente están presentes en la ECN (ver fig. 4.13c). En banda beta no se observó activación relevante por lo cual no se muestra.

En el caso del análisis de banda para contraste negativo no se observó activación relevante en delta, teta ni alfa. Por el contrario, se observa gran intersección entre el mapa de la banda beta y banda ancha (ver fig. 4.13d). En la fig. 4.13d se observa traslape entre los mapas en la ínsula izquierda y derecha. La ínsula es uno de los nodos más importantes de la red de saliencia.



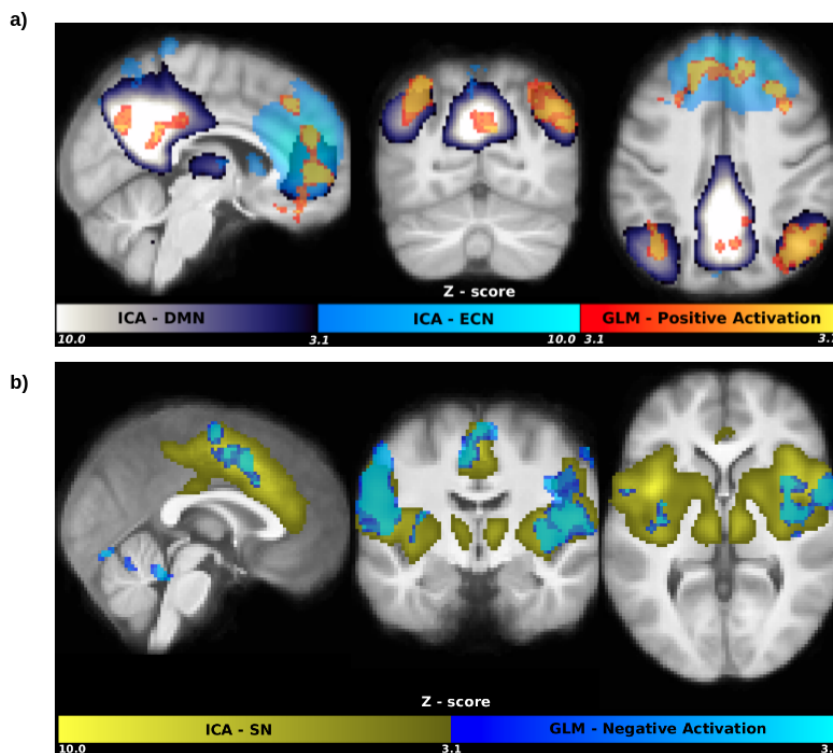


FIGURA 4.12: Mapas de activación grupal obtenidos por medio del GLM e ICA. Todos los mapas fueron umbralizados con  $Z \geq 3.1$ . Se muestra orientación neurológica, en plano sagital, coronal y axial de izquierda a derecha. El panel a) muestra el DMN (azul-blanco) y ECN<sub>s</sub> (cian-azul) obtenidos por ICA, y el mapa grupal de contraste positivo en banda ancha (4.9) (rojo-amarillo). Las coordenadas en el espacio del MNI es:  $X=6 \mid Y=-67 \mid Z=38$ . El panel b) muestra la SN (amarillo) obtenida por ICA y el mapa de activación para contraste negativo grupal (4.9) obtenido por el GLM (azul-cian). Las coordenadas en el espacio MNI son:  $X=0 \mid Y=-7 \mid Z=2$ . Se observa cualitativamente intersección entre los mapas obtenidos por medio de ICA y GLM, lo que implica buen desempeño del  $ts$  en la estimación de mapas de activación de redes en estado de reposo.

Debido a que el predictor  $ts(n)$  en banda ancha está compuesto por la suma de las frecuencias, podemos suponer que los resultados antes expuestos nos permiten hipotetizar que cada banda de frecuencia modula una región espacial particular del mapa obtenido mediante el predictor de banda ancha. Estos resultados se deben corroborar mediante un análisis cuantitativos y cuantificadores de similitud.

#### 4.9. Interpretación del signo de las desviaciones al SCP

Además de usar  $ts(n)$  (similitud al SCP) como predictor de la actividad espontánea de la señal BOLD, también exploramos otros predictores de la actividad hemodinámica. Esta tesis se basa en la interpretación del SCP, del cual se postula que la matriz SCP represente un estado basal del cerebro y que sustrayendo esta matriz estacionaria podemos distinguir mejor la dinámica del sistema. Es decir, podemos cuantificar las desviaciones a la matriz SCP de muchas diferentes maneras,  $ts$  se basa en la similitud al SCP. Basado en el trabajo previo de desviaciones publicado en

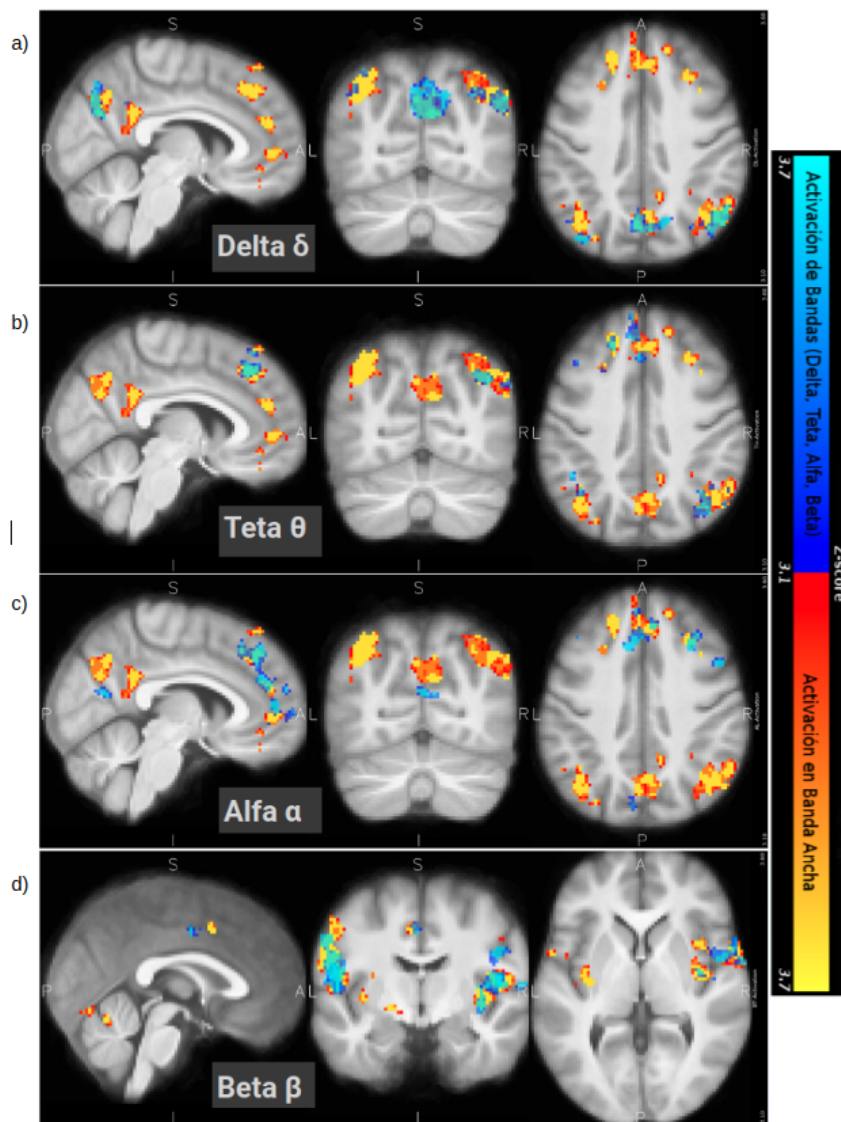


FIGURA 4.13: **Mapas estadísticos grupales en diferentes bandas.** La figura muestra cuatro paneles, cada uno corresponde al mapa estadístico umbralizado ( $Z \geq 3.1$ ) del GLM en banda ancha (amarillo-rojo) y los mapas correspondientes a las diferentes bandas de frecuencia (azul). Contraste positivo: banda ancha vs. mapa de banda delta (panel a), banda ancha vs. teta (panel b) y banda ancha vs. alfa (panel c). Contraste negativo: banda ancha vs. mapa de banda beta (panel d). En cada panel se muestra el mapa derivado del predictor en banda ancha en amarillo-rojo y para cada banda correspondiente en azul. Los mapas se muestra en orientación neurológica, en plano sagital, coronal y axial de izquierda a derecha. Debido a que el predictor  $ts(n)$  en banda ancha está compuesto por la suma de las frecuencias, podemos suponer que los resultados antes expuestos nos permiten hipotetizar que cada banda de frecuencia modula una subregión del mapa de la banda ancha.

2018 (Olguín-Rodríguez y col., 2018) podemos cuantificar un predictor matricial de distancia al SCP ( $d_{xy}(n)$ ) definido por la siguiente ecuación:

$$d_{xy}(n) = C_{xy}(n) - SCP_{xy}, \quad (4.2)$$

Este predictor matricial corresponde a la diferencia entre la matriz de correlación  $C_{xy}(n)$  a lo largo del tiempo (ver ec. 3.1) y el SCP. Tal matriz calcula la diferencia o distancia a la matriz SCP en vez de la similitud. Si tomamos el promedio del valor absoluto de los elementos no diagonales de  $d_{xy}(n)$  para cada volumen  $n$ , generamos el predictor  $D(n)$  que contiene 460 puntos, definido en la siguiente expresión:

$$D(n) = \frac{2}{N_{ch} \cdot (N_{ch} - 1)} \sum_{\forall x < y} d_{xy}(n) \quad (4.3)$$

El objetivo de este nuevo predictor fue

El predictor  $D(n)$  es equivalente a  $ts(n)$  pero anticorrelacionado, lo cual es congruente, ya que  $ts(n)$  mide la similitud al SCP y  $D(n)$  la diferencia. Sin embargo, tanto el predictor  $ts(n)$  como el  $D(n)$  pierden la información los diferentes coeficientes de correlación entre pares de electrodos. El predictor matricial  $d_{xy}(n)$ , genera 460 matrices de fluctuación correspondiente a los 460 volúmenes de los datos fMRI. Cada  $n$ -matriz de  $d_{xy}(n)$  contiene 171 coeficientes a lo largo de los  $n$  puntos en el tiempo. Cada elemento de  $d_{xy}(n)$  podría corresponder a un predictor particular de la señal BOLD. Esta matriz es muy relevante, ya que en Olguín y col. (Olguín-Rodríguez y col., 2018) se mostró que dicha matriz representa mejor los diferentes estados fisiológicos, sin embargo, no se ha podido dar una interpretación para el signo de los diferentes coeficientes de esta matriz. Por otro lado, tampoco se sabe si el signo de los elementos de la matriz  $d_{xy}(n)$  pudiera relacionarse de forma particular con alguna las RSN.

Con el objetivo de responder las anteriores preguntas, en esta tesis proponemos 2 predictores a partir de la matriz  $d_{xy}(n)$ . Un predictor solo hace uso de los coeficientes positivos de desviación de la matriz  $d_{xy}(n)$  y el otro de los negativos, respectivamente. A través del promedio de los coeficientes positivos de la matriz  $d_{xy}(n)$  en cada paso de tiempo  $n$  (única e independientemente de los coeficientes negativos) definimos el predictor de desviaciones positivas como  $D^+(n)$ . Este predictor puede ser usado en el GLM (de la misma forma que  $ts(n)$ ) para la estimación de un mapa de activación. En forma similar, podemos definir el predictor de desviaciones negativas (basado en los coeficientes negativos de la matriz  $d_{xy}(n)$ ) como  $D_-(n)$ . La ecuación 4.4 describe ambos predictores y se definen como:

$$D_{\pm}^{\pm}(n) = \frac{1}{N_{\pm}^{\pm}} \sum_{\forall x < y} sign_{\pm}^{\pm}(d_{xy}(n)), \quad (4.4)$$

donde  $N^+$  y  $N_-$  corresponden al número de elementos de la matriz  $d_{xy}(n)$  positivos y negativos respectivamente. Por lo tanto, definimos la función  $sign_{\pm}^{\pm}$ , como la función que toma solo los elementos positivos y negativos de la matriz  $d_{xy}(n)$  respectivamente.

La figura 4.14 muestra el predictor  $ts(n)$  (negro, ver ec. 3.4), el predictor de desviaciones negativas  $D_-$  (azul) y el predictor de desviaciones positivas  $D^+$  (naranja) correspondiente al paciente  $A_{08}$ . La correlación entre  $ts(n)$  vs.  $D_-$  es de 0.87 y entre

$ts(n)$  vs.  $D^+$  es de  $-0.75$ . Este resultado nos hace suponer que existe una relación entre el predictor  $ts$  de contraste positivo y  $D_-$ . De la misma forma podemos suponer que también existe una relación entre el predictor  $ts$  de contraste negativo y  $D^+$ .

La figura 4.15 muestra la distribución de los coeficientes de Pearson entre el predictor  $ts$  vs.  $D^+$ ,  $ts$  vs.  $D_-$  y  $D^+$  vs.  $D_-$ . Este cálculo es para todos los predictores  $ts(n)$  de todos los registros de los pacientes en banda ancha y sus respectivos predictores de signo.

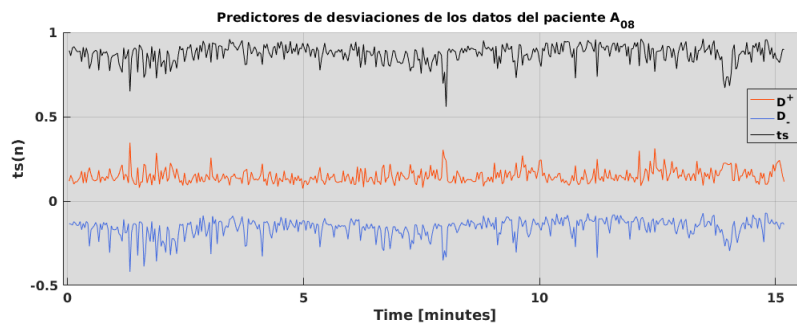


FIGURA 4.14: **Predictor  $ts$ ,  $D_-$  y  $D^+$  en banda ancha.** La figura muestra 3 curvas. La curva negra corresponde al predictor original ( $ts(n)$ ), la curva azul corresponde al predictor  $D_-$  y la curva naranja corresponde al predictor  $D^+$ . Este es el caso para el paciente  $A_{08}$ . Estagráfica nos permite suponer que existe una relación entre el signo de las desviaciones de distancia y las activaciones de contraste positivo/negativo.

Finalmente, en la figura 4.15 podemos observar que el diagrama de caja ( $ts$  vs.  $D_-$ ) una pronunciada correlación positiva ( $0.8$ ) entre el predictor  $D_-(n)$  y el predictor  $ts(n)$ , lo que significa que las desviaciones negativas de la matriz  $d_{xy}(n)$  corresponden al predictor en contraste positivo. Debido a que los mapas de contraste positivo correspondieron al mapa del DMN-ECN, podemos extrapolar este resultado y sugerir que el predictor  $D_-(n)$  posee información de la dinámica funcional de la DMN y ECN. Por el contrario, en la figura 4.15 podemos observar que en el diagrama de caja  $ts$  vs.  $D^+$  se observa una fuerte correlación negativa entre el predictor  $D^+$  y el predictor  $ts(n)$ , lo que implica que las desviaciones positivas están relacionadas con la dinámica de la SN.

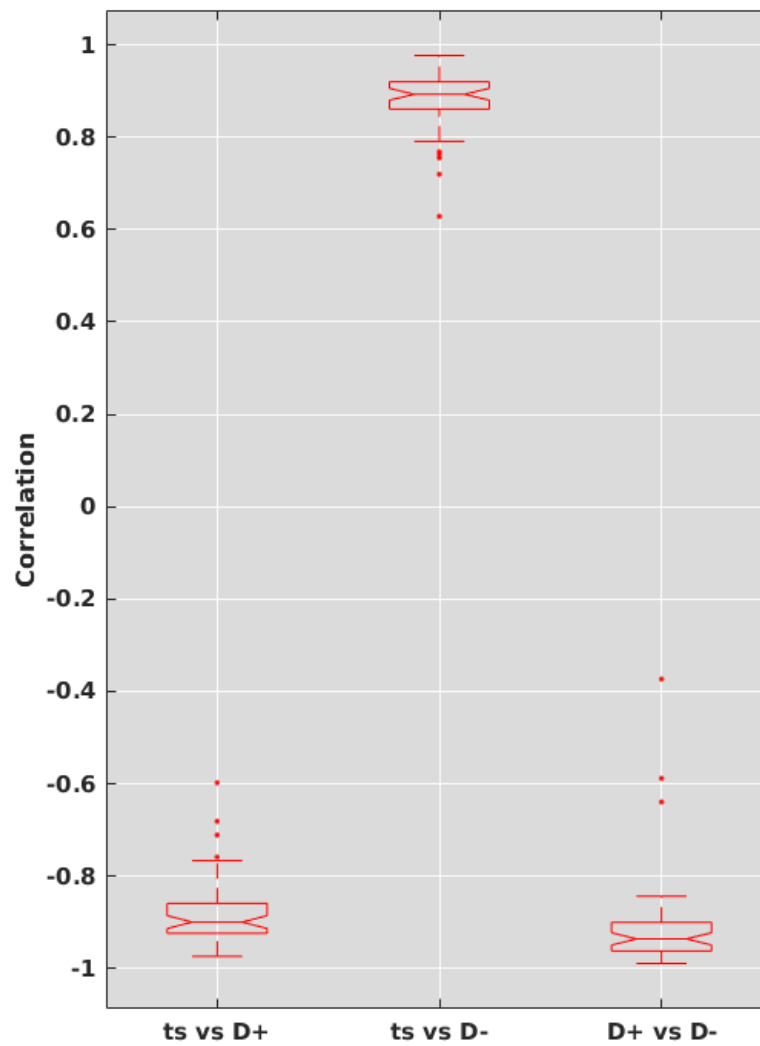


FIGURA 4.15: Diagramas de caja de las correlaciones entre el predictor *ts* y los predictores de desviación positiva/negativa. La figura muestra diagramas de caja que corresponden a la distribución de los valores de correlación entre el predictor *ts* vs.  $D^+$ , *ts* vs.  $D_-$  y  $D^+$  vs.  $D_-$ ; para los 53 pacientes en banda ancha. De la gráfica podemos concluir que la dinámica del DMN-ECN/SN está ligada al comportamiento de las desviaciones negativas/positivas respectivamente.

## 5 Discusión

En este trabajo de tesis analizamos 53 registros simultáneos EEG-fMRI de pacientes con epilepsia. Los resultados de esta tesis reafirman la existencia del mismo patrón de correlación genérico encontrado por (Müller y col., 2014), denominado patrón de correlación estacionario (SCP). La aproximación metodológica se basó en resultados previos (Olguín-Rodríguez y col., 2018), donde proponemos la caracterización de ciertos estados fisiológicos a través de desviaciones a la matriz SCP. Basándonos en estos hallazgos, en este trabajo buscamos relacionar desviaciones al SCP obtenidas de registros EEG de actividad rápida, para predecir mapas de activación cerebral de fluctuaciones espontáneas de actividad metabólica lenta de la señal BOLD en pacientes que se encontraban en estado de reposo.

Una gran cantidad de estudios de registros multimodales buscan una relación causal directa entre la actividad EEG y fMRI. Existe una gran cantidad de literatura que reporta redes funcionales persistentes en EEG, fMRI, PET, MEG, etcétera, sin embargo, estos registros ilustran características de la dinámica neuronal en escalas espacio-temporales muy diferentes. Por lo anterior, encontrar vínculos de la dinámica cerebral en registros multimodales no es tarea fácil, pero es prudente suponer que el puente directo entre la dinámica temporal de registros a diferentes escalas de espacio-tiempo, debe centrarse en las fluctuaciones de los patrones de sincronización. La propuesta metodológica de este trabajo de tesis es novedosa, ya que se centra en las relaciones entre las medidas de interrelación temporal en EEG y las fluctuaciones espontáneas de las redes en estado de reposo en fMRI.

*Grosso modo*, nuestros resultados muestran que existe una relación entre las desviaciones al SCP y la dinámica temporal de la señal BOLD, en tres redes en estado de reposo (DMN, SN y ECN). Los mapas de activación obtenidos mediante el predictor de EEG fueron contrastados estadísticamente con diferentes controles y pruebas, dichos resultados muestran ser altamente significantes. A continuación se discuten las diferentes aristas y posibles interpretaciones de los resultados obtenidos.

### 5.1. Comparación entre GLM e ICA

La maquinaria matemática que utilizada fue el GLM, que se centra en las relaciones de la dinámica temporal del predictor obtenido del EEG y la evolución temporal de la señal BOLD de cada vóxel. El GLM en este contexto se basa en la dinámica temporal de  $ts$  (ver ec.3.4) para explicar la mayor varianza de la señal temporal de cada vóxel (Penny y col., 2011; Poldrack, Mumford y Nichols, 2011). El análisis de ICA (en este contexto) se centra principalmente en la independencia estadística de las relaciones espaciales de las señales obtenidas entre los diferentes vóxeles. Cabe resaltar que a pesar de que ambos métodos distan en su enfoque (uno se centra en la dinámica espacial y el otro en la temporal), pudimos corroborar coincidencias entre los mapas estadísticos obtenidos por ambos métodos (ver sec. 4.7).

ICA es un método robusto y estándar en el análisis de fMRI en estado de reposo, por lo cual se decidió contrastar mapas obtenidos mediante el GLM con redes obtenidas mediante ICA (Beckmann y col., 2005). Dicha coincidencia se midió a través de cuantificadores derivados de la matriz de confusión. Este método se usa en problemas de clasificación binaria supervisada, donde dos categorías están predefinidas; en nuestro caso definimos estas categorías como vóxeles activados y no activados, tomando como condición verdadera la clasificación de los vóxeles mediante el ICA. Del análisis realizado entre los mapas de ICA y el GLM, a partir de los cuantificadores estadísticos (ver tab. 4.1 y 4.2) se discute lo siguiente:

1.- Se observa una baja prevalencia de vóxeles activados en ICA, es decir, la cantidad de vóxeles no activados por ICA en comparación con el pequeño número de vóxeles activados es muy alta. En consecuencia, nuestros cuantificadores muestran valores sistemáticamente altos de especificidad y NPV, y valores bajos de sensibilidad y PPV (ver tabla 4.1 y 4.2).

2.- Las redes obtenidas por el ICA son mucho más grandes que las obtenidas mediante el GLM. En parte, tal efecto puede ser debido al ruido fisiológico (Yuan y col., 2013; Chen y col., 2020). Por otro lado, podemos esperar que la resolución espacial de los registros de fMRI genere alta sensibilidad, pues ICA solo usa la señal BOLD para estimar los mapas (RSN's). Además, debido a que las mediciones del EEG solo miden la actividad en la superficie del cráneo, son filtradas por barreras anatómicas como el cráneo y el líquido cefalorraquídeo, son más susceptibles a ruido. Por todo lo descrito anteriormente, es de esperar menor sensibilidad del modelo de clasificación de la dinámica espontánea de la señal BOLD en áreas profundas del cerebro cuando este se basa en propiedades funcionales a través del EEG extra-craneal (es decir  $ts(n)$ ).

3.- Los valores de sensibilidad entre los mapas ICA vs. GLM son bajos ((ver tabla 4.1 y 4.2)), pero parecen razonablemente grandes en el DMN, ECN, y SN en comparación con las demás redes obtenidas por medio de ICA. Dicho resultado sugiere mayor cantidad de falsos positivos que verdaderos positivos en DMN(13%), ECN (20%) y SN (22%). Los valores del PPV (valores de predicción positiva) son moderados para el DMN (39%), ECN (41%) y SN (77%), lo que sugiere mayor número de verdaderos positivos en comparación al número total de vóxeles significantes por el GLM.

4.- La especificidad entre los mapas es muy alta (>90%, ver tabla 4.1 y 4.2), este resultado parece ser independiente de la red o el contraste (positivo o negativo). Como consecuencia, el número de falsos positivos es muy bajo en comparación con los verdaderos negativos. Este resultado se matiza en el NPV (valor de predicción negativa), sin embargo, es contundentemente alto, lo que parece ser consecuencia de la baja prevalencia de los vóxeles activados, al menos en parte.

5.- El MCC (coeficiente de correlación de Matthew) muestra ser significativo en el DMN, ECN y SN. Este resultado se ratifica en tendencia con el DOR.

6.- Existen vóxeles de no intersección entre los mapas obtenidos mediante GLM e ICA, por lo cual, creemos que ambas técnicas (ICA y GLM) aportan particularidades propias del método de análisis. Como se discutió anteriormente, estos resultados parten de suponer como verdadera la clasificación de activación/no activación llevada a cabo por el ICA, sin embargo, tal suposición no puede ser demostrada. Por lo anterior, es importante explorar formas alternas de definir la clasificación de los vóxeles activados/no activados, es decir, la definición de red "canónica" en estado

de reposo. Si el estándar de oro (ICA) usado para definir la red canónica cambia, también lo harán los valores de los cuantificadores de la matriz de confusión como los "falsos" positivos y "falsos" negativos.

7.- Contrastamos los mapas de activación obtenidos mediante  $ts(n)$  en comparación a tres pruebas diferentes que representan distintas hipótesis nulas. El procedimiento implicó la estimación de predictores sustitutos de la señal BOLD en cada vóxel. Los resultados de estas pruebas parecen obedecer a distribuciones de activación estocásticas en el cerebro, ya que los mapas de activación de las pruebas no son significantes y se distribuyen aleatoria e inconsistentemente en los diferentes vóxeles; en comparación con las redes en estado de reposo canónicas que tienen topologías anatómicas bien definidas (Van Den Heuvel y Pol, 2010; Uddin, Yeo y Spreng, 2019).

Finalmente, debemos recordar que nuestras comparaciones parten de la suposición de que los mapas de ICA corresponden a la condición verdadera, con la intención de poner a prueba nuestros resultados de manera estricta y objetiva, sin embargo, tal suposición es debatible. Puesto que ni el GLM, ni el ICA son robustos ante ruido, son susceptibles a generar activaciones espurias debido a contaminación causada por ruido fisiológico (Yuan y col., 2013; Chen y col., 2020). Incluso cuando las redes en estado de reposo han sido encontradas y verificadas tanto en sueño como vigilia (Houldin y col., 2019), existe un debate sobre la taxonomía y definición de las redes canónicas, debido a pequeñas variaciones en los reportes de activación de las redes, como consecuencia de los distintos contextos (Uddin, Yeo y Spreng, 2019). A continuación, discutimos la naturaleza rígida o flexible de las redes en estado de reposos a la interrelación entre las redes obtenidas en este trabajo.

## 5.2. Relaciones funcionales entre la DMN, ECN y SN

Esencialmente, se puede catalogar a las redes en estado de reposos (RSN's) en dos grandes categorías: redes sensoriales y redes asociadas con funciones de alto nivel cognitivo (Jann y col., 2010). Las redes obtenidas con nuestro predictor de EEG, pertenecen a las de alto nivel cognitivo. Los resultados obtenidos son pertinentes, pues se explican a través de ciertas funciones cognitivas como la simulación mental, la divagación mental o autorreferencia (Mason y col., 2007; Buckner y Carroll, 2007). Dichas actividades han reportado activación de la red por defecto (DMN) y, por el contrario, activación de la red de control ejecutivo (ECN) y la red de saliencia (SN) se asocian a tareas de atención, comportamiento dirigido a objetivos, empatía o planeación (Seeley y col., 2007; Menon y Uddin, 2010). Una gran variedad de estudios han mostrado que existe actividad antagónica entre tareas guiadas por el centro de control ejecutivo (ECN) y el DMN, lo que generó la idea de que dichas redes se organizan intrínsecamente en anticorrelación, es decir, la actividad entre redes como DMN y ECN o SN y DMN (Fox y col., 2005; Fox y col., 2006) es opuesta. Sin embargo, se ha mostrado que tales resultados podrían ser causa del diseño experimental más que una regla de interrelación intrínseca debido a respuesta multimodal de dichas redes en tareas más complejas, ya que en algunas tareas como creatividad ambas redes emergen e interactúan (Beaty y col., 2015; Spreng, 2012).

Nuestros resultados muestran que el mapa de activación para el contraste positivo está mayormente dominado por la DMN. Este resultado no es sorprendente, ya que los pacientes estaban en estado de reposo al momento del registro. Sin embargo, el mismo mapa de contraste positivo, también presenta sub-reclutamiento de la región superior de la red de control ejecutivo (ECN). El mapa para contraste negativo



muestra gran concordancia con la red de saliencia (SN), por consiguiente, podemos deducir que las redes obtenidas muestran anticorrelación (redes de contraste positivo vs. negativo). Sin embargo, se ha discutido en otros estudios si esta relación de anti-fase se debe a un artefacto de preprocesamiento como la remoción de la señal global (Fox y col., 2009; Schölvinck y col., 2010). Cabe mencionar, que los resultados expuestos en esta tesis no hicieron uso de la remoción de la señal global, por lo tanto, podemos deslindarnos de tal efecto.

La ECN se ha encontrado en tareas de memoria trabajo (Curtis y D'Esposito, 2003), en procesos de control cognitivo (Dreher y Berman, 2002) y en tareas de pensamiento divergente (Beaty y col., 2015). Por el contrario, la SN se asocia con funciones autonómicas (Seeley y col., 2007), orientación de la atención a estímulos relevantes o empatía (Menon y Uddin, 2010). La ECN-SN suelen co-activarse en ciertas tareas, por lo que se asociaban bajo el nombre de centro de control ejecutivo junto con la red atencional dorsal y la red de memoria de trabajo o red fronto-parietal. Sin embargo, se ha mostrado que existe una desvinculación del centro de control ejecutivo en ciertas tareas o reposo, donde incluso llegan a contraponerse redes como la SN y la ECN (Seeley y col., 2007). Por tanto, la segregación de la ECN y la SN en nuestros resultados es plausible y congruente con evidencia existente (Sridharan, Levitin y Menon, 2008).

Por otro lado, se ha mostrado que existe anticorrelación entre la DMN y la ECN en cierta variedad de tareas (Fox y col., 2006), lo cual se explica por la disminución de las redes atencionales en tarea libre (también llamado estado de reposo) y viceversa en tareas dirigidas a objetivos. El punto sutil es cómo interpretar la obtención de una combinación de la ECN y la DMN en el mapa de contraste positivo; que además sabemos se anticorrelaciona al mapa de contraste negativo de la SN. No obstante, se ha sugerido que la yuxtaposición de las dinámicas entre la ECN y la DMN se debe a sesgos metodológicos, es decir, a un tipo de tareas muy particulares más que a una organización intrínseca estructural (Beaty y col., 2015; Spreng, 2012; Spreng y col., 2010). Como evidencia, se ha mostrado que la DMN está activa en procesos cognitivos cambiantes como pensamientos a futuro (Schacter y col., 2012), creatividad (Fink y col., 2009; Fink y col., 2014); además de co-activar con redes de atención como la ECN en tareas orientadas a objetivos (Spreng y col., 2010; Spreng, 2012). Por lo tanto, es falaz suponer que la DMN solo se activa en procesos de divagación mental o rumiación de pensamientos y asignarle una etiqueta rígida en reposo (Spreng, 2012).

La multi-modalidad de la DMN y la ECN podrían generalizarse, pues se ha propuesto una relación compleja y flexible también en conjunto con la SN y las redes antes mencionadas. Existe evidencia de que la SN funge como una red central que facilita el flujo de información entre la DMN y la ECN a través de regiones anteriores de la ínsula derecha (Sridharan, Levitin y Menon, 2008; Goulden y col., 2014; Menon y Uddin, 2010; Menon, 2011). La ínsula es parte del sistema límbico, que está implicada en una gran variedad de tareas de carácter emocional que podría suscitarse en reposo; lo que explica la interacción entre la DMN y ECN.

La evidencia antes mencionada, muestra que es plausible que la DMN y ECN se asocien y se anticorrelacionen a la SN, bajo un esquema libre de tarea como es el caso de nuestros registros. Nodos centrales representativos de estas tres redes pueden ser multimodales en ciertas tareas (Horowitz y col., 2009). Por ejemplo, el precúneo es un *hub* de la DMN, pero también se ha encontrado activado en tareas de pensamiento divergente (Benedek y col., 2014) o el lóbulo parietal se activa durante procesos lingüísticos (Fink y col., 2009). También el sub-reclutamiento o ausencia de algunos

nodos principales pueden asociarse con ciertos trastornos como autismo (Menon, 2011).

Por lo tanto, parece ser que el enfoque multimodal es muy pertinente en la descripción de la dinámica entre redes, sin embargo, queda abierta la pregunta sobre qué aspectos desarticulan o modulan los diferentes nodos de una misma red. En este trabajo, suponemos que rasgos cognitivos como la percepción de uno mismo, la simulación mental, pensamientos a futuro o los procesos creativos, parecen explicar los resultados obtenidos en nuestros mapas de activación.

Finalmente, deducimos que la comunicación e interrelación entre las diferentes RSN's no es rígida, sino más bien flexible y dinámica, pues varía en el tiempo y es dependiente del tipo de estímulo (tarea) al cual se expone el sujeto de prueba. Debido a que el estado de reposo corresponde a una variedad de tareas sin frontera inespecíficas dependientes del sujeto, escenarios cognitivos granulados podrían develar la compleja relación multimodal entre las diferentes redes, es decir, la elaboración de tareas específicas aún inexploradas o el análisis de registros en situaciones más complejas, podrían iluminar comportamientos aún no estudiados en condiciones de laboratorio.

### 5.3. Complejidad y Sistemas Dinámicos

El cerebro humano contiene el 2 % de la masa corporal y genera un gasto energético del 20 % de la energía disponible del cuerpo. El gasto relativo a la masa es enorme y el incremento relativo de energía de un cerebro en estado de reposo en comparación con un cerebro realizando una tarea cognitiva compleja, es menor al 1%-5 % del gasto relativo (lo cual es muy poco) (Raichle y Mintun, 2006; Raichle y Snyder, 2007; Raichle, 2015). Debido a que se ha mostrado que la actividad cerebral en reposo no es trivial, se ha propuesto que el estudio de esta actividad corresponde a un estado basal dinámico (Gusnard y Raichle, 2001) o que pudiese ser el reflejo de actividad funcional intrínseca (Seeley y col., 2007; Fox y col., 2006). Además, se ha mostrado que las redes funcionales en estado de reposo son congruentes con la arquitectura estructural mostrada por los tractos neuronales de registros de difusión (Van Den Heuvel y col., 2009; Van Den Heuvel y Pol, 2010). Parece ser claro que los diferentes procesos cognitivos encontrados en estado de reposos no son consecuencia de ruido aleatorio (Fox y Raichle, 2007) y dichas redes parecen emerger o atenuarse parcial o totalmente, dependiendo del estímulo, la tarea, el estado cognitivo o incluso alguna alteración clínica (Menon, 2011; Van Den Heuvel y Pol, 2010; Damoiseaux y col., 2006; Beckmann, Jenkinson y Smith, 2003; Beckmann y col., 2005; Smith y col., 2009).

En el contexto de sistemas complejos adaptativos se ha propuesto que avalanchas de actividad cortical reflejan un estado crítico, caracterizado por una transición de fase de segundo orden similar a lo que se observa en fenómenos físicos dominados por leyes de potencia. Se han encontrado leyes de potencia (que son la firma de criticidad) en registros extracraneales de EEG y MEG (Fraiman y col., 2009; Tagliazucchi y col., 2012), en los tiempos de vida de disparos neuronales en escalas de gran resolución (Beggs y Plenz, 2003), en el tamaño de las áreas de activación en registros de fMRI (Tagliazucchi y Chialvo, 2011), en el grado del nodo de redes funcionales formadas por registros de fMRI (Fraiman y col., 2009), etcétera.

Otro rasgo importante es la presencia de correlaciones de largo alcance en múltiples escalas, lo cual se ha encontrado en actividad cerebral medida en diferentes tipos de

registro (Fraiman y col., 2009; Beggs y Timme, 2012; Chialvo, 2007). Los rasgos antes mencionados, están presentes en el cerebro y son de suma importancia, pues maximizan la transferencia de información (Deco y Kringelbach, 2020) y la reactividad flexible ante estímulos cambiantes, lo que se traduce en la generación de patrones de sincronización (redes) en múltiples escalas (Haimovici y col., 2013). Por el contrario, la pérdida de complejidad en la actividad eléctrica (medida a través de medidas de entropía), se ha asociado con ciertos trastornos como Alzheimer (Costa, Goldberger y Peng, 2005; Escudero y col., 2006; Park y col., 2007). La emergencia de criticalidad parece pertinente y plausible como una estrategia para lidiar con la mediación entre integración y segregación, lo que se traduce en un gigantesco consumo energético (ver sec. 1.2).

Por otro lado, en trabajos previos (Müller y col., 2014; Olguín-Rodríguez y col., 2018) discutimos la posible existencia de estructura en el espacio fase, lo que se traduce en relaciones temporales estables, es decir, la existencia de la matriz SCP. Es sorprendente que a pesar de que existen cambios morfológicos y cognitivos exacerbados en la actividad cerebral (como es el caso de la epilepsia o sueño), las relaciones temporales permanezcan tan constantes. La matriz SCP se interpreta como la respuesta del cerebro a una actividad dictada por un atractor en el espacio fase. Este estado preferencial debería ser operacionalmente eficiente y flexible, para facilitar el mayor número de patrones espacio-temporales. En 2018 (Olguín-Rodríguez y col., 2018) se simuló un sistema dinámico conocido y se corroboró que la matriz de correlación es estable cuando el atractor de la dinámica es notablemente perturbado con ruido. Sin embargo, si la dinámica transita de un atractor (Rossler acoplados) a otro diferente (Lorentz acoplados), las correlaciones son seriamente afectadas (ver material suplementario (Olguín-Rodríguez y col., 2018)). Los resultados de estos experimentos numéricos están en concordancia con las hipótesis anteriormente expuestas. La actividad de la dinámica estacionaria correspondería entonces a la dinámica dictada por el atractor que se refleja en el SCP. En otras palabras, el SCP corresponde al estado preferencial energético que podría también corresponder al estado crítico. Por lo tanto, la gran cantidad de la energía consumida por el cerebro, se debe a actividad intrínseca cerebral correspondiente un estado basal, flexible y robusto. Estas características aportan ventajas operativas y funcionales en el desempeño de tareas complejas en un contexto de retroalimentación dada por estímulos internos y externos (Raichle y col., 2001; Greicius y col., 2003). Ya que la actividad en reposo muestra una dinámica rica en relaciones funcionales, no es descabellado pensar que el estado basal, debe facilitar la eficiencia entre la facilitación-atenuación e integración-segregación de diferentes redes en estado de reposo o tareas en un espacio funcional complejo (Baars, 2005; Deco, Vidaurre y Kringelbach, 2021).

Bajo dicho marco conceptual, teorizamos que existe un componente estacionario de la actividad cerebral, que opera (al menos parcialmente) como un sistema dinámico ruidoso sobre un atractor, sin embargo, tal atractor no se alcanza debido a la continua perturbación del sistema por sus alrededores, lo que se traduce en actividad transitoria permanente. Es interesante notar que mediciones multimodales como las del EEG-fMRI muestran actividad funcional muy estable, lo que implica que no existe una dramática deformación del atractor; al menos en las interrelaciones temporales del sistema. Este hecho podría ser la justificación a las pequeñas demandas energéticas medidas en registros de PET en comparación con la actividad en reposo (Raichle y Mintun, 2006). Por lo tanto, la caracterización de la dinámica neuronal por medio de mediciones del cerebro se puede dividir en actividad transitoria permanente

(fluctuaciones al SCP) y en la actividad estacionaria (dada por el atractor, cuyo comportamiento se puede observar en el SCP). Nuestro trabajo muestra que la separación de la actividad estacionaria y no estacionaria, se puede capturar mejor a través de desviaciones o fluctuaciones a la actividad funcional del atractor, es decir al SCP. Otra opción sería reconstruir el espacio fase, sin embargo, la dimensión de dicho espacio está en órdenes de magnitud avogádricos, sin mencionar que no es matemáticamente posible (Schreiber y Schmitz, 1996). Particularmente el hecho de que  $ts$  sirva como modelo de la dinámica de las redes funcionales en fMRI cuando ambas mediciones operan escalas espacio-temporales desiguales, es lo que argumenta a favor de la existencia de un atractor en el espacio fase correspondiente a la dinámica cerebral (sin ser lo anterior una demostración).

En el contexto clínico, se han observado alteraciones de las redes funcionales, es decir hiper-reclutamiento o sub-reclutamiento en la conformación y sincronización de redes funcionales en estado de reposo (Bressler y Menon, 2010; Pievani y col., 2011; Menon, 2011). Dichas alteraciones podría corresponder a la pérdida de complejidad del sistema y/o deformaciones del atractor. Finalmente, hipotetizamos que el estado crítico y la actividad estacionaria dada por el atractor podrían corresponder a diferentes perfiles dinámicos de la actividad cerebral debido a la clara relación entre la dinámica de las desviaciones funcionales al SCP y la actividad espontánea de la señal BOLD en estado de reposo en la DMN, ECN y SN (ver sec. 3.5.1). Los resultados expuestos en esta tesis no implican criticalidad de la actividad neuronal (pues ya se ha explorado antes), pero el argumento de que existe una estructura estacionaria en el espacio fase es un argumento complementario y plausible en la dilucidación conceptual del funcionamiento del cerebro.

## 5.4. Trabajos a futuro y limitaciones

Aunque el objetivo de este trabajo fue implementar un análisis novedoso a registros multimodales a través de un protocolo estándar, es imposible no dar cuenta sobre las limitaciones técnicas y metodológicas. El diseño experimental, la obtención de datos y el preprocesamiento, se implementó de acuerdo a un procedimiento estándar previamente validado. De acuerdo al análisis de los datos en cada etapa de preprocesamiento, podemos notar una leve disrupción del espectro de potencia de la señal del EEG como consecuencia de bucles de retroalimentación electromagnética debido a la adquisición de datos por MRI. Por otro lado, también existe una deformación espectral de la señal debido al balistocardiograma. En esta investigación usamos medidas de interrelación temporal como la correlación que no fueron muy afectadas por los artefactos antes mencionados, por lo cual dejamos de lado dichos efectos (por ahora), pero es importante ahondar en las causas de estos comportamientos (Abreu, Leal y Figueiredo, 2018). Esperamos realizar una investigación sobre tales efectos en el futuro.

Por otro lado, se puede observar que la distribución de los coeficientes de correlación a lo largo de los registros no siguen una distribución simétrica o gaussiana. Particularmente observamos que los coeficientes persistentemente grandes (a lo largo del tiempo) tienen una distribución sesgada (asimétrica). Por lo tanto, proponemos explorar una medida no paramétrica como el mediano para caracterizar los valores centrales de correlación y así estimar mejor el SCP.

En cuanto a limitaciones metodológicas, estas dan cuenta por parte del ICA y el GLM en registros multimodales. Ambos métodos pueden generar activaciones espurias debido a la presencia de ruido fisiológico en la señal EEG (Yuan y col., 2013; Chen y col., 2020). Por consiguiente, el contraste de cuantificadores de similitud tomando en cuenta los mapas del ICA como condición verdadera, conlleva cierto sesgo. La categorización de las redes obtenidas es complicada, pues existe una gran variedad de reportes y nombres dados a las pequeñas variaciones de los diferentes mapas de activación, dependiendo a veces del grupo de investigación o las áreas activadas (Uddin, Yeo y Spreng, 2019). Por lo tanto, es importante incluir mapas estadísticos asociados a redes canónicas en estado de reposo como modelos de condición verdadera contra el cual comparar los resultados obtenidos mediante el marco metodológico propuesto en este trabajo.

Ahondando en los mapas estadísticos en banda ancha, podemos observar una robusta activación de redes como la DMN, ECN y SN. Sin embargo, nuestros resultados en diferentes bandas aportan cierta evidencia a la naturaleza multimodal de dichas redes. En el análisis por bandas pudimos observar cualitativamente que los mapas de contraste positivo de ciertas frecuencias de actividad funcional activan puntualmente los diferentes nodos obtenidos en la banda ancha (ver sec.4.8). En el caso de la banda delta observamos activación en precúneo y parietales; que están presentes en la DMN. Para la banda teta observamos activación en lóbulos frontales y en menor medida en parietales, que son nodos encontrados en la DMN y ECN. En la banda alfa se observó poca activación de precúneo, activación en lóbulos frontales (específicamente en regiones mediales laterales) que usualmente están presentes en la ECN. Finalmente, en banda beta se ve gran traslape entre los mapas para contraste negativo de banda ancha vs. beta, es decir, se observa activación en áreas de la SN en el mapa de la actividad beta. Por consiguiente, hipotetizamos que los diferentes ritmos de la actividad eléctrica observada en el EEG (bandas de frecuencia), orquestan de manera local los diferentes nodos de una misma red en estado de reposo (Mantini y col., 2007; Jann y col., 2009; Jann y col., 2010; Samogin y col., 2019). Esperamos extender los resultados expuestos en 4.8 y planeamos realizar investigaciones a futuro sobre este tema.

Nuestros resultados concluyen que existe una relación entre tres RSN's, sin embargo, tuvimos que generar un contraste positivo y negativo, que es un tanto arbitrario, ya que los datos no se obtuvieron bajo un paradigma experimental de tarea. De acuerdo a nuestros resultados, es claro que las fluctuaciones alrededor de estructuras de interrelación temporal de la señal EEG se relacionan con la actividad de las RSN's. Sin embargo, la medida  $ts(n)$  proyecta toda la matriz de correlación de cada volumen a un coeficiente de correlación (similitud al SCP). Como consecuencia, se pierde la información particular de la interrelación de los electrodos. En la sección 4.9 mostramos que la separación de desviaciones negativas y positivas podría corresponder a la actividad de las redes DMN-ENC y SN respectivamente sin la necesidad de generar un contraste positivo y negativo en el GLM. Mediante el análisis de ICA obtuvimos 11 RSN's, por lo tanto, podemos suponer que una separación más fina de los elementos de la matriz  $d_{xy}(n)$  (ver ecuación 4.2) podría generar otras redes en datos EEG-fMRI multimodales. Probar tales hipótesis también queda como trabajo a futuro.

A pesar de analizar 53 registros simultáneos de EEG-fMRI en pacientes con epilepsia, el presente trabajo no hace ninguna afirmación sobre la naturaleza de este

trastorno. En estudios anteriores se mostró que el SCP no es específico del síndrome epiléptico (Müller y col., 2011), sin embargo, diferentes estudios de fMRI han mostrado que algunas redes en estado de reposos pueden presentar deformaciones como consecuencia de la neuropatología (Zang, Zhao y col., 2012; Pittau y col., 2012; Centeno y Carmichael, 2014; Gotman, 2008). Los resultados expuestos en esta tesis hicieron uso de registros de pacientes con un gran variedad de síndromes epilépticos por lo que podemos esperar deformaciones similares a las antes expuestas. Tales efectos en conjunto con la baja prevalencia en los mapas de activación podrían explicar los pequeños valores de sensibilidad obtenidos entre las redes de ICA y GLM. Por ahora, hemos encontrado que el mapa correspondiente al grupo de epilepsia del lóbulo medial temporal (izquierdo) posee una red fragmentada y poco activa en comparación con el grupo de epilepsia idiopática generalizada (ver apéndice B). Por otro lado, se ha reportado que medidas no lineales dan mayor cuenta de actividad epileptiforme focalizada en registros intra-craneales durante la fase perictal. De esta manera, hipotetizamos que si tomamos en cuenta la naturaleza no lineal de la dinámica cerebral (Portnova y col., 2018), es decir, generar predictores basados en medidas no lineales, estos podrían servir como herramientas prometedoras en la dilucidación del fenómeno epiléptico en pacientes fármaco-resistentes. Se plantea abordar esta estrategia en investigaciones futuras.

Además del análisis de bandas y con base en los resultados descritos en la sección 4.5, se propone analizar registros multimodales de sujetos sanos durante el desempeño de tareas específicas que no sean reposos. Se hipotetiza que el predictor  $ts(n)$  en este tipo de registros generaría mapas de redes funcionales particulares de la tarea *per se*. Es decir, se espera que la señal BOLD de registros de tareas motrices, se relacione con el predictor  $ts(n)$  en mapas de activación de la red sensori-motora. En general, se espera que las desviaciones ( $ts(n)$ ) marquen el comportamiento de la dinámica de la señal BOLD en redes asociadas a las tareas y no independientemente de estas.

Finalmente, es necesario obtener datos de grupos más grandes y homogéneos que los disponibles hasta el momento, con el objetivo de encontrar diferencias entre los diferentes síndromes. Además del incremento de la muestra, es importante contrastar los mapas patológicos con mapas de datos provenientes de sujetos sanos. Por lo anterior, esta investigación se centró en el vínculo entre los procesos dinámicos que actúan en las diferentes escalas de tiempo y espacio, y no en la patología en sí. También se plantea la importancia de investigar la caracterización de trastornos fisiológicos del cerebro a través de fluctuaciones a la Red Funcional estacionaria en datos como EEG, MEG, fMRI, etcétera.



## 6 Conclusiones

Cada red es un sistema en sí mismo y parece que el cerebro se compone de una arquitectura multi-sistémica donde estas redes cooperan o compiten independientemente de la vigilia, el sueño, el reposo o una tarea específica (Houldin y col., 2019; Horovitz y col., 2008). Mediante ICA pudimos constatar que la combinación lineal de las redes en estado de reposo (componentes espaciales) da a luz a fluctuaciones espontáneas de la señal BOLD, lo que se podría traducir en propiedades emergentes en otros estados fisiológicos. La teoría del espacio de trabajo global (Baars, 2005) trata de explicar cómo emerge la conciencia y propone que la competencia de ciertos circuitos neuronales da lugar a los diferentes estados de conciencia (Dehaene, Kerszberg y Changeux, 1998). En analogía se describen las redes presentes en la conciencia como los bailarines alumbrados sobre el escenario (Baars, 2005). Extrapolando dicha teoría a los diferentes estados fisiológicos, podemos teorizar que el escenario sobre el cual danzan los bailarines (siendo los bailarines las redes estructuras y funcionales) podría ser una manifestación jerárquica de un estado basal más elemental y estacionario. Por lo que concluimos que la redes en estado de reposo y las desviaciones al SCP (patrón de correlación estacionario) observado en EEG, son el reflejo de deformaciones de una arquitectura funcional más fundamental (el escenario). Es deseable que el estado basal entonces facilite la mayor cantidad de patrones de sincronización espacio-temporal a través de una arquitectura estructural particular (Van Den Heuvel y col., 2009; Van Den Heuvel y Pol, 2010), que podría corresponder a un atractor y el estado crítico. En este trabajo mostramos que la existencia de relaciones dinámicas entre registros a diferentes escalas espacio-temporales a través de desviaciones a estructuras funcionales estables (SCP), sin embargo, aún es importante probar explícitamente la existencia de dichas estructuras estables en registros con otras propiedades espacio-temporal (además de lo ya probado en EEG mediante el SCP) como MEG, fMRI, PET, etcétera.

Por medio del análisis de 53 registros multimodales de pacientes con epilepsia, probamos que deformaciones de estructuras funcionales estables (reflejadas en el SCP) en mediciones de actividad rápida (EEG), se relaciona con la actividad espontánea lenta de la señal BOLD. La relación entre ambas dinámicas es visible en la DMN, SN y ECN. Estos resultados son independientes de la remoción de la señal global (Fox y col., 2009) y aportan evidencia sobre la flexibilidad multimodal de las redes en estado de reposo. Por lo tanto, podemos concluir que las desviaciones al SCP y la actividad de las diferentes RSN's, son perfiles diferentes de un mismo fenómeno, probablemente la consecuencia de deformaciones de una superestructura fundamental estacionaria determinista. Tales deformaciones (fluctuaciones/desviaciones a estructuras estables) marcan una nueva pauta metodológica para el análisis de señales neurológicas. Se espera que dicho enfoque abra un nuevo horizonte conceptual y metodológico mediante el cual sea posible entender un poco más los mecanismos de acción detrás de la dinámica cerebral.

Los resultados expuestos en esta tesis conformaron parte de una publicación en la



revista Neuroimage (Arzate-Mena y col., 2021) que pueden consultarse en <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118763>, además de la colaboración en trabajos complementarios durante el doctorado (Rios y col., 2019; Olguín-Rodríguez y col., 2018).

# A Apéndice

## A.1. Tablas de mapas de Activación Grupal

Por medio del atlas de Etiquetado Anatómico Automático (AAL) (Tzourio-Mazoyer y col., 2002, derivamos las regiones anatómicas específicas asociadas con las activaciones positivas (Tabla A.1) y negativas (Tabla A.2). Ambas tablas muestran solo clústeres con más de 20 vóxeles activados, que al mismo tiempo representan más del 1 % del ROI (región de interés). Las columnas en ambas tablas muestran el nombre del ROI (etiqueta AAL), el Z máximo -puntaje del vóxel en el ROI, el número de vóxeles activados en el ROI y el porcentaje de volumen activado en el ROI.

Dos regiones del atlas de AAL tenían subregiones que mostraban activación para el contraste positivo y negativo en respuesta al predictor ts basado en EEG. El mid-cingulado en el atlas AAL tenía pequeñas subregiones no superpuestas que mostraban activación de contraste positivo y negativo en respuesta al predictor en ambos hemisferios: 2.9 % activaciones positivas izquierda y 11.6 % activaciones negativas, 4.0 % activaciones positivas derechas y 9.7 % activaciones negativas. Sin embargo, el porcentaje de vóxeles activados para el contraste positivo y negativo simultáneamente dentro de la misma área es bastante pequeño. El hecho de que la misma región pueda mostrar activación para el contraste negativo y positivo, no implica se deba a los mismos vóxeles en la región. De hecho, diferentes vóxeles de una misma región pueden mostrar diversos comportamientos.

AAL ROI	Max. Zscore	Activated voxels	Vol. % of ROI
Angular_R	3.43	979	55.88
Frontal_Mid_R	3.43	976	19.12
Frontal_Sup_Medial_L	3.40	759	25.37
Frontal_Sup_R	3.44	539	13.29
Frontal_Mid_L	3.39	439	9.03
Frontal_Inf_Orb_L	3.42	427	25.27
Angular_L	3.41	410	34.95
Frontal_Sup_L	3.39	369	10.25
Frontal_Sup_Medial_R	3.41	330	15.46
Parietal_Inf_L	3.40	322	13.16
Temporal_Mid_R	3.43	293	6.65
Cingulum_Ant_L	3.44	260	18.57
Frontal_Inf_Orb_R	3.38	246	14.41
Frontal_Med_Orb_L	3.46	238	33.1
Frontal_Inf_Tri_R	3.39	233	10.83
Temporal_Inf_R	3.44	232	6.52
Cingulum_Ant_R	3.41	216	16.45
Parietal_Inf_R	3.41	215	15.99
Frontal_Mid_Orb_L	3.35	180	20.27
Precuneus_R	3.29	172	5.27
Occipital_Mid_R	3.32	167	7.96
Frontal_Med_Orb_R	3.42	160	18.69
Frontal_Mid_Orb_R	3.37	125	12.32
Parietal_Sup_L	3.46	120	5.81
Rectus_R	3.34	119	15.97
Parietal_Sup_R	3.32	114	5.13
Rectus_L	3.39	89	10.45
Cingulum_Mid_R	3.31	88	3.99
Precuneus_L	3.28	83	2.35
Cingulum_Post_L	3.33	78	16.85
Occipital_Sup_R	3.38	74	5.24
Cingulum_Post_R	3.35	64	19.1
Cingulum_Mid_L	3.46	56	2.89
Occipital_Mid_L	3.28	53	1.62

CUADRO A.1: Reporte de regiones activadas por contraste positivo de acuerdo al atlas (AAL) (Tzourio-Mazoyer y col., 2002. La tabla solo muestra regiones donde se hayan activado más de 20 vóxeles con densidad sobre la región de interés (ROI) mayor al 1 %.

AAL ROI	Max. Zscore	Activated voxels	Vol. % of ROI
Postcentral_L	3.48	1130	29.03
SupraMarginal_R	3.49	563	28.52
Rolandic_Oper_R	3.45	559	42
Insula_R	3.41	459	25.93
Rolandic_Oper_L	3.41	394	39.8
Temporal_Sup_R	3.42	372	11.84
Postcentral_R	3.36	306	8
Supp_Motor_Area_R	3.41	304	12.82
Supp_Motor_Area_L	3.42	292	13.6
Insula_L	3.41	278	14.96
Cerebelum_4_5_R	3.39	227	26.36
Cingulum_Mid_L	3.42	226	11.64
Cingulum_Mid_R	3.45	213	9.67
Temporal_Sup_L	3.38	162	7.06
Precentral_R	3.34	156	4.61
Cerebelum_6_L	3.42	152	8.97
Cerebelum_6_R	3.32	150	8.36
Temporal_Pole_Sup_R	3.46	132	9.87
Vermis_4_5	3.33	98	14.74
Precentral_L	3.40	91	2.58
SupraMarginal_L	3.40	79	6.29
Heschl_R	3.37	79	31.73
Heschl_L	3.43	76	33.78
Vermis_6	3.33	75	20.22
Putamen_R	3.43	60	5.64
Cerebelum_4_5_L	3.36	47	4.18
Vermis_3	3.38	36	15.79
Vermis_1_2	3.43	23	43.4

CUADRO A.2: Reporte de regiones activadas por contraste negativo de acuerdo al atlas (AAL) (Tzourio-Mazoyer y col., 2002. La tabla solo muestra regiones donde se hayan activado más de 20 vóxeles con densidad sobre la región de interés (ROI) mayor al 1 %.



## B Apéndice

La figura B.1 muestra el mapa de activación grupal de 13 pacientes con epilepsia idiopática generalizada en respuesta al predictor  $ts(n)$  en la banda ancha. El contraste positivo corresponde al panel de la izquierda y el negativo al panel de la derecha.

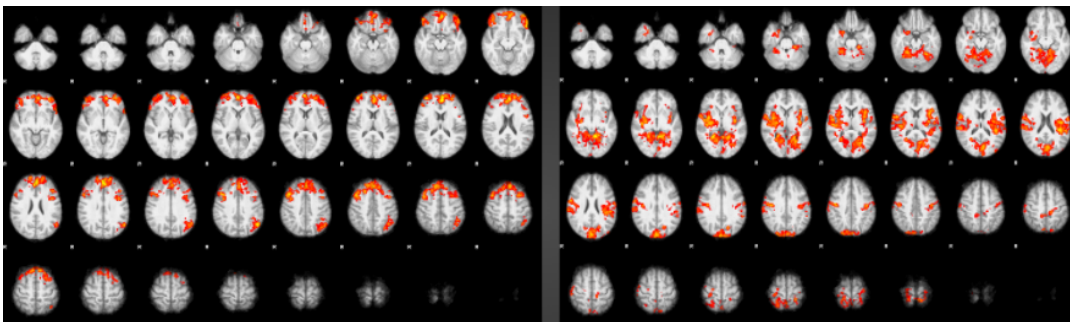


FIGURA B.1: Mapa estadístico para el grupo de epilepsia idiopática generalizada en banda ancha. La figura muestra el mapa estadístico umbralizado en  $Z \geq 3.1$  correspondiente a 13 pacientes con epilepsia idiopática generalizada. El contraste positivo se muestra a la izquierda (amarillo-rojo) y a la derecha el contraste negativo (amarillo-rojo). Se muestra orientación radiológica, en el plano axial.

La figura B.2 muestra el mapa de activación para el predictor  $ts(n)$  en la banda ancha, para 6 pacientes en el grupo de epilepsia del lóbulo temporal medial, con foco epiléptico izquierdo. El contraste positivo corresponde al panel de la izquierda y el negativo al panel de la derecha.

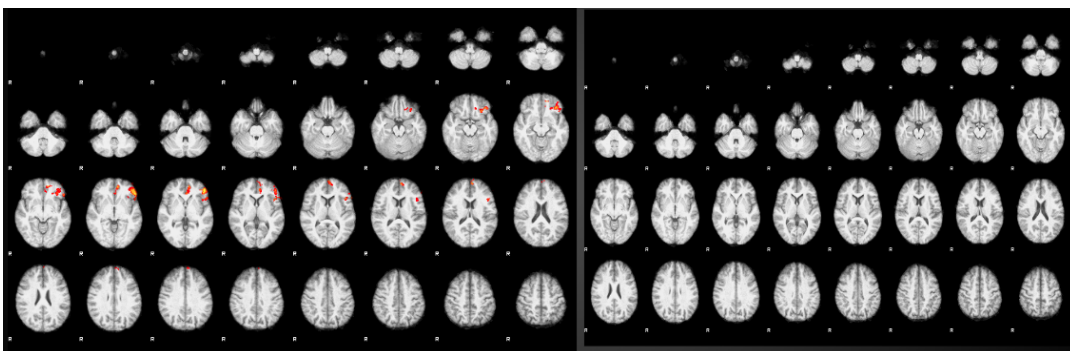


FIGURA B.2: Mapa estadístico para el grupo de epilepsia del lóbulo temporal medial en banda ancha. La figura muestra el mapa estadístico umbralizado en  $Z \geq 3,1$  correspondiente a 6 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial. El contraste positivo se muestra a la izquierda (amarillo-rojo) y a la derecha el contraste negativo (amarillo-rojo). Se muestra orientación radiológica, en el plano axial.



# Bibliografía

- Abreu, Rodolfo, Alberto Leal y Patrícia Figueiredo (2018). «EEG-informed fMRI: a review of data analysis methods». En: *Frontiers in human neuroscience* 12, pág. 29. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00029>.
- Abreu, Rodolfo, Marco Simões y Miguel Castelo-Branco (2020). «Pushing the limits of EEG: estimation of large-scale functional brain networks and their dynamics validated by simultaneous fMRI». En: *Frontiers in Neuroscience* 14, pág. 323. DOI: [doi:10.3389/fnins.2020.00323](https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00323).
- Aguilar, Wendy y col. (2014). «The past, present, and future of artificial life». En: *Frontiers in Robotics and AI* 1, pág. 8.
- Alivisatos, A Paul y col. (2012). «The brain activity map project and the challenge of functional connectomics». En: *Neuron* 74.6, págs. 970-974.
- Allen, Philip J, Oliver Josephs y Robert Turner (2000). «A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI». En: *Neuroimage* 12.2, págs. 230-239. DOI: <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0599>.
- Allen, Philip J y col. (1998). «Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction». En: *Neuroimage* 8.3, págs. 229-239.
- Andersson, Jesper LR, Mark Jenkinson, Stephen Smith y col. (2007). «Non-linear registration, aka spatial normalisation». En: *FMRIB technical report TR07JA2*. Oxford, United Kingdom FMRIB Centre.
- Andersson, JL, Mark Jenkinson y S Smith (2007). *Non-linear optimisation. FMRIB Analysis Group Technical Reports. TR07JA1*.
- Andrzejak, Ralph G, Kaspar Schindler y Christian Rummel (2012). «Nonrandomness, nonlinear dependence, and nonstationarity of electroencephalographic recordings from epilepsy patients». En: *Physical Review E* 86.4, pág. 046206.
- Arzate-Mena, J. Daniel y col. (2021). «Stationary EEG Pattern relates to large-scale Resting State Networks –An EEG-fMRI study connecting brain networks across time-scales». En: *NeuroImage* 246, pág. 118763.
- Baars, Bernard J (2005). «Global workspace theory of consciousness: toward a cognitive neuroscience of human experience». En: *Progress in brain research* 150, págs. 45-53.
- Bacon, Francis (1902). «Novum organum (1620)». En: *PF Collier & Son, New York*, pág. 45.
- Bargmann, Cornelia I y William T Newsome (2014). «The brain research through advancing innovative neurotechnologies (BRAIN) initiative and neurology». En: *JAMA neurology* 71.6, págs. 675-676.
- Başar, Erol y col. (1999). «Are cognitive processes manifested in event-related gamma, alpha, theta and delta oscillations in the EEG?» En: *Neuroscience letters* 259.3, págs. 165-168.
- Bassett, Danielle Smith y ED Bullmore (2006). «Small-world brain networks». En: *The neuroscientist* 12.6, págs. 512-523.



- Beaty, Roger E y col. (2015). «Default and executive network coupling supports creative idea production». En: *Scientific reports* 5.1, págs. 1-14. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep10964>.
- Beckmann, Christian F, Mark Jenkinson y Stephen M Smith (2003). «General multilevel linear modeling for group analysis in FMRI». En: *Neuroimage* 20.2, págs. 1052-1063.
- Beckmann, Christian F y Stephen M Smith (2004). «Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging». En: *IEEE transactions on medical imaging* 23.2, págs. 137-152.
- (2005). «Tensorial extensions of independent component analysis for multisubject FMRI analysis». En: *Neuroimage* 25.1, págs. 294-311.
- Beckmann, Christian F y col. (2005). «Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis». En: *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 360.1457, págs. 1001-1013.
- Beggs, John M y Dietmar Plenz (2003). «Neuronal avalanches in neocortical circuits». En: *Journal of neuroscience* 23.35, págs. 11167-11177. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-35-11167.2003>.
- Beggs, John M y Nicholas Timme (2012). «Being critical of criticality in the brain». En: *Frontiers in physiology* 3, pág. 163. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00163>.
- Benedek, Mathias y col. (2014). «To create or to recall? Neural mechanisms underlying the generation of creative new ideas». En: *NeuroImage* 88, págs. 125-133. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.021>.
- Berger, Hans (1929). «Über das elektroencephalogramm des menschen». En: *Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten* 87.1, págs. 527-570.
- Berlekamp, Elwyn R, John H Conway y Richard K Guy (2018). *Winning Ways for Your Mathematical Plays, Volume 3*. Vol. 3. CRC Press.
- Biswal, Bharat y col. (1995). «Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI». En: *Magnetic resonance in medicine* 34.4, págs. 537-541.
- Boccaletti, Stefano y col. (2006). «Complex networks: Structure and dynamics». En: *Physics reports* 424.4-5, págs. 175-308.
- Bressler, Steven L y Vinod Menon (2010). «Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles». En: *Trends in cognitive sciences* 14.6, págs. 277-290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.04.004>.
- Bressler, Steven L y Emmanuelle Tognoli (2006). «Operational principles of neurocognitive networks». En: *International journal of psychophysiology* 60.2, págs. 139-148.
- Britz, Juliane, Dimitri Van De Ville y Christoph M Michel (2010). «BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics». En: *Neuroimage* 52.4, págs. 1162-1170.
- Buckner, Randy L y Daniel C Carroll (2007). «Self-projection and the brain». En: *Trends in cognitive sciences* 11.2, págs. 49-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.11.004>.
- Buckner, Randy L, Fenna M Krienen y BT Thomas Yeo (2013). «Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI». En: *Nature neuroscience* 16.7, págs. 832-837.
- Bullmore, Ed y Olaf Sporns (2009). «Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems». En: *Nature reviews neuroscience* 10.3, págs. 186-198.
- Buzsaki, Gyorgy (2006). *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press.

- Centeno, Maria y David W Carmichael (2014). «Network connectivity in epilepsy: resting state fMRI and EEG-fMRI contributions». En: *Frontiers in neurology* 5, pág. 93. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00093>.
- Chen, Jingyuan E y col. (2020). «Resting-state “physiological networks”». En: *NeuroImage* 213, pág. 116707. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116707>.
- Chialvo, Dante R (2007). «The brain near the edge». En: *AIP Conference Proceedings*. Vol. 887. 1. American Institute of Physics, págs. 1-12. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.2709580>.
- (2010). «Emergent complex neural dynamics». En: *Nature physics* 6.10, págs. 744-750.
- Chicco, Davide, Valery Starovoitov y Giuseppe Jurman (2021). «The benefits of the matthews correlation coefficient (MCC) over the diagnostic odds ratio (DOR) in binary classification assessment». En: *IEEE Access* 9, págs. 47112-47124. DOI: [10.1109/ACCESS.2021.3068614](https://doi.org/10.1109/ACCESS.2021.3068614).
- Christov, Ivaylo I (2004). «Real time electrocardiogram QRS detection using combined adaptive threshold». En: *Biomedical engineering online* 3.1, pág. 28.
- Cordes, Dietmar y col. (2000). «Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging». En: *American journal of neuroradiology* 21.9, págs. 1636-1644.
- Corsi-Cabrera, M, S Solis-Ortiz y MA Guevara (1997). «Stability of EEG inter-and intrahemispheric correlation in women». En: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 102.3, págs. 248-255.
- Corsi-Cabrera, María y col. (2007). «Within-subject reliability and inter-session stability of EEG power and coherent activity in women evaluated monthly over nine months». En: *Clinical Neurophysiology* 118.1, págs. 9-21.
- Costa, Madalena, Ary L Goldberger y C-K Peng (2005). «Multiscale entropy analysis of biological signals». En: *Physical review E* 71.2, pág. 021906.
- Curtis, Clayton E y Mark D’Esposito (2003). «Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory». En: *Trends in cognitive sciences* 7.9, págs. 415-423. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(03\)00197-9](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(03)00197-9).
- Damoiseaux, Jessica S y col. (2006). «Consistent resting-state networks across healthy subjects». En: *Proceedings of the national academy of sciences* 103.37, págs. 13848-13853.
- Deco, Gustavo y Morten L Kringelbach (2020). «Turbulent-like dynamics in the human brain». En: *Cell reports* 33.10, pág. 108471.
- Deco, Gustavo, Diego Vidaurre y Morten L Kringelbach (2021). «Revisiting the global workspace orchestrating the hierarchical organization of the human brain». En: *Nature human behaviour* 5.4, págs. 497-511.
- Dehaene, Stanislas, Michel Kerszberg y Jean-Pierre Changeux (1998). «A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks». En: *Proceedings of the national Academy of Sciences* 95.24, págs. 14529-14534.
- Deichmann, Ralf, Christian Schwarzbauer y Robert Turner (2004). «Optimisation of the 3D MDEFT sequence for anatomical brain imaging: technical implications at 1.5 and 3 T». En: *Neuroimage* 21.2, págs. 757-767.
- Delorme, Arnaud y Scott Makeig (2004). «EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis». En: *Journal of neuroscience methods* 134.1, págs. 9-21.
- Dreher, Jean-Claude y Karen Faith Berman (2002). «Fractionating the neural substrate of cognitive control processes». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99.22, págs. 14595-14600. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.222193299>.
- Eguiluz, Victor M y col. (2005). «Scale-free brain functional networks». En: *Physical review letters* 94.1, pág. 018102.

- Escudero, J y col. (2006). «Analysis of electroencephalograms in Alzheimer's disease patients with multiscale entropy». En: *Physiological measurement* 27.11, pág. 1091.
- Ferree, Thomas C, MT Clay y Don M Tucker (2001). «The spatial resolution of scalp EEG». En: *Neurocomputing* 38, págs. 1209-1216.
- Fink, Andreas y col. (2009). «The creative brain: Investigation of brain activity during creative problem solving by means of EEG and fMRI». En: *Human brain mapping* 30.3, págs. 734-748. DOI: <https://doi.org/10.1002/hbm.20538>.
- Fink, Andreas y col. (2014). «Creativity and schizotypy from the neuroscience perspective». En: *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 14.1, págs. 378-387. DOI: <https://doi.org/10.3758/s13415-013-0210-6>.
- Fox, Michael D y Marcus E Raichle (2007). «Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging». En: *Nature reviews neuroscience* 8.9, págs. 700-711. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn2201>.
- Fox, Michael D y col. (2005). «The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102.27, págs. 9673-9678. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>.
- Fox, Michael D y col. (2006). «Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103.26, págs. 10046-10051.
- Fox, Michael D y col. (2009). «The global signal and observed anticorrelated resting state brain networks». En: *Journal of neurophysiology* 101.6, págs. 3270-3283. DOI: <https://doi.org/10.1152/jn.90777.2008>.
- Fraiman, Daniel y col. (2009). «Ising-like dynamics in large-scale functional brain networks». En: *Physical Review E* 79.6, pág. 061922. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.79.061922>.
- Friston, Karl J y col. (1996). «Movement-related effects in fMRI time-series». En: *Magnetic resonance in medicine* 35.3, págs. 346-355. DOI: [10.1002/mrm.1910350312](https://doi.org/10.1002/mrm.1910350312).
- Glas, Afina S y col. (2003). «The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance». En: *Journal of clinical epidemiology* 56.11, págs. 1129-1135.
- Goldman, Robin I y col. (2002). «Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm». En: *Neuroreport* 13.18, pág. 2487.
- Gotman, Jean (2008). «Epileptic networks studied with EEG-fMRI». En: *Epilepsia* 49, págs. 42-51.
- Goulden, Nia y col. (2014). «The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: replication from DCM». En: *Neuroimage* 99, págs. 180-190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.052>.
- Greicius, Michael D y col. (2003). «Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100.1, págs. 253-258.
- Greicius, Michael D y col. (2009). «Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network». En: *Cerebral cortex* 19.1, págs. 72-78.
- Greve, Douglas N y Bruce Fischl (2009). «Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration». En: *Neuroimage* 48.1, págs. 63-72.
- Gusnard, Debra A y Marcus E Raichle (2001). «Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain». En: *Nature reviews neuroscience* 2.10, págs. 685-694.
- Haas, Lindsay F (2003). «Hans berger (1873–1941), richard caton (1842–1926), and electroencephalography». En: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 74.1, págs. 9-9.

- Haimovici, Ariel y col. (2013). «Brain Organization into Resting State Networks Emerges at Criticality on a Model of the Human Connectome». En: *Physical Review Letters* 110.17, pág. 178101. ISSN: 0031-9007. DOI: [10.1103/PhysRevLett.110.178101](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.110.178101).
- Hastings, Harold M (1984). «Stability of large systems». En: *BioSystems* 17.2, págs. 171-177.
- He, Biyu J y col. (2008). «Electrophysiological correlates of the brain's intrinsic large-scale functional architecture». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105.41, págs. 16039-16044.
- Held, P y col. (1995). «Three-dimensional MP-RAGE—an alternative to conventional three-dimensional FLASH sequences for the diagnosis of viscerocranial tumours?». En: *The British journal of radiology* 68.816, págs. 1316-1324.
- Horovitz, Silvina G y col. (2008). «Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: A simultaneous EEG-fMRI study». En: *Human brain mapping* 29.6, págs. 671-682.
- Horovitz, Silvina G y col. (2009). «Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106.27, págs. 11376-11381.
- Houldin, Evan y col. (2019). «Toward a complete taxonomy of resting state networks across wakefulness and sleep: an assessment of spatially distinct resting state networks using independent component analysis». En: *Sleep* 42.3, zsy235.
- Hyvarinen, Aapo (1999). «Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis». En: *IEEE transactions on Neural Networks* 10.3, págs. 626-634.
- Iannetti, Gian Domenico y col. (2005). «Simultaneous recording of laser-evoked brain potentials and continuous, high-field functional magnetic resonance imaging in humans». En: *Neuroimage* 28.3, págs. 708-719.
- Ives, JR y col. (1993). «Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI». En: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 87.6, págs. 417-420.
- Jann, Kay y col. (2008). «BOLD correlates of continuously fluctuating epileptic activity isolated by independent component analysis». En: *Neuroimage* 42.2, págs. 635-648.
- Jann, Kay y col. (2009). «BOLD correlates of EEG alpha phase-locking and the fMRI default mode network». En: *Neuroimage* 45.3, págs. 903-916.
- Jann, Kay y col. (2010). «Topographic electrophysiological signatures of fMRI resting state networks». En: *PloS one* 5.9, e12945.
- Jenkinson, Mark y Stephen Smith (2001). «A global optimisation method for robust affine registration of brain images». En: *Medical image analysis* 5.2, págs. 143-156.
- Jenkinson, Mark y col. (2002). «Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images». En: *Neuroimage* 17.2, págs. 825-841.
- Johansen, Thomas Kjeller (2008). *Plato's natural philosophy: A study of the Timaeus-Critias*. Cambridge University Press.
- Kaiser, Jochen y Werner Lutzenberger (2005). «Human gamma-band activity: a window to cognitive processing». En: *Neuroreport* 16.3, págs. 207-211.
- Kramer, Mark A y col. (2011). «Emergence of persistent networks in long-term intracranial EEG recordings». En: *Journal of Neuroscience* 31.44, págs. 15757-15767.
- Ladyman, James, James Lambert y Karoline Wiesner (2013). «What is a complex system?». En: *European Journal for Philosophy of Science* 3.1, págs. 33-67. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13194-012-0056-8>.
- Lancaster, Gemma y col. (2018). «Surrogate data for hypothesis testing of physical systems». En: *Physics Reports* 748, págs. 1-60.
- Laufs, Helmut y col. (2003). «EEG-correlated fMRI of human alpha activity». En: *Neuroimage* 19.4, págs. 1463-1476.
- Lemieux, Louis y col. (1997). «Recording of EEG during fMRI experiments: patient safety». En: *Magnetic Resonance in Medicine* 38.6, págs. 943-952.

- Linkenkaer-Hansen, Klaus y col. (2001). «Long-range temporal correlations and scaling behavior in human brain oscillations». En: *Journal of Neuroscience* 21.4, págs. 1370-1377.
- Logothetis, Nikos K y col. (2001). «Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal». En: *nature* 412.6843, págs. 150-157.
- Mantini, Dante y col. (2007). «Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104.32, págs. 13170-13175.
- Markram, Henry (2006). «The blue brain project». En: *Nature Reviews Neuroscience* 7.2, págs. 153-160.
- Mason, Malia F y col. (2007). «Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought». En: *Science* 315.5810, págs. 393-395. DOI: [DOI : 10 . 1126 / science . 1131295](https://doi.org/10.1126/science.1131295).
- Menon, Vinod (2011). «Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model». En: *Trends in cognitive sciences* 15.10, págs. 483-506. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>.
- Menon, Vinod y Lucina Q Uddin (2010). «Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function». En: *Brain Structure and Function* 214.5-6, págs. 655-667. DOI: [10 . 1007 / s00429 - 010 - 0262 - 0](https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0).
- Müller, Markus F y col. (2011). «Evolution of genuine cross-correlation strength of focal onset seizures». En: *Journal of clinical neurophysiology* 28.5, págs. 450-462.
- Müller, Markus Franziskus y col. (2014). «Standing waves as an explanation for generic stationary correlation patterns in noninvasive EEG of focal onset seizures». En: *Brain connectivity* 4.2, págs. 131-144. DOI: <https://doi.org/10.1089/brain.2013.0192>.
- Münnix, Michael C y col. (2012). «Identifying states of a financial market». En: *Scientific reports* 2, pág. 644.
- Neuner, Irene y col. (2014). «The default mode network and EEG regional spectral power: a simultaneous fMRI-EEG study». En: *PLoS One* 9.2, e88214.
- Niazy, Rami K y col. (2005). «Removal of FMRI environment artifacts from EEG data using optimal basis sets». En: *Neuroimage* 28.3, págs. 720-737.
- Niazy, RK y col. (1999). «Improved fMRI artifact reduction from simultaneously acquired EEG data using slice dependant template matching». En: *NeuroReport* 80.4.
- Ogawa, Seiji y col. (1990a). «Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation». En: *proceedings of the National Academy of Sciences* 87.24, págs. 9868-9872.
- Ogawa, Seiji y col. (1990b). «Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields». En: *Magnetic resonance in medicine* 14.1, págs. 68-78.
- Olbrich, Eckehard, Peter Achermann y Thomas Wennekers (2011). *The sleeping brain as a complex system*.
- Olguín-Rodríguez, Paola V y col. (2018). «Characteristic Fluctuations Around Stable Attractor Dynamics Extracted from Highly Nonstationary Electroencephalographic Recordings». En: *Brain connectivity* 8.8, págs. 457-474. DOI: <https://doi.org/10.1089/brain.2018.0609>.
- Park, Jeong-Hyeon y col. (2007). «Multiscale entropy analysis of EEG from patients under different pathological conditions». En: *Fractals* 15.04, págs. 399-404.
- Penny, William D y col. (2011). *Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images*. Elsevier.
- Pievani, Michela y col. (2011). «Functional network disruption in the degenerative dementias». En: *The Lancet Neurology* 10.9, págs. 829-843. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70158-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70158-2).

- Pittau, Francesca y col. (2012). «Patterns of altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy». En: *Epilepsia* 53.6, págs. 1013-1023. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03464.x>.
- Plerou, Vasiliki y col. (1999). «Universal and nonuniversal properties of cross correlations in financial time series». En: *Physical review letters* 83.7, pág. 1471.
- Plerou, Vasiliki y col. (2002). «Random matrix approach to cross correlations in financial data». En: *Physical Review E* 65.6, pág. 066126.
- Poil, Simon-Shlomo, Arjen van Ooyen y Klaus Linkenkaer-Hansen (2008). «Avalanche dynamics of human brain oscillations: relation to critical branching processes and temporal correlations». En: *Human brain mapping* 29.7, págs. 770-777. DOI: <https://doi.org/10.1002/hbm.20590>.
- Poil, Simon-Shlomo y col. (2012). «Critical-state dynamics of avalanches and oscillations jointly emerge from balanced excitation/inhibition in neuronal networks». En: *Journal of Neuroscience* 32.29, págs. 9817-9823. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5990-11.2012>.
- Poldrack, Russell A, Jeanette A Mumford y Thomas E Nichols (2011). *Handbook of functional MRI data analysis*. Cambridge University Press.
- Portnova, Galina V y col. (2018). «Correlation of BOLD signal with linear and nonlinear patterns of EEG in resting state EEG-informed fMRI». En: *Frontiers in human neuroscience* 11, pág. 654.
- Raichle, Marcus E (2006). «The brain's dark energy». En: *Science-New York Then Washington-* 314.5803, pág. 1249. DOI: [DOI:10.1126/science.1134405](https://doi.org/10.1126/science.1134405).
- (2015). «The brain's default mode network». En: *Annual review of neuroscience* 38, págs. 433-447.
- Raichle, Marcus E y Mark A Mintun (2006). «Brain work and brain imaging». En: *Annu. Rev. Neurosci.* 29, págs. 449-476.
- Raichle, Marcus E y Abraham Z Snyder (2007). «A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea». En: *Neuroimage* 37.4, págs. 1083-1090.
- Raichle, Marcus E y col. (2001). «A default mode of brain function». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98.2, págs. 676-682.
- Rajkumar, Ravichandran y col. (2018). «Comparison of EEG microstates with resting state fMRI and FDG-PET measures in the default mode network via simultaneously recorded trimodal (PET/MR/EEG) data». En: *Human brain mapping*. DOI: <https://doi.org/10.1002/hbm.24429>.
- Rios, Wady Alexander y col. (2019). «The influence of EEG references on the analysis of spatio-temporal interrelation patterns». En: *Frontiers in neuroscience* 13, pág. 941. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00941>.
- Samogin, Jessica y col. (2019). «Shared and connection-specific intrinsic interactions in the default mode network». En: *Neuroimage* 200, págs. 474-481. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.07.007>.
- Sandrone, Stefano y col. (2012). «Angelo Mosso (1846–1910)». En: *Journal of neurology* 259.11, págs. 2513-2514. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6632-1>.
- Sandrone, Stefano y col. (2014). «Weighing brain activity with the balance: Angelo Mosso's original manuscripts come to light». En: *Brain* 137.2, págs. 621-633.
- Schacter, Daniel L y col. (2012). «The future of memory: remembering, imagining, and the brain». En: *Neuron* 76.4, págs. 677-694. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.11.001>.
- Schelter, Bjö, Jens Timmer y Andreas Schulze-Bonhage (2008). *Seizure prediction in epilepsy*. Wiley Online Library.

- Schneider, Marguerite y Mark Somers (2006). «Organizations as complex adaptive systems: Implications of complexity theory for leadership research». En: *The Leadership Quarterly* 17.4, págs. 351-365.
- Schölvinck, Marieke L y col. (2010). «Neural basis of global resting-state fMRI activity». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107.22, págs. 10238-10243.
- Schomer, Donald L y Fernando Lopes Da Silva (2012). *Niedermeyer's electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Schreiber, Thomas y Andreas Schmitz (1996). «Improved surrogate data for nonlinearity tests». En: *Physical Review Letters* 77.4, págs. 635-638. ISSN: 0031-9007. DOI: [10.1103/PhysRevLett.77.635](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.635). arXiv: 9909041 [chao-dyn].
- (2000). «Surrogate time series». En: *Physica D: Nonlinear Phenomena* 142.3-4, págs. 346-382. ISSN: 01672789. DOI: [10.1016/S0167-2789\(00\)00043-9](https://doi.org/10.1016/S0167-2789(00)00043-9). arXiv: 9909037 [chao-dyn].
- Schrodinger, Roger, Erwin Schrödinger y Erwin Schr Dinger (1992). *What is life?: With mind and matter and autobiographical sketches*. Cambridge university press.
- Seeley, William W y col. (2007). «Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control». En: *Journal of Neuroscience* 27.9, págs. 2349-2356. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>.
- Seitzman, Benjamin A y col. (2019). «The state of resting state networks». En: *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 28.4, págs. 189-196.
- Shew, Woodrow L y col. (2009). «Neuronal avalanches imply maximum dynamic range in cortical networks at criticality». En: *Journal of neuroscience* 29.49, págs. 15595-15600.
- Singer, Wolf (2013). «Cortical dynamics revisited». En: *Trends in cognitive sciences* 17.12, págs. 616-626.
- Smith, Stephen M (2002). «Fast robust automated brain extraction». En: *Human brain mapping* 17.3, págs. 143-155.
- Smith, Stephen M y col. (2009). «Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest». En: *Proceedings of the national academy of sciences* 106.31, págs. 13040-13045.
- Sporns, Olaf, Giulio Tononi y Gerald M Edelman (2000). «Theoretical neuroanatomy: relating anatomical and functional connectivity in graphs and cortical connection matrices». En: *Cerebral cortex* 10.2, págs. 127-141.
- Spreng, R Nathan (2012). «The fallacy of a "task-negative" network». En: *Frontiers in psychology* 3, pág. 145.
- Spreng, R Nathan y col. (2010). «Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition». En: *Neuroimage* 53.1, págs. 303-317.
- Sridharan, Devarajan, Daniel J Levitin y Vinod Menon (2008). «A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105.34, págs. 12569-12574. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0800005105>.
- Tagliazucchi, Enzo y Dante R Chialvo (2011). «The collective brain is critical». En: *arXiv preprint arXiv:1103.2070*.
- Tagliazucchi, Enzo y col. (2012). «Criticality in large-scale brain fMRI dynamics unveiled by a novel point process analysis». En: *Frontiers in physiology* 3, pág. 15.
- Tzourio-Mazoyer, Nathalie y col. (2002). «Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain». En: *Neuroimage* 15.1, págs. 273-289.
- Uddin, Lucina Q, BT Thomas Yeo y R Nathan Spreng (2019). «Towards a universal taxonomy of macro-scale functional human brain networks». En: *Brain topography* 32.6, págs. 926-942.

- Ulrich, Rolf, Stefan Mattes y Jeff Miller (1999). «Donders's assumption of pure insertion: An evaluation on the basis of response dynamics». En: *Acta Psychologica* 102.1, págs. 43-76.
- Uludag, Kâmil, David J Dubowitz y Richard B Buxton (2005). «Basic principles of functional MRI». En: *Clinical MRI. Elsevier, San Diego*, págs. 249-287.
- Van Den Heuvel, Martijn P e Hilleke E Hulshoff Pol (2010). «Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity». En: *European neuropsychopharmacology* 20.8, págs. 519-534.
- Van Den Heuvel, Martijn P y col. (2009). «Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain». En: *Human brain mapping* 30.10, págs. 3127-3141.
- Vidaurre, Diego, Stephen M Smith y Mark W Woolrich (2017). «Brain network dynamics are hierarchically organized in time». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114.48, págs. 12827-12832. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1705120114>.
- Wager, Tor D y Martin A Lindquist (2015). «Principles of fMRI». En: *New York: Leanpub*.
- Whitham, Emma M y col. (2007). «Scalp electrical recording during paralysis: quantitative evidence that EEG frequencies above 20 Hz are contaminated by EMG». En: *Clinical neurophysiology* 118.8, págs. 1877-1888. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.027>.
- Wiest, Roland y col. (2013). «Widespread grey matter changes and hemodynamic correlates to interictal epileptiform discharges in pharmaco-resistant mesial temporal epilepsy». En: *Journal of neurology* 260.6, págs. 1601-1610.
- Wolfram, Stephen (2002). *A new kind of science*. Vol. 5. Wolfram media Champaign, IL.
- Wollin, Drew y Chad Perry (2004). «Marketing management in a complex adaptive system». En: *European Journal of Marketing*.
- Woolrich, Mark (2008). «Robust group analysis using outlier inference». En: *Neuroimage* 41.2, págs. 286-301.
- Woolrich, Mark W y col. (2001). «Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of FMRI data». En: *Neuroimage* 14.6, págs. 1370-1386.
- Woolrich, Mark W y col. (2004). «Multilevel linear modelling for FMRI group analysis using Bayesian inference». En: *Neuroimage* 21.4, págs. 1732-1747.
- Worsley, Keith J (2001). «14 Statistical analysis of activation images». En: *Functional MRI: An introduction to methods*, pág. 251.
- Xiao, Li y col. (2019). «Multi-hypergraph learning-based brain functional connectivity analysis in fMRI data». En: *IEEE transactions on medical imaging* 39.5, págs. 1746-1758.
- Yuan, Han y col. (2013). «Correlated slow fluctuations in respiration, EEG, and BOLD fMRI». En: *Neuroimage* 79, págs. 81-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.068>.
- Zago, Stefano y col. (2009). «The Mosso method for recording brain pulsation: the forerunner of functional neuroimaging». En: *Neuroimage* 48.4, págs. 652-656.
- Zamrini, Edward y col. (2011). «Magnetoencephalography as a putative biomarker for Alzheimer's disease». En: *International journal of Alzheimer's disease* 2011.
- Zang, Yu-Feng, Shi-Gang Zhao y col. (2012). «Resting-state fMRI studies in epilepsy». En: *Neuroscience bulletin* 28.4, págs. 449-455.





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

Coordinación de Programas Educativos

Posgrado en Ciencias



**DR. JEAN MICHEL GRÉVY MACQUART  
COORDINADOR DEL POSGRADO EN CIENCIAS  
PRESENTE**

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la TESIS titulada: **En busca de la arquitectura basal del cerebro: un estudio que conecta redes cerebrales en datos de EEG-fMRI simultáneos a diferentes escalas temporales**, que presenta el alumno **José Daniel Arzate Mena (10010086)** para obtener el título de **Doctor en Ciencias**.

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dr. Federico Vázquez Hurtado CInC-UAEM	APROBADO	
Dr. Raúl Salgado García CInC-UAEM	APROBADO	
Dr. Antonio Daniel Rivera López CInC-UAEM	APROBADO	
Dra. Zeidy Vanesa Muñoz Torres Fac. Psicología UNAM	APROBADO	
Dr. Carlos Gershenson García UNAM	APROBADO	
Dr. Markus Franziscus Muller CInC-UAEM	APROBADO	
Dr. Minnhuy Hô Nguyen CIQ-UAEM	APROBADO	



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**MARKUS FRANZISKUS MULLER** | Fecha:2022-02-08 08:09:51 | Firmante

Bxov/QhdXG6gJNENuSelbekeEgD8w9RsS31mAkDaP9VWkZkL1nioePcATDcX5L0Jdx9rDoQM32Sv706enZqdk4SLCv9vzSIGEMGduY5R/23zFqM5EiiDiU/MEY+z9mvgdqLXQCJ/rwVso0qX2q7IE5ECN5CGfMk1BECERhUy+ZaGQuS+IPfX26EuCu92xBOqV3Yqp3Vfe3iM+ElXsPbpIHFHF2ttvkhdLXOrISJHd/DQaohsaYyOdsbWxmVHLwksV2G54CYL8vJvjj/2c9sXTGCEwSwqwgX/5N3X+ynO1COfr76BGAirtOGTDuc4chajRcAqRcJMSn4kMMTtoXw==

**ANTONIO DANIEL RIVERA LOPEZ** | Fecha:2022-02-08 08:19:20 | Firmante

qx4vF94vajfMEvbmkbxfzb1XhaWkNSZS+hwc2uQ4iljXgvMax7hQeBIGdwG41+9Hd8xX0FVhU+R/8jg0KhLQDxngpTEOruftQcRxlPqWkqMz4djafp0DUBRG3OFN2gecJst0xe69J8hw2MsvSnQFq/7W8uMQ6TMDk8bb5N5haWupgruAzZoC3f0eMINONGWs6C6ifqWxHc9ozkpsXU94grx/RPtb9TKAsjNI1vSywOEitd6dJsZk4fyHXsosQRb235ujFeRRJwe00S5HFlvMWwrkmDB+d7kU5zc3gr/mLGHkydprx04IHCfs2SA6Gj1obxOFN9VDXyWpzgue7yyA==

**MINHUY HO NGUYEN** | Fecha:2022-02-08 10:23:41 | Firmante

DOIBpaQN2L0h/OO5GQEsSPX4/7J+mWzLpDtb4bJhUMD3BI28LISnf5rAYE5ysfQB93la+f2Ujzz/3/UZ78PKrrJCDpHeFDt7t4NZA4Ohizm7dRVP3N+8w38nRg3pN2iV3lv9Z6P6ueJyS03eDLn9CFE6hwPymEpxYq1abWACSfkbw+8dv3tYn4IDDkRkcyGkvO44wtaikg7npljqlq7dmJGV+4I+CLYfmuqlK8Dycgy+PjUK5zaE2102wilRj+fmsrRGXROx11vBljtueAHZlwaaZkCyJrgSCICqDjPJXYtkSSgykhSacYX2t4/UISbYfNPuA1SYC4Ju8IBQ==

**FEDERICO VAZQUEZ HURTADO** | Fecha:2022-02-08 14:14:30 | Firmante

Jv+B/NEG4gFI89RDxTg5vv2liSY24oXrgFoNthMMvtyxowsoUyVWYmQOYD9J94yjZtOBjRUEyYOLbVby5FRFlayY4D9bx+qWMO2OaZqwEYizeKUt3cHF6UEpWILqA9mW4QavnHA/i6LD88xxBxZpSW6BivOTKoJwcB24PK05vo9S3kEGU4WfQMdKDa3cVMRZayCfWL1x8+aqDMJ41encldtYQ1307yujgcxh8SEI2lvK0tNm+daUDHGEp5tdeEcJLdnDFbv2r84Wot/EEQQBbkpL02pDYHYvboF9RqU5eLzS6wZhiVLYNL0FDNBzibE7EMPOQ+QDcMSE0SgiV95g==

**RAUL SALGADO GARCIA** | Fecha:2022-02-08 14:39:21 | Firmante

BFXdmjdc8XbaSOqNynD8Ans9kQ5TSdEEgygMAMafG1i3nU412FuTAVkCfjDhKs2Bh6kK/NuaF5ev+oGLqgIQJzAAQ61/OwYp05vdahuBfccnY0iIHZK45dDhxc2TQg8kCUI9zDSrhdc9lbuUrrFvirBKDv/5FVoiGQTH9iZvGDYi8i2QFM506RQuBtKxlv/SIqQeXm49vNLRRTQzT6PjTnxPpy36bwgwygrplqjJwrtZEw0WEJarxLAO3qFksrboNd2e4fWCSSHUGsxqRwYn5yx8zJBA3vTOUiyvc9xa7mPAv/SpevEKW/21Sw5fJLsdssjCqCdwXQh2DmOdYahA==

**CARLOS GERSHENSON GARCÍA** | Fecha:2022-02-08 16:29:47 | Firmante

WM38l3pshzXSSVSsqVWML0mZoa8svy9CV4MfqAld/cPvGf2kqUmhPUakaP2Cs17xh6pODjBDIS7zkYtr3kH3jszY0cLntvfeIvBd02LhJt6iVqdh0+0t1SZ1LgMRJnEIBL8Q1X8GhLRIdyAWIDq2NmSj9FI+TZ1zC40CCXL106qWp+TfOGG/MWGUoZ4Xaaz20/Uls9KdmkE4Mbvuw7EuhGiW0vTZFrJtLFKYy+yD0t0wLusfJUQkcukm0bthZAc7b8+WDdjUxr7MX1KQASQAR0l03FSyaR50hAzZ0onPeFCejEti7Wbyv4xxNsluv3RmCF2hS5YrmAS7ZowQ==

**ZEIDY VANESSA MUÑOZ TORRES** | Fecha:2022-02-09 12:55:59 | Firmante

cpGfXpVkdZdivWecg9yYkgViidIG3Q6bfSpwKRtPPjsW8PbhRA4n5jq8qrWfAS2jCpbcgJ03Ow3ruXa+eBmzdWCLk5x6Z0UkGRs8psfmogD9essoeY5sVB0ufR/hQTWp1s9ZoiXwxynCRRDaZsoC5u7Arj5/k5p73WUUFWNW+LRcDfJy5lS5hXB43RLoInsuGY0MprTSPSXou6YgsQzAmv4MqMiqv5o66pW/nPxmP2s/rHP0AsAR93aVM4VIM53LY+c0U6EKrFh+R5MzNjGdtW27an/2aZRhrektBFo9+4wdVSCud0qQ8AO237nn8w88n3CcY00R19KxSBI3ga+8g==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



6LUCoeJva

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/YdINf7cUZvZtHpRCmKDJIM8u4dP04bHz>

