



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD DE INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA

MODELADO DE ESTADOS EN LA DINÁMICA DE LAS REDES CEREBRALES EN ESTADO DE REPOSO

Por: Hernan Hernandez Larzabal

Tesis presentada a la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Concepción
para optar al grado académico de Doctor en Ciencias de la Ingeniería con
Mención en la Ingeniería Eléctrica

Junio 2023
Concepción, Chile

Tutora: Dra. Pamela Guevara
Co-Tutor: Dr. Wael EL-Deredy

© 2023, Herman Hernandez Larzabal

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis fue apoyada por:

- Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID), Doctorado Nacional/2017-21170326
- FONDECYT 1201822
- FONDECYT 1221665
- ANILLO ACT210053
- BASAL Centers, FB210008
- BASAL Centers, FB210017
- BASAL Centers, FB0008
- ValgrAI
- Generalitat Valenciana, Spain

Resumen

La dinámica de las redes cerebrales en estado de reposo (RSNs) es objeto de intensa investigación como posible predictor del estado cognitivo y conductual actual y futuro. Para modelar la actividad cerebral regional como una combinación lineal de la actividad pasada en todas las demás regiones se utilizan Autoregresores Multivariados (MAR). Los coeficientes del MAR se toman como estimaciones de la conectividad efectiva de la red cerebral. Sin embargo, la suposición de estacionariedad junto con el gran número de coeficientes, hace que el MAR sea poco práctico para la estimación precisa o eficiente de las redes a partir de series de tiempo de neuroimagen estándar con duración limitada.

El método propuesto en esta tesis, HsMM-MAR-AC, es un modelo novedoso, híbrido, discreto-continuo y disperso para la estimación eficiente de redes cerebrales efectivas dependientes del tiempo, a partir de series de tiempo de actividad cerebral no estacionarias. Los estados cerebrales discretos cuasi estacionarios y el rápido cambio entre ellos se modelan mediante un Modelo Semi-Markov Oculto cuyas emisiones continuas se extraen de un MAR disperso. Los coeficientes dispersos del MAR se restringen mediante información de Conectividad Anatómica Cerebral de dos formas: i.) la conectividad directa efectiva entre dos regiones cerebrales solo se considera si existe la conexión anatómica correspondiente y ii.) el retraso asociado con cada conexión directa se calcula en función de la longitud promedio de las fibras entre las dos regiones, de manera que solo se estima un retraso por conexión.

Se evaluó el rendimiento de HsMM-MAR-AC en base a la recuperación de las redes en estado de reposo (RSN) en señales simuladas de actividad cerebral. Se exploraron diferentes duraciones y diferentes umbrales de restricciones anatómicas. Los resultados demostraron que HsMM-MAR-AC recupera las RSNs de manera más precisa que el método de la ventana deslizante, con tan solo 4 minutos de datos. Además, los resultados muestran que con restricciones anatómicas menos estrictas, se necesitan series de tiempo más largas para estimar las redes, lo cual se vuelve computacionalmente inviable sin restricciones anatómicas. Adicionalmente, se aplicó el modelo HsMM-MAR-AC a datos reales de dos grupos de sujetos con edades diferentes. Un grupo con edades entre los 22 y 25 años y otro grupo con edades entre los 31 y 35 años. Los resultados demostraron que la red de modo

por defecto (DMN) tiene una duración significativamente mayor en el caso de los sujetos de 31 a 35 años. Además, las conexiones entre las regiones de la DMN son más fuerte en el grupo de 31 a 35 años. HsMM-MAR-AC ofrece un modelo eficiente para estimar la conectividad efectiva dependiente del tiempo a partir de datos de neuroimagen, que aprovecha las ventajas de los modelos de Markov ocultos y MAR sin problemas de identificabilidad, una demanda excesiva en la recopilación de datos, ni esfuerzos computacionales innecesarios.

Keywords – Modelo Oculto de semi-Markov, Modelo Auto-regresivo Multivariable, Restricción Anatómica, Estado Cerebral, Duración de Estados

Índice general

AGRADECIMIENTOS	I
Resumen	II
1. Introducción	1
1.1. Introducción general	1
1.2. Estado del arte	4
1.2.1. Señales o Imágenes Médicas no-Invasivas	4
1.2.1.1. Imágenes de Resonancia Magnética por Difusión	5
1.2.1.2. Imágenes de Resonancia Magnética Funcional . .	6
1.2.2. Cerebro en Estado de Reposo	6
1.2.3. Redes en Estado de Reposo	8
1.2.4. Enfoques principales para el estudio de los Estados Cerebrales	9
1.2.4.1. Enfoques basados en datos	10
1.2.4.2. Enfoques basados en modelos	13
1.2.5. Cálculo del conectoma estructural	18
1.2.6. La dinámica temporal de las RSNs en el comportamiento humano	20
1.3. Hipótesis	21
1.4. Objetivos	21
1.4.1. Objetivo general	21
1.4.2. Objetivos específicos	21
1.5. Alcances y limitaciones	22
2. Fundamentos Teóricos	23
2.1. Modelo HsMM	23
2.1.1. Modelo general de HsMM	23
2.2. Modelo de Observación MAR	25
2.3. Restricción Anatómica	27
2.3.1. Conectoma con atlas de volumen	31
2.3.2. Retraso de temporal entre Regiones de Interés	32
2.4. Métricas de Evaluación	33
2.4.1. Matriz de similitud	33
2.4.2. Divergencia de Kullback-Leibler	33
2.4.3. Prueba G	33

2.4.4. Prueba Mann-Whitney	34
2.5. Discusión	34
3. Metodología	36
3.1. Materiales	36
3.1.1. Base de datos: Human Connectome Project	36
3.2. Métodos	37
3.2.1. Restricción Anatómica	38
3.2.1.1. Cálculo de Conectoma Anatómico	38
3.2.1.2. Redes en Estado de Reposo	39
3.2.1.3. Cálculo del orden del MAR	40
3.2.1.4. Matrices de Restricción Anatómica	40
3.2.2. Simulaciones	40
3.2.2.1. Validación del modelo HsMM-MAR-AC	41
3.2.2.2. Simulación y estimación de RSNs	42
3.2.3. Evaluación del modelo	43
3.2.4. Comparación con los métodos del estado del arte	43
3.2.5. Estimación de RSNs en datos reales	44
3.2.5.1. Pre-procesamiento de los datos	45
3.2.5.2. Optimización del modelo para datos reales	45
3.2.5.3. Estimación de RSNs en sujetos de diferentes edades	46
3.3. Discusión	46
4. Resultados	49
4.1. ROIs de las Redes en Estado de Reposo	49
4.1.1. Default Mode Network (DMN)	50
4.1.2. Red Sensorial y Motora (SMN)	52
4.1.3. Red de Control Ejecutivo (ECN)	53
4.1.4. Red Auditiva (AN)	54
4.1.5. Red Visual (VN)	55
4.1.6. Red Fronto-Parietal (FPN)	56
4.1.7. Red Temporo-Parietal (TPN)	56
4.1.8. Tabla de las ROIs por cada red	57
4.2. Códigos de programación	59
4.2.1. Matrices de Restricción Anatómica	59
4.2.2. Señales no-estacionarias	60
4.3. Validación del Modelo	60
4.4. Simulación y estimación de las RSNs	63
4.5. Estimación de RSNs en datos reales	67
4.6. Discusión	70
5. Discusión	74
5.1. Sumario	74
5.2. Discusión	75
5.3. Conclusiones	83
5.4. Trabajo Futuro	84

5.5. Publicaciones	85
5.5.1. Revistas WOS	85
5.5.2. Conferencias	85
5.5.3. Otras publicaciones en revistas WOS	86
Referencias	87
Acrónimos	101

Índice de cuadros

4.1.1.Regiones de interés de las RSNs en el atlas Desikan Killiany . . .	58
--	----

Índice de figuras

1.2.1. Esquema gráfico de las modalidades de imágenes y señales médicas	5
1.2.2. Resumen gráfico de la ventana deslizante	11
1.2.3. Representación gráfica de las limitantes de la ventana deslizante	12
1.2.4. Gráfica de la distribución geométrica	14
1.2.5. Función de Auto-información	16
1.2.6. Representación gráfica de los modelos HMM y HsMM	16
1.2.7. Conectividad funcional y estructural de la DMN	18
1.2.8. Atlas cerebrales	19
2.1.1. Representación gráfica de HsMM	24
2.3.1. Esquema de la matriz de restricción estructural	28
2.3.2. Ejemplo del cálculo de la restricción anatómica en un sistema de 4 ROIs	29
2.3.3. Estimación con polinomios	31
3.2.1. Cálculo de la matriz de peso ponderada promedio	39
3.2.2. Esquema de las simulaciones	41
3.2.3. Esquema general para la estimación en datos reales	48
4.1.1. Regiones de la DMN en el atlas Harvard Oxford	50
4.1.2. Regiones de la DMN en el atlas Desikan Killiany	51
4.1.3. Regiones de la DMN	51
4.1.4. Regiones de la SMN en el atlas Harvard Oxford	52
4.1.5. Regiones de la SMN en el atlas Desikan Killiany	53
4.1.6. Regiones de la SMN en el atlas Harvard Oxford	53
4.1.7. Regiones de la ECN en el atlas Desikan Killiany	54
4.1.8. Regiones de la AN en el atlas Desikan Killiany	55
4.1.9. Regiones de la VN en el atlas Desikan Killiany	55
4.1.10. Regiones de la FPN en el atlas Desikan Killiany	56
4.1.11. Regiones de la TPN en el atlas Desikan Killiany	57
4.3.1. Energía libre	61
4.3.2. Resultados de la validación del modelo	62
4.3.3. Recuperación de parámetros para el experimento 1	63
4.4.1. Conexiones anatómicas en la DMN y ECN	65
4.4.2. Histograma de los pesos de conexión	66
4.4.3. Resultados generales de HsMM-MAR-AC	67

4.4.4.Resultados de los algoritmos más utilizados en el estado del arte .	68
4.4.5.Función de distribución acumulativa de la duración de las redes .	69
4.5.1.Resultados de la estimación en datos reales	71
4.5.2.Pruebas estadísticas significativas en los coeficientes del MAR . .	72
4.5.3.Pruebas estadísticas significativas en los coeficientes del MAR . .	73

Capítulo 1

Introducción

1.1. Introducción general

El cerebro es uno de los sistemas más desafiantes que se encuentra en la naturaleza. Se puede analizar como una red compleja de regiones altamente interconectadas, las cuales responden a estímulos externos y a procesos espontáneos internos ([Iturria-Medina et al., 2008](#)). Desde hace muchos años, se ha intentado descubrir los mecanismos del cerebro que permiten el comportamiento en humanos y animales. Desde la tristemente célebre formulación de la frenología por Franz Joseph Gall, alrededor de los años 1800, la identificación de regiones cerebrales particulares a funciones específicas, como el habla o la audición, se convirtió en un tema relevante para la neurociencia ([Friston, 1994](#)). Goltz, en 1881, aplicó estimulación eléctrica a la corteza cerebral de perros y monos, considerando este método de estimulación no concluyente ([Friston, 1994](#)). Otro intento temprano por localizar respuestas funcionales del cerebro lo realizó Caton, en 1875, midiendo la actividad cerebral en conejos y monos, descubriendo que diferentes tareas motoras y sensoriales inducían respuestas electrofisiológicas en distintas regiones corticales ([Cabral, 2012](#)). Estos estudios han continuado hasta la actualidad mediante la investigación de la conectividad funcional, la conectividad efectiva y la conectividad anatómica. La conectividad funcional estudia la activación de las regiones del cerebro y la identificación de regiones con funcionalidades especializadas, como el control motor o los procesos cognitivos ([Fukushima et al., 2015](#)). En estos estudios no se considera la dinámica temporal que manifiesta el cerebro, sino que es estimada al final. Por otro lado, la conectividad efectiva es dinámica y busca descubrir los

mecanismos subyacentes que controlan la integración dinámica entre las regiones del cerebro especializadas (Friston, 2011). En esta conectividad se consideran los cambios dinámicos que ocurren en el tiempo entre las diferentes redes que se manifiestan en el cerebro humano, lo que representa un gran desafío. Esta integración entre diferentes redes especializadas en tareas, nos permite un mejor estudio del cerebro que la conectividad funcional, razón por la cual este tópico ha tenido un creciente aumento en el interés de los investigadores, reflejándose en el incremento de artículos científicos (Friston, 2011; Hutchison et al., 2013). La conectividad anatómica que también se conoce como conectividad o conectoma estructural estudia la conectividad cerebral a nivel estructural (Friston, 2011). Esta conectividad describe un mapa de red de conexiones entre regiones cerebrales, las cuales están guiadas por factores genéticos, así como del entorno de desarrollo del cerebro. Además, tiene el potencial de revelar los principios que guían la organización de las diferentes redes funcionales y como influyen entre sí. En la bibliografía se considera que la conectividad funcional es un reflejo de la conectividad estructural (Damoiseaux and Greicius, 2009).

Se ha demostrado que lesiones en la materia blanca interrumpen el acoplamiento funcional entre el cerebro y el cerebelo (Lu et al., 2011). De igual forma, lesiones en el cuerpo calloso interrumpen el acoplamiento funcional. Estos descubrimientos sugieren que para el acoplamiento funcional la anatomía debe estar intacta (Johnston et al., 2008). Además, existen estudios que reportan que las conexiones funcionales están estrechamente correlacionadas con la conectividad estructural (Greicius et al., 2009). En Andrews-Hanna et al. (2007) se comparó la conectividad de 93 adultos con edades entre los 18 y los 93 años. Sus resultados demostraron que el envejecimiento se caracteriza por reducciones significativas en la co-activación entre el Giro Cingulado Posterior y la Corteza Prefrontal. En el estudio asocian esta desconexión funcional con el deterioro de la integridad de la materia blanca y la disminución del rendimiento cognitivo. Este comportamiento también se observa en la enfermedad del Alzheimer, donde la conectividad se deteriora a nivel estructural y funcional (Greicius et al., 2004; Damoiseaux et al., 2012). Numerosos estudios han demostrado que esto sucede en otras enfermedades mentales como Demencia, Autismo, Esclerosis Múltiple, entre otras (Cabral, 2012). Esto indica que la conectividad estructural tiene gran influencia en la dinámica funcional del cerebro.

Es conocido desde 1995 que las regiones del cerebro pueden sincronizarse incluso en ausencia de estímulos o tareas (Preti et al., 2017). Además, en estado de reposo el cerebro muestra dinámicas complejas que revelan patrones que fluctúan espacio-temporalmente. Estas dinámicas recurrentes pueden ser considerados Estados Cerebrales (BS), ya que muestran patrones de conexión funcional definidos. Cuando el cerebro se encuentra en estado de reposo, forman las llamadas Redes en Estado de Reposo (RSN). En la actualidad existe un interés creciente por el estudio e identificación de los BS, que existen tanto en estado de reposo no estacionario, como en la realización de tareas (Khanna et al., 2015; O'Neill et al., 2018). También se ha demostrado que, en estado de reposo, estos patrones de conexión fluctúan en el tiempo y son recurrentes (Chang and Glover, 2010a). Esto indica, que en estado de reposo, el cerebro presenta un número finito de redes que interactúan entre sí. Esta evidencia convierte el estudio del cerebro en estado de reposo en un tema interesante porque se manifiestan múltiples redes que presentan una dinámica entre ellas (Cabral, 2012).

Utilizando el enfoque de conectividad efectiva, el cerebro se puede analizar como una red dinámica compleja de regiones altamente interconectadas que fluctúa en diferentes BS (Iturria-Medina et al., 2008; Trujillo-Barreto et al., 2019). Estos BS van a conformar redes con características propias. El inferir estos estados es llamado en la bibliografía como problema de localización de BS (Olier et al., 2013; Woolrich et al., 2013). Este problema representa un gran desafío porque los BS no son observables, puesto que existen en estados ocultos de una estructura desconocida (Trujillo-Barreto et al., 2019). Esto significa que ningún experto puede observar, dada una medición funcional, en cuál estado se encuentra el cerebro. Esta estructura desconocida es producto del funcionamiento mismo del cerebro e incluye el número de BS y las características específicas de las señales cerebrales asociadas a un BS en particular, así como los patrones de conectividad reflejados en las diferentes regiones cerebrales. Los BS, su transición en el tiempo y organización dinámica tienen una gran importancia, ya que pueden reflejar las propiedades fundamentales del cerebro que forman el comportamiento humano y las funciones cerebrales (Ritter et al., 2015; Trujillo-Barreto et al., 2019). Las diferencias en la dinámica de las RSNs, están asociadas con el rendimiento cognitivo y conductual, así como con condiciones psiquiátricas y neurológicas (Lurie et al., 2020). Además, identificar estos patrones dinámicos tiene aplicaciones relevantes en el estudio

de enfermedades cerebrales como el Alzheimer, Esquizofrenia, Epilepsia, lesiones cerebrales y en aplicaciones como planificación pre-quirúrgica (Hansen et al., 2015). Esto implica que las medidas que asumen estos estados como estacionarios en todo el cerebro tienen la gran limitante de ser demasiado simplistas para capturar la esencia de la actividad neuronal de los BS, al ignorar su naturaleza dinámica. Además, por el carácter desconocido de los procesos subyacentes en las operaciones del cerebro, todos los enfoques, así sean dinámicos o no deben ser validados con rigor (Trujillo-Barreto et al., 2019). Estas limitantes, sumadas a la importancia que representa el estudio de los BS y su dinámica conforman una de las principales motivaciones para el desarrollo de esta tesis.

Esta investigación se enfoca en el estudio de la conectividad efectiva mediante técnicas de imágenes como Imágenes de Resonancia Magnética Funcional (fMRI). Se realizará a través del desarrollo de un modelo generativo basado en el Modelo Oculto de semi-Markov (HsMM) utilizando como modelo de observación un modelo Auto-regresivo Multivariable (MAR), imponiendo restricciones anatómicas basadas en el conectoma del cerebro y el retraso de conexiones entre las distintas regiones. Este modelo permite estimar explícitamente el modelo de duración de los estados, dando un enfoque más realista que el Modelo Oculto de Markov (HMM), que calcula de forma intrínseca la duración de sus estados. Por otro lado, utilizar un MAR como modelo de observación permite obtener la dependencia temporal ponderada entre todas las fuentes. Se plantea que la restricción estructural logrará disminuir drásticamente el número de parámetros a estimar y permitirá una mejor convergencia del modelo. No se encontraron evidencias en la bibliografía de que este enfoque se haya utilizado previamente.

1.2. Estado del arte

1.2.1. Señales o Imágenes Médicas no-Invasivas

Actualmente, existen varias técnicas no invasivas para estudiar el cerebro, incluyendo las modalidades funcional, estructural y de difusión. Estas técnicas han permitido la creación de grandes bases de datos como ADNI ¹ y HCP ², entre otras. Entre las técnicas funcionales, destacan el Electroencefalograma EEG,

¹<http://adni.loni.usc.edu>

²<http://www.humanconnectomeproject.org>

el Magnetoencefalograma MEG, y la Resonancia Magnética Funcional fMRI. Además, las imágenes por Resonancia Magnética de Difusión y Estructural (dMRI y sMRI, respectivamente) también son muy útiles. Cada técnica tiene sus propias ventajas y desventajas, y por ello, cada vez son más comunes las investigaciones que combinan diversas modalidades para aprovechar lo mejor de cada una. En esta tesis se utilizan las modalidades fMRI y dMRI.

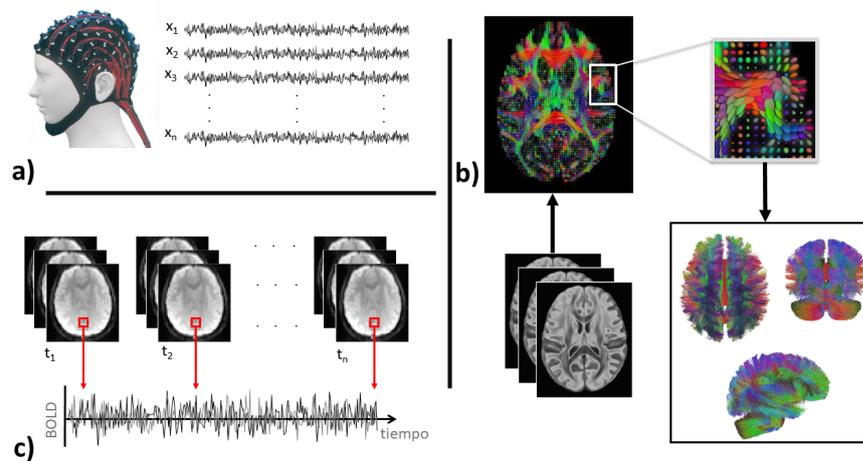


Figura 1.2.1: Esquema gráfico de las modalidades y señales médicas. a) Se representa las señales EEG/MEG con n electrodos. Como se puede observar, se obtiene una señal de tiempo por cada electrodo. b) Se muestra el proceso general para la obtención de la tractografía. Se comienza por la imagen de difusión para calcular la orientación de la difusión. Con esta información se construyen las fibras cerebrales para formar la tractografía. c) Se observa la estructura de los datos fMRI. Estos se componen de diferentes imágenes de resonancia magnética en diferentes instantes de tiempo. Por tanto, se puede extraer una serie de tiempo de la señal BOLD por cada vóxel. La figura en a) es una modificación de la imagen tomada de <https://www.shutterstock.com/es/image-illustration/blank-white-female-head-side-front-575197744>.

1.2.1.1. Imágenes de Resonancia Magnética por Difusión

La Resonancia Magnética por Difusión (dMRI) es una técnica no invasiva y poderosa para analizar la conectividad y organización de la materia blanca cerebral (Le Bihan, 2003; Kumar et al., 2017). Al cuantificar la difusión microscópica del agua en el tejido cerebral, se pueden obtener imágenes de la atenuación de las señales de Resonancia Magnética a lo largo de un conjunto de direcciones 3D. Esto se puede modelar con una Función de Densidad de Probabilidad (PDF) que describe los desplazamientos relativos de una molécula de agua en un tiempo de

difusión molecular y permite detectar regiones con alta difusión anisotrópica. En la materia blanca (WM), esta anisotropía se debe a la presencia de membranas axonales y mielina, lo que permite mapear los tractos de las fibras en la WM (Cetingul et al., 2014). La tractografía es el proceso de inferir las vías (tractos, fibras o líneas 3D) que describen el agua en la materia blanca utilizando datos de dMRI. La figura (1.2.1b) muestra el proceso general para obtener la tractografía cerebral. A partir de la imagen de Resonancia Magnética por difusión, se aplica un algoritmo conocido como el modelo local de difusión (Tournier et al., 2007; Descoteaux et al., 2007) para determinar la orientación de la difusión. Luego, se utilizan algoritmos de tractografía para construir las fibras cerebrales.

1.2.1.2. Imágenes de Resonancia Magnética Funcional

Las Imágenes de Resonancia Magnética Funcional (fMRI) se basan en la señal de la oxigenación de la sangre, o señal BOLD por sus siglas en inglés, para mapear la actividad cerebral (Arthurs and Boniface, 2002). Esta técnica mide la actividad neuronal indirectamente a través de una supuesta correlación hemodinámica, utilizando la hemoglobina como un agente de contraste endógeno, dependiente de la diferencia de magnetización entre la oxi-hemoglobina y la desoxi-hemoglobina para crear la señal de fMRI BOLD. Aunque tiene una resolución espacial suficiente, del orden de los milímetros, tiene una pobre respuesta temporal en el orden de los segundos (Hämäläinen et al., 1993; He, 1999), por ejemplo en la base de datos de alta calidad HCP tienen una resolución temporal de 0,75 segundos. La figura (1.2.1c) muestra cómo se obtienen los datos fMRI a través de varias imágenes.

1.2.2. Cerebro en Estado de Reposo

A través de los años, los científicos han intentado estudiar la organización funcional del cerebro en un intento por descubrir los mecanismos subyacentes que gobiernan el comportamiento y el pensamiento humano. Esta organización funcional puede ser estudiada como conexiones entre diferentes regiones cerebrales que expresan una conectividad funcional. Existe un gran incremento en el estudio de la conectividad funcional y sus cambios dinámicos, así como su alteración en enfermedades neurológicas o psiquiátricas (Friston, 2011).

La conectividad funcional y efectiva pueden ser estudiadas bajo régimen de realización de tareas o en régimen de estado de reposo. En la realización de

tareas se pide al sujeto que realice alguna tarea que puede ser, por ejemplo, una estimulación visual. En el caso del estado de reposo se considera la condición donde el sujeto no está realizando ninguna tarea y se le pide que ponga su mente en blanco. Se conoce que, en condiciones de reposo, el cerebro realiza actividades espontáneas que no son correspondientes a estímulos externos, ni a la generación de respuestas específicas, sino que se origina intrínsecamente (Rosazza and Minati, 2011; Friston, 2011; Vidaurre et al., 2017, 2018)

Al parecer el trabajo Biswal et al. (1995) es el primer estudio en descubrir que las regiones del cerebro pueden sincronizarse en ausencia de tareas o estímulos. También se demostró que algunas regiones exhibían desactivaciones con otras regiones durante la realización de tareas (Mazoyer et al., 2001). Además, se comenzó a considerar que estas sincronizaciones eran dependientes del tiempo y que cambiaban dinámicamente. El concepto de micro-estados en Electroencefalografía (EEG) es uno de los primeros ejemplos de estudios donde la conectividad se considera dependiente del tiempo (Calhoun and Adali, 2016). Este enfoque considera puntos o micro-estados en el tiempo durante los cuales hay una sincronización en diferentes regiones del cerebro (Lehmann et al., 1987; Pascual-Marqui et al., 1995; Kindler et al., 2011).

Estos descubrimientos provocaron un alza en el estudio del cerebro en estado de reposo, con el objetivo de comprender estas conexiones que se generan dependientes del tiempo. Además, se necesitaba encontrar el estado basal del cerebro para poder compararlo con las acciones en experimentos orientados a tareas (Cabral, 2012). Antes del descubrimiento de la dinámica del cerebro en estado de reposo, se usaba como referencia todos los datos obtenidos durante la ausencia de tareas. Diferentes estudios reportaron la presencia de varias redes con características propias en las fluctuaciones de las señales cerebrales en estado de reposo, las cuales son llamadas Redes en Estado de Reposo (RSN) por sus siglas en inglés (Beckmann et al., 2005; Fox et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; De Luca et al., 2006). Como se demuestra en Damoiseaux et al. (2006) y De Luca et al. (2006), las RSN están usualmente relacionadas con regiones cerebrales involucradas en procesos cognitivos como la visión o el lenguaje.

Las dinámicas encontradas en el cerebro en estado de reposo, así como las RSN, han mostrado ser robustas a través de diferentes estudios y modalidades de imágenes (Cabral, 2012; Rosazza and Minati, 2011). Una muestra de esto es el

estudio realizado por [Biswal et al. \(2010\)](#), donde, utilizando diferentes enfoques, demostraron que existía una alta reproducibilidad a través de una base de datos de 1400 sujetos sanos de fMRI en estado de reposo. Además, encontraron consistencia en las variabilidades entre los sujetos.

El cerebro en estado de reposo también ha sido utilizado para el estudio del impacto del envejecimiento y las enfermedades en la conectividad efectiva de las personas. Considerando que las RSN encontradas en los diferentes estudios involucran regiones del cerebro que están directamente vinculadas a funciones, es factible plantear la hipótesis de que las enfermedades cerebrales y el envejecimiento natural muestren cambios detectables en estas redes. Los resultados obtenidos por [Andrews-Hanna et al. \(2007\)](#) indican que el envejecimiento reduce significativamente la activación conjunta de dos regiones que forman parte de la red conocida como Red de Modo por Defecto (DMN). Para más detalles sobre esta y otras redes presentes en estado de reposo ver la sección (3.2.1.2). En general, la reducción de la correlación entre regiones a nivel funcional está vinculada con la pérdida de habilidades cognitivas ([Rosazza and Minati, 2011](#)). En [Li et al. \(2002\)](#) se reportó que en sujetos con Alzheimer la conectividad funcional estaba dañada en el hipocampo, comparando con sujetos de control. En los estudios clínicos se le da especial atención a la DMN porque ha mostrado cambios importantes entre sujetos con enfermedades cerebrales versus sujetos sanos ([Rosazza and Minati, 2011](#)). En [Greicius et al. \(2004\)](#) estudian los efectos del Alzheimer en la DMN reportando una disminución significativa de los niveles de conectividad en la red. Estudios más modernos sobre la influencia del Alzheimer en la conectividad funcional son [Ranasinghe et al. \(2014\)](#), [Contreras et al. \(2019\)](#) y [Briels et al. \(2020\)](#). Existen numerosos estudios actuales de conectividad de otras enfermedades como Esquizofrenia ([Li et al., 2019b](#); [Wang et al., 2020](#)), Autismo ([Li et al., 2019a](#); [Linke et al., 2020](#)), Parkinson ([Potvin-Desrochers et al., 2019](#); [Miloserdov et al., 2020](#)), así como también estudios de envejecimiento ([Moezzi et al., 2019](#); [Zonneveld et al., 2019](#)).

1.2.3. Redes en Estado de Reposo

El cerebro bajo condiciones fisiológicas normales nunca está inactivo, sino que se mantiene activo de forma metabólica y neuro-eléctrica. La conectividad funcional en estado de reposo ha revelado que están presentes no una, sino varias redes, las

cuales se manifiestan consistentemente en sujetos sanos y representan patrones específicos de actividad sincronizada (Cabral, 2012). Estudios sobre conectividad funcional han reportado un número de conexiones entre regiones que están correlacionadas fuertemente durante el estado de reposo (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; Smith et al., 2009; Biswal et al., 2010). Estas redes se mantienen consistentes en diferentes estudios a pesar de las diferencias en la adquisición de datos o las técnicas de análisis empleadas. Además, la mayoría de las regiones involucradas en estas redes de estado de reposo son conocidas por estar relacionadas con alguna función cognitiva (Cordes et al., 2000; Cabral, 2012). Estas RSN, que se pueden comprender como BS, no se manifiestan de forma aleatoria, sino que tienen una dependencia probabilística con respecto al BS anterior (Vidaurre et al., 2017). Las redes que más frecuentemente se reportan son: la Red de Modo por Defecto (DMN) (Corbetta and Shulman, 2002; Greicius et al., 2003; Fox et al., 2005; Raichle and Snyder, 2007; Finn et al., 2015; Buckner and Dincola, 2019), la Red Sensorial y Motora (De Luca et al., 2005; Fox et al., 2006; Finn et al., 2015), la Red de Control Ejecutivo (Seeley et al., 2007), la Red Visual (Himberg et al., 2004; Abou Elseoud et al., 2009; Hasson et al., 2009; Stevens et al., 2010; Finn et al., 2015), dos Redes Fronto-Parietales Lateralizadas (Fox et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; De Luca et al., 2006; Smith et al., 2009; Albert et al., 2009; Finn et al., 2015), la Red Auditiva (Cordes et al., 2000; Kiviniemi et al., 2003; Van Den Heuvel et al., 2008) y la Red Temporo-Parietal (Kiviniemi et al., 2003; Dronkers et al., 2004; Van Den Heuvel et al., 2008). Estas redes fueron bautizadas de esa forma por las regiones cerebrales o Regiones de Interés (ROIs) que las componen, las cuales están vinculadas a procesos específicos como la visión o la audición (Rosazza and Minati, 2011; Cabral, 2012).

1.2.4. Enfoques principales para el estudio de los Estados Cerebrales

Existen diferentes enfoques para abordar el estudio de los BS tanto en estado de reposo como bajo tareas, los que se pueden dividir en enfoques basados en datos y enfoques basados en modelos generativos o paramétricos. Los enfoques basados en modelos nos permiten un mejor análisis de los resultados y un mejor entendimiento de los patrones observados. Sin embargo, es necesario que los enfoques sean cada vez más realistas sobre los patrones generativos dinámicos que producen las señales

observadas. Estos mecanismos no son todavía conocidos en profundidad, lo cual requiere que los enfoques tomados sean evaluados correctamente (Trujillo-Barreto et al., 2019). Por esto, para un correcto estudio de los BS es importante tener en cuenta que estos surgen de la dinámica funcional (Olier et al., 2013; Vidaurre et al., 2016, 2017, 2018; Trujillo-Barreto et al., 2019). Existen estudios que afirman que la dinámica funcional está determinada por la conectividad anatómica (Damoiseaux and Greicius, 2009). En (Greicius et al., 2009; Honey et al., 2009) se demuestra que la conectividad funcional extraída de datos fMRI, en estado de reposo, se correlaciona con la conectividad estructural. Estos resultados sugieren que el uso de la conectividad estructural en el estudio de los BS brinda un enfoque realista a la metodología.

1.2.4.1. Enfoques basados en datos

Uno de los enfoques más utilizados en la bibliografía es la ventana deslizante (Hindriks et al., 2016; Preti et al., 2017; Trujillo-Barreto et al., 2019). Donde la conectividad entre ROIs se calcula usando algún método estadístico de correlación, usualmente correlación de Pearson (Lawrence, 2011). La correlación se calcula entre pares de ROIs de la señal funcional, fMRI o EEG/MEG, dentro de una ventana temporal, como se observa en la figura (1.2.2a). El cálculo se repite iterativamente desplazando la ventana, de esta forma se genera una serie de tiempo de correlación, la idea general se muestra en el figura (1.2.2b). Esto se repite para cada par de ROIs, obteniéndose una matriz de conectividad por cada ventana de tiempo, como se observa en la figura (1.2.2c).

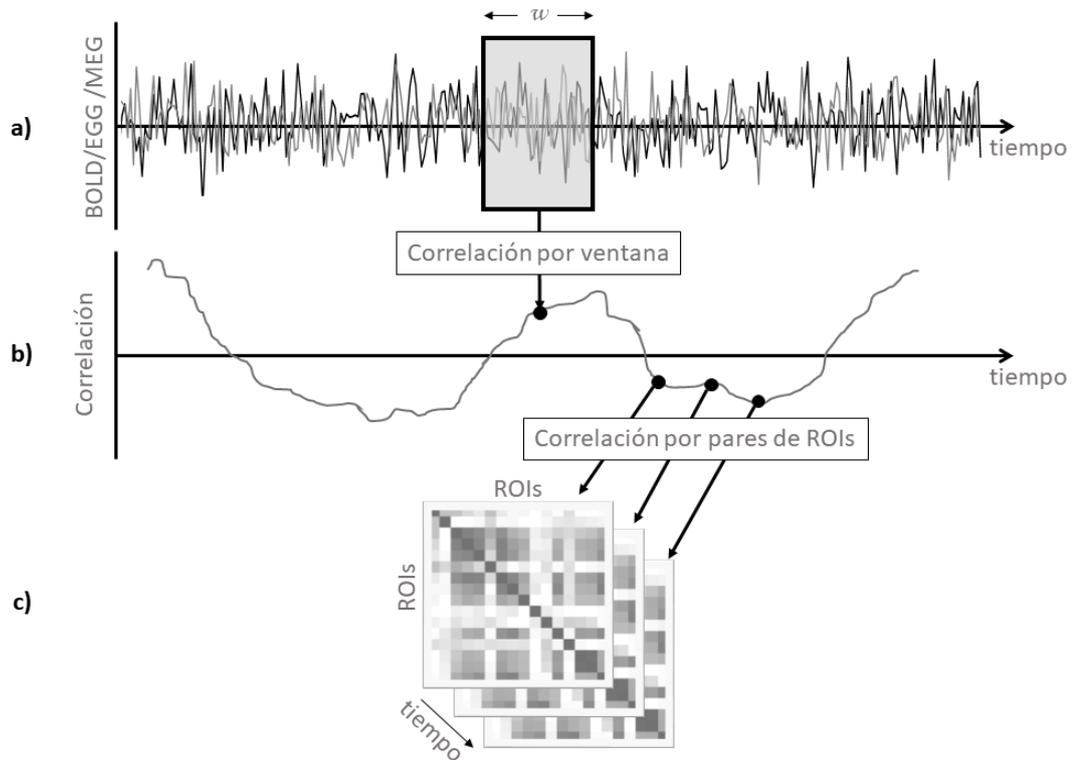


Figura 1.2.2: Resumen gráfico del enfoque, ventana deslizante para analizar BS. Donde w es el tamaño de la ventana. a) Se calcula la correlación entre los pares de ROIs. b) Se genera una serie de tiempo de correlación por cada ventana y por cada par de ROIs. c) Se obtiene una matriz de conectividad por cada ventana.

La ventana deslizante tiene la ventaja de tener una implementación sencilla, sin embargo tiene limitaciones obvias. Existe un debate sobre cuán larga debe ser la ventana. Si la ventana es demasiado corta incrementa el riesgo de introducir fluctuaciones espurias y si es demasiado larga puede impedir la detección de variaciones temporales de interés, como puede observarse en la figura (1.2.3). Esta es una gran limitante ya que las señales cerebrales no son estacionarias y además los BS pueden tener diferentes duraciones (Hansen et al., 2015; O'Neill et al., 2017; Preti et al., 2017; O'Neill et al., 2018).

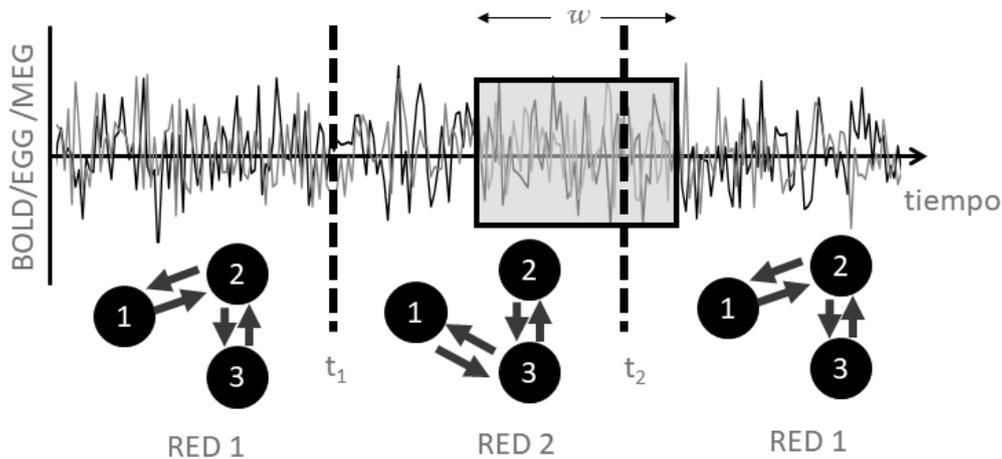


Figura 1.2.3: Representación gráfica de las limitantes de la ventana deslizante, en este caso el tamaño de la ventana no permite detectar que en el tiempo t_2 hay un cambio dinámico de red. Por otro lado si la ventana es demasiado pequeña aumenta la probabilidad de introducir fluctuaciones ruidosas. En la figura, w es el tamaño de la ventana.

También existen enfoques utilizando métodos como Análisis de Componentes Principales (PCA) (Leonardi et al., 2013a, 2014), Análisis de Componentes Independientes (ICA) (Comon and Jutten, 2010; Yaesoubi et al., 2015b; Miller et al., 2016), Análisis de Vectores Independientes (IVA) (Lee et al., 2008; Adali et al., 2014), segmentación adaptativa utilizando métodos de agrupamiento como K-means (Allen et al., 2014a; Hassan et al., 2015; Khanna et al., 2015), entre otros (Acar and Yener, 2009; Hindriks et al., 2016; Preti et al., 2017; O'Neill et al., 2018). La principal limitante que tienen estos métodos es que no se considera la dinámica temporal de los BS durante la estimación, sino que se evalúa posteriormente (Preti et al., 2017; Trujillo-Barreto et al., 2019), ya que utilizan una ventana deslizante.

Existen otros enfoques basados en tiempo-frecuencia como en Chang and Glover (2010a), que investigan el comportamiento dinámico del cerebro en régimen de estado de reposo realizando un análisis basado en la Transformada de Wavelets. En Yaesoubi et al. (2015a) proponen un framework para estimar patrones de conectividad de red funcional de cerebro completo en estado de reposo usando una combinación con diferentes frecuencias y retrasos de fase en los que se observan dichos patrones. La desventaja que tienen los análisis de tiempo-frecuencia es que los resultados son difíciles de interpretar, además el estudio basado en la Transformada de Wavelets también hace uso de ventanas deslizantes.

Como el funcionamiento del cerebro se puede analizar como una gran red funcional, se puede aplicar teoría de grafos. En [Zoltowski et al. \(2014\)](#) proponen un enfoque basado en teoría de grafos para el seguimiento de los cambios dinámicos de las redes de la conectividad funcional en el tiempo. Además, en este estudio, combinan las técnicas de PCA y K-means. Otros estudios que utilizan el enfoque de grafos son [Chiang et al. \(2016\)](#) y [Farahani et al. \(2019\)](#).

1.2.4.2. Enfoques basados en modelos

Los datos funcionales cerebrales son series de tiempo, por tanto pueden ser modelados por un modelo Auto-regresivo Multivariable (MAR). Los modelos MAR modelan el valor de una variable como una suma ponderada de las variables previas. Estos modelos son importantes porque permiten un análisis espectral de la señal. En [Penny and Roberts \(2002\)](#) se usa MAR para modelar señales de fMRI, mientras que en [Penny et al. \(2005\)](#) se utilizan modelos MAR con información de conexión estructural a priori con el objetivo de poder aplicarlo a datos con una gran complejidad temporal. Esto debido a que al aumentar el orden del modelo, aumentan considerablemente los parámetros a estimar. Sin embargo, utilizando un modelo MAR en toda la serie de tiempo es imposible obtener información sobre el carácter dinámico de los BS, la cual debe ser estimada con ciertas suposiciones.

Algunos estudios han intentado abordar la dinámica de los BS como en [Olier et al. \(2013\)](#), que proponen un modelo generativo para el estudio de EEG/MEG donde encuentran clusters temporales que consideran meso-estados, cada uno caracterizado con un modelo MAR. Este modelo es construido sobre el modelo generativo multi-escala propuesto por [Friston et al. \(2008\)](#), pero añadiendo un nivel de flexibilidad para adaptar los procesos cerebrales que, debido a su complejidad, no pueden ser caracterizados por una dinámica Gaussiana estacionaria. Si bien este modelo considera la naturaleza dinámica de los procesos en el cerebro, no permite determinar la probabilidad de transitar entre BS.

El comportamiento recurrente de los BS sugiere que se puede utilizar un Modelo Oculto de Markov (HMM), el cual modela la transición entre estados ocultos usando cadenas de Markov ([Trujillo-Barreto et al., 2019](#)). Este modelo ha mostrado su utilidad en diferentes áreas de la ciencia ([Bunke and Caelli, 2001](#); [Gutiérrez et al., 2011](#); [Samar et al., 2011](#); [Geng et al., 2011](#)). En neurociencia ha sido utilizado por varios estudios ([Woolrich et al., 2013](#); [Baker et al., 2014](#); [Vidaurre](#)

et al., 2016, 2017, 2018). En general HMM es útil para descubrir la dinámica oculta de las transiciones del estado cerebral basadas en datos observados. Sin embargo, la duración de los estados en HMM es representada por una distribución geométrica. Bajo la hipótesis nula Markoviana de primer orden, la probabilidad de duración $P(d)$ de un estado i sigue la distribución geométrica de la ecuación (1.2.1) (von Wegner et al., 2017). Donde A_{ii} es el elemento i -ésimo de la matriz de transición A y d es la duración. Esto significa que mientras más se repite un mismo estado aumenta la probabilidad de que este termine, como se puede observar en la gráfica de la distribución geométrica de la figura (1.2.4).

$$P(d) = (1 - A_{ii}) \times A_{ii}^{d-1} \quad (1.2.1)$$

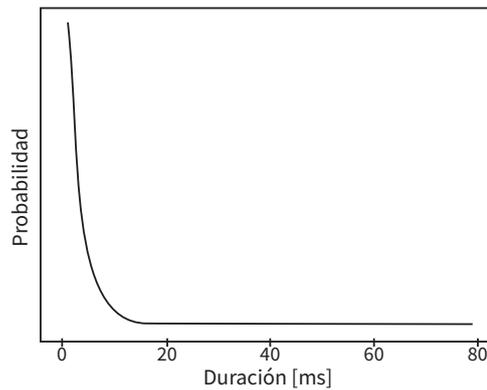


Figura 1.2.4: Gráfica de la distribución geométrica $P(d) = (1 - A_{ii}) \times A_{ii}^{d-1}$.

Este problema asigna probabilidades muy altas a BS que tienen cambios demasiado rápidos. Esto se demuestra en von Wegner et al. (2017) utilizando la Función de Auto-información (AIF), la que se define como la información mutua entre dos variables aleatorias en el tiempo $X_{t+\tau}$ y X_t , donde τ es un retraso de tiempo. En la figura (1.2.5) podemos ver el resultado de la AIF de un proceso Markoviano de primer orden (la curva azul) y la AIF en a) de un sujeto que representa una caída lenta de la AIF y en b) de un sujeto que representa una caída rápida de la AIF. En ambos casos el comportamiento oscilatorio de los sujetos difiere críticamente de la cadencia de la AIF Markoviana. Por tanto, debido a las propiedades observadas en las series de tiempo de EEG/MEG (Van De Ville et al., 2010; Roberts et al., 2015; Cocchi et al., 2017), se puede concluir que HMM modela de forma poco realista los cambios entre los BS. En Trujillo-Barreto et al. (2019) se propone

utilizar un Modelo Oculto de semi-Markov (HsMM) (Yu, 2010), para modelar la duración de los BS explícitamente. La diferencia entre HsMM y HMM es la forma en la que se considera la duración de los estados. En HMM, figura (1.2.6a), solo se permite emitir una observación por estado en cada punto de tiempo. Por tanto, la duración de un estado viene dada por las auto-transiciones, o sea, transitar hacia el mismo estado. Esto está determinado por una distribución geométrica como se puede observar en la ecuación (1.2.1) y en la figura (1.2.4). En HsMM, por otro lado, cada estado puede emitir segmentos de observaciones con duraciones variables dependientes de dicho estado, como se observa en figura la (1.2.6b). Esta diferencia es crítica porque permite modelar la duración de los estado a través de una distribución de probabilidad, lo cual brinda un enfoque más realista que el brindado por HMM. Los resultados obtenidos en Trujillo-Barreto et al. (2019) demuestran que el aumento en el costo computacional de HsMM, provocado por el aumento de parámetros a estimar, es justificado por la flexibilidad que entrega al permitir estimar la duración de estados de forma explícita. HsMM se puede ver como una generalización de HMM con flexibilidad para especificar la duración de sus estados.

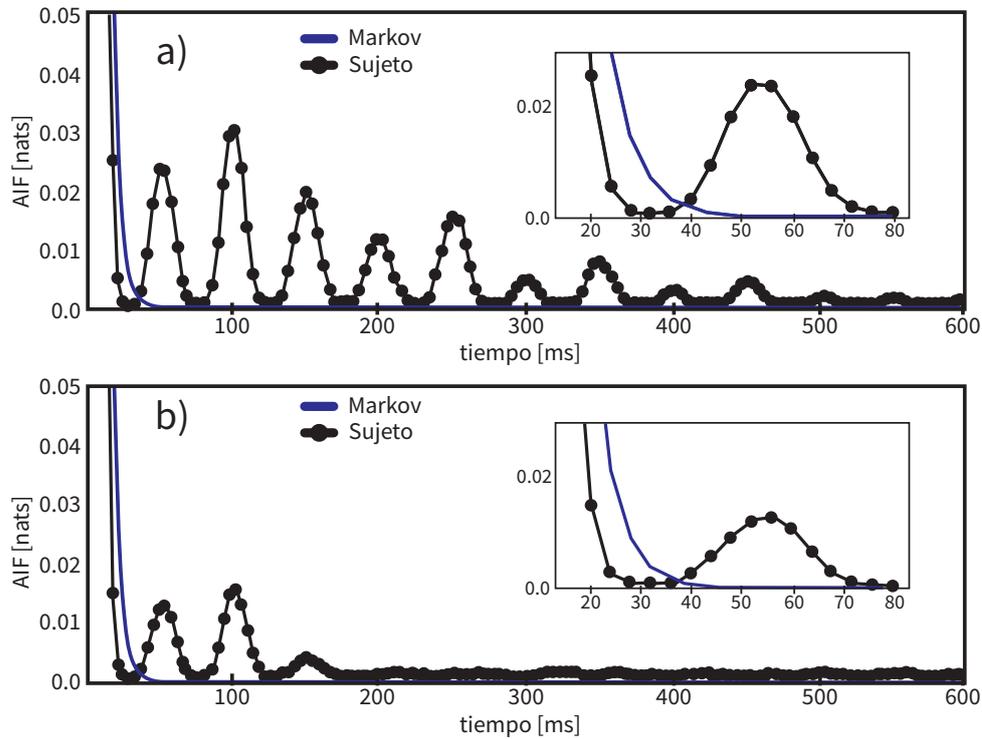


Figura 1.2.5: Función de Auto-información para dos sujetos. En a) se representa un sujeto representativo de un grupo de cadencia lenta de su AIF. En b) se representa un sujeto representativo de un grupo de cadencia rápida de su AIF. En ambos casos se observa una desviación significativa con respecto a un proceso Markov de primer orden. La figura es extraída de [von Wegner et al. \(2017\)](#).

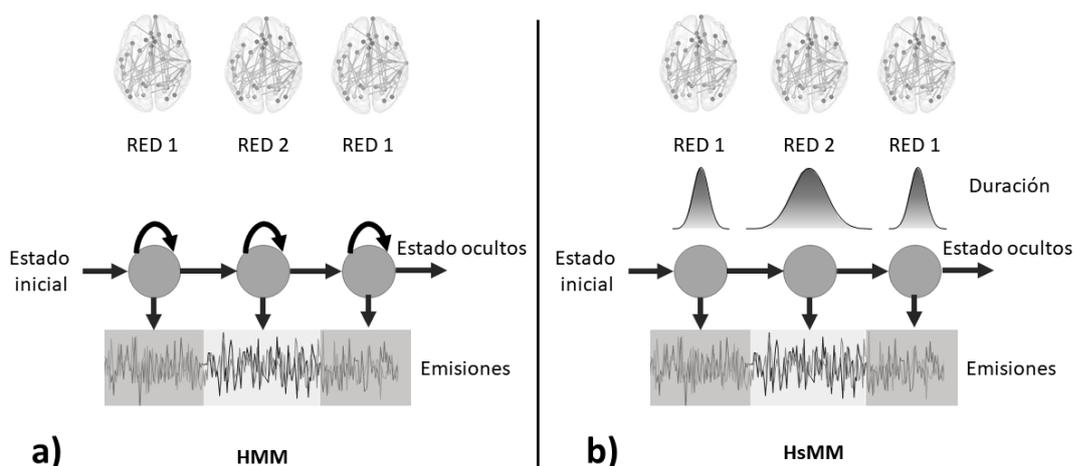


Figura 1.2.6: Representación gráfica de los modelos a) HMM y b) HsMM. Como se observa, la diferencia entre ambos es que HsMM permite modelar la duración de los estados.

En caso de utilizar un modelo de observación MAR, el modelo crece abruptamente y puede convertirse en inabordable computacionalmente. La cantidad de parámetros a estimar se puede calcular como $(n \times n \times d)$, donde n es el número de nodos y d el orden del modelo MAR. Por esta razón es necesario aplicar un enfoque que permita reducir considerablemente el número de parámetros a estimar.

La conectividad anatómica puede utilizarse como restricción en el estudio de la conectividad funcional. En estudios como [Penny et al. \(2005\)](#), [Fukushima et al. \(2013\)](#) y [Fukushima et al. \(2015\)](#) la conectividad estructural se aplica a modelos MAR de alta complejidad. Esto permite utilizar modelos MAR que caractericen todo el cerebro. Además, numerosos estudios han reportado que la dinámica funcional es un reflejo de la conectividad estructural ([Damoiseaux and Greicius, 2009](#)). En [Koch et al. \(2002\)](#) se encontró que cuando existe alta conectividad estructural, la conectividad funcional también tiende a ser alta. [Greicius et al. \(2009\)](#) utilizaron la DMN para investigar la conexión estructural presente en cuatro ROIs separadas que intervienen en esta red funcional. Las ROIs que se tomaron en cuenta son la Corteza Cingulada Posterior (PCC), la Corteza Prefrontal Media (MPFC) y el Lóbulo Temporal Medio (MTL) en ambos hemisferios. El estudio se realizó para 6 sujetos, la conectividad funcional fue calculada utilizando datos fMRI en estado de reposo y la conectividad estructural fue calculada usando tractografía. En sus resultados reportaron que las fibras cerebrales conectan la PCC con la MPFC y la PCC con la MTL. Sin embargo, no encontraron conexión entre la MPFC y la MTL a pesar de que son regiones funcionalmente conectadas, ver figura (1.2.7). Estos resultados sugieren que la conectividad funcional puede estar mediada por un nodo central, que en este caso puede ser la región PCC. Otros estudios han reportado resultados parecidos, donde la conectividad funcional entre algunas ROIs parece ser el resultado de conexiones estructurales indirectas ([Honey et al., 2009](#)). Por otro lado, no se puede descartar que la ausencia de conexiones anatómicas, entre regiones conectadas funcionalmente, sea resultado de falsos negativos en el cálculo de la tractografía ([Greicius et al., 2009](#)). En base a los estudios mencionados, se puede concluir que las restricciones basadas en la conectividad anatómica pueden brindar un enfoque realista al modelo. Sumado a esto, la restricción estructural permite además, aplicar enfoques que serían prohibitivos computacionalmente.

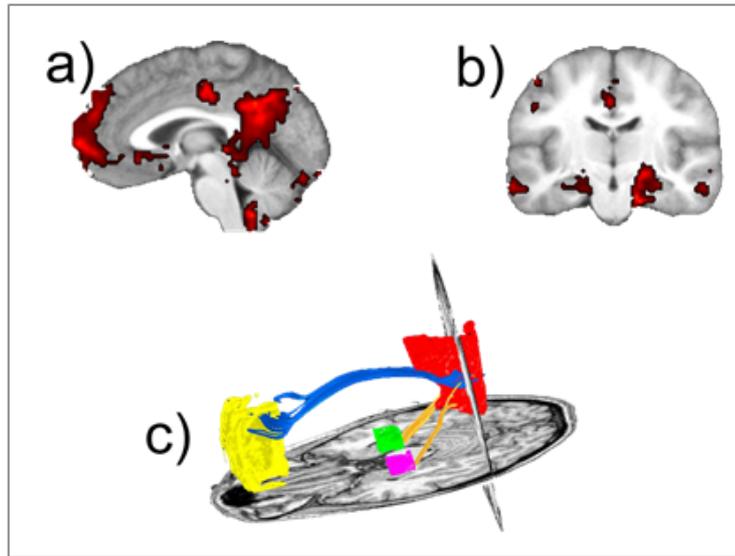


Figura 1.2.7: Conectividad funcional y estructural de la DMN, la figura es extraída de [Greicius et al. \(2009\)](#). En a) se muestra la vista sagital de la conectividad funcional de la DMN de un sujeto. En b) se muestra la vista coronal. En c) se muestra la conectividad estructural del sujeto para cuatro ROIs que intervienen en la DMN. La región en amarillo muestra la MPFC, la región roja muestra la PCC y la región verde y magenta muestran la MTL en ambos hemisferios. La conectividad funcional muestra conexión entre las cuatro regiones de interés. Sin embargo, la conectividad estructural no muestra conexión entre las regiones MPFC y MTL.

1.2.5. Cálculo del conectoma estructural

La integración funcional, la interacción y la transferencia de información entre las diferentes zonas en el cerebro, es mediada en gran parte por las conexiones de la materia blanca (WM) ([Sotiropoulos and Zalesky, 2019](#)). El continuo desarrollo y mielinización de la WM desde los primeros días de vida hasta la adultez refleja las interacciones y el aprendizaje con estímulos externos. Esta dependencia con las experiencias moldea la conectividad cerebral ([Sotiropoulos and Zalesky, 2019](#)), revelando la importancia de las conexiones de la WM.

El patrón de conexiones anatómicas que una región cerebral tiene con otras regiones puede predecir, hasta cierto punto, la función de esa región en un nivel de sistemas ([Saygin et al., 2012](#)). El término conectoma ([Hagmann et al., 2008; Friston, 2011](#)) describe un mapa de red completo de conexiones intrínsecas entre regiones cerebrales funcionalmente especializadas. Idealmente este mapa no contendrá únicamente la lista de áreas conectadas, también contendrá la

fuerza y direccionalidad de cada conexión, sin embargo, la dirección no pueden ser calculada con los métodos existentes (Hagmann et al., 2008). La conectividad tiene el potencial de revelar nuevas perspectivas sobre los principios que guían cómo se organizan las diferentes sub-unidades funcionales y su influencia entre ellos, así como la forma en que son perturbadas en condiciones cerebrales patológicas (Sotiropoulos and Zalesky, 2019).

Las Imágenes de Resonancia Magnética por Difusión (dMRI) permiten el cálculo de la tractografía, que es el proceso de estimar las principales vías o tractos de la materia blanca. Este algoritmo calcula fibras o líneas 3D que siguen el movimiento del agua en la materia blanca a través de los datos de dMRI (Cetingul et al., 2014; Kumar et al., 2017). Estos tractos de fibras posibilitan el cálculo del conectoma estructural mediante el uso de un atlas de regiones cerebrales. Para el cálculo del conectoma pueden utilizarse atlas de superficies o atlas de volúmenes. Los atlas de volumen son básicamente una imagen 3D con vóxeles etiquetados. En la figura (1.2.8a) pueden observarse algunas de las etiquetas del atlas de volumen Johns Hopkins University (JHU) (Mori et al., 2005). Un atlas de superficie es una malla 3D con vértices etiquetados que representa la superficie de la corteza cerebral. En la figura (1.2.8b) se muestran algunas etiquetas del atlas de superficie Desikan Killiany (Desikan et al., 2006). En esta tesis se utilizan volúmenes con regiones corticales etiquetadas, los cuáles han sido más usados tradicionalmente.

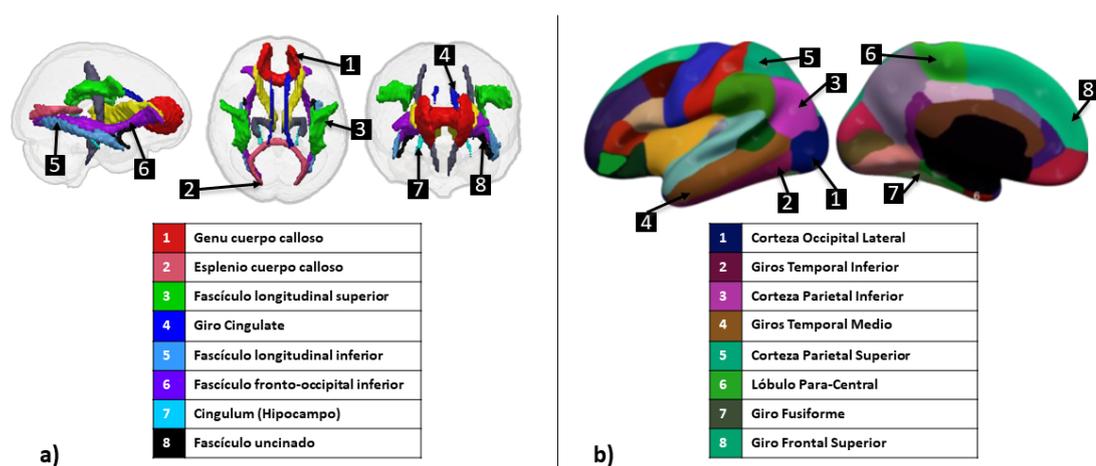


Figura 1.2.8: Ejemplo de atlas cerebrales. a) Ejemplo de etiquetas del atlas de volumen JHU, que contiene un total de 48 etiquetas, la imagen es extraída de Gadie et al. (2016). b) Ejemplo de etiquetas del atlas de superficie Desikan Killiany, que contiene un total de 62 etiquetas, la imagen es extraída de <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/CorticalParcellation>

En el cálculo del conectoma, el objetivo es encontrar el número de fibras que conectan dos etiquetas o ROIs. Para esto, lo primero que debe hacerse es colocar la tractografía y el atlas en el mismo espacio 3D. Luego, se utiliza algún algoritmo que determine si las coordenadas de las fibras intersectan las coordenadas de los vóxeles de dos ROIs. Se puede considerar que dos ROIs están conectados si la fibra pasa por ambos o si los extremos de la fibra terminan en los mismos. Para obtener la matriz de conectividad debe realizarse el cálculo iterativamente hasta agotar todas las combinaciones de pares de ROIs de un atlas dado (para más detalles ver figura (3.2.1a), sección (3.2.1.1)).

1.2.6. La dinámica temporal de las RSNs en el comportamiento humano

Las diferencias en la ocupación temporal de las RSNs o el cambio entre ellas, está asociada con el rendimiento cognitivo y conductual, así como con condiciones psiquiátricas y neurológicas (Lurie et al., 2020). La dinámica de la conectividad funcional captura fenotipos basados en tareas. Además, el comportamiento más relevante de la conectividad funcional surge de la interconexión de todas las RSNs (Liégeois et al., 2019). El trabajo de Cutts et al. (2022) sugiere que la conectividad funcional contiene marcadores que se expresan diferencialmente en el tiempo considerando simultáneamente las características espaciales y temporales.

En el estudio de Rostami et al. (2022) se investigó la relación entre la dinámica del pensamiento y la rumiación en individuos con depresión unipolar y bipolar. El estudio encontró que las personas con trastorno depresivo mayor agudo (MDD) y trastorno bipolar depresivo (BD) presentaban una frecuencia lenta y baja potencia en su dinámica interna-externa del pensamiento, lo cual estaba relacionado con la rumiación. Sus resultados sugieren que las personas con depresión presentan un pensamiento más lento con menos potencia que las personas sin depresión.

La DMN es la red que se activa generalmente en régimen de estado de reposo, mostrando una mayor actividad durante dicho estado (Ma and Zhang, 2021). Además, muestra desactivación durante la realización de una tarea orientada externamente que demanda atención (Lin et al., 2017). Esta RSN es la más estudiada debido a que ha sido ampliamente vinculada con el pensamiento, la divagación de la mente, la cognición, la salud mental y la memoria (Lin et al.,

2017; Rosazza and Minati, 2011).

1.3. Hipótesis

La implementación de HsMM-MAR como modelo probabilístico generativo de la actividad neuronal a nivel de regiones cerebrales, restringido por la conectividad anatómica entre dichas regiones, permitirá obtener los BS ocultos, sus transiciones y duración en una medición de actividad cerebral funcional a través de la convergencia del modelo a su mejor configuración. Además, la restricción estructural disminuirá la dimensionalidad de los parámetros a estimar, convirtiéndolo en un problema abordable computacionalmente.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

El objetivo general es implementar y validar un modelo HsMM con modelo de observación MAR y restricción estructural calculada con dMRI, el cual sea capaz de obtener los BS ocultos, sus transiciones y duración en una medición de actividad cerebral funcional, evaluando el efecto de la variabilidad de la conectividad anatómica con diferentes umbrales.

1.4.2. Objetivos específicos

1. Implementar el modelo HsMM-MAR con restricción estructural para modelar los estados cerebrales (BS) de datos funcionales del cerebro humano.
2. Determinar la forma óptima para definir la restricción estructural, dependiente del tipo de tractografía (determinística o probabilística) y del criterio para definir el umbral.
3. Desarrollar un algoritmo capaz de simular procesos MAR estables que representen de forma realista las RSNs.
4. Realizar simulaciones realistas para definir criterios que permitan usar el modelo HsMM-MAR con restricción estructural en casos reales y orienten sobre sus ventajas y limitaciones

1.5. Alcances y limitaciones

Se utilizaron datos existentes de la base de datos Human Connectome Project (HCP)³. Estos datos fueron adquiridos de la publicación de 1200 sujetos (S1200 Data), la cual incluye datos de imágenes de MR 3T de 1206 adultos jóvenes sanos recolectados entre los años 2012 y 2015. En esta tesis se utilizó un subconjunto de imágenes de dMRI de 106 sujetos. Además, la base HCP incluye datos de fMRI de 900 sujetos. En esta tesis se utilizó un subconjunto de imágenes de fMRI de 110 sujetos.

³<http://www.humanconnectomeproject.org>

Capítulo 2

Fundamentos Teóricos

2.1. Modelo HsMM

El Modelo Oculto de semi-Markov (HsMM) es una extensión de HMM, ya que permite que el proceso sea una cadena semi-Markoviana con una duración variable del tiempo de permanencia en cada estado. Además, la duración de estados es definida explícitamente en HsMM. Desde este punto de vista HMM puede interpretarse como un caso particular de HsMM, donde la duración de los estados es modelada intrínsecamente por una distribución geométrica, ver figura (1.2.4) y ecuación (1.2.1). En la siguiente sección se brinda una descripción general del modelo.

2.1.1. Modelo general de HsMM

Asumiendo una cadena de Markov discreta en el tiempo con un conjunto finito de estados ocultos $S = \{1, 2, \dots, M\}$. La secuencia de estados se define como $S_{1:T} := [S_1, S_2, \dots, S_t]$. Donde, $S_t \in S$, es un estado en el tiempo t . La duración del estado S_t es una variable aleatoria y la asumiremos como un valor entero d , perteneciente al conjunto $D = \{1, 2, \dots, \hat{D}\}$, o sea que $d \in D$. El número de observaciones que se emiten durante el estado dependen de la duración del mismo y de la probabilidad de emisión $\Theta_{i,d}$. Las transiciones estarán dadas de acuerdo a la probabilidad de transición $\pi_{(i,d)(j,d')}$, que indica la probabilidad de transitar de un estado i con duración d , a un estado j con duración d' .

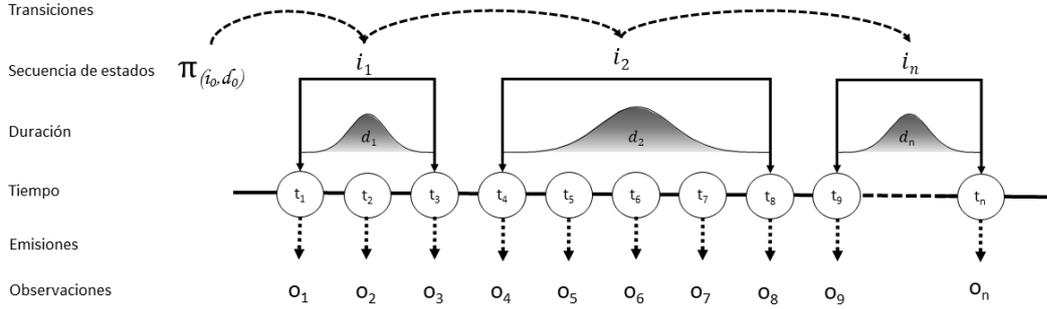


Figura 2.1.1: Representación gráfica de HsMM. Donde $\pi_{(i_0, d_0)}$ es el estado inicial, (i_1, i_2, \dots, i_n) son los estados, (d_1, d_2, \dots, d_n) son las duraciones asociadas a cada estado, (t_1, t_2, \dots, t_n) son las unidades de tiempo y (o_1, o_2, \dots, o_n) son las observaciones.

Un ejemplo de lo descrito se puede observar en la figura (2.1.1), donde el primer estado i_1 y su duración se seleccionan de acuerdo a las probabilidad de transición $\pi_{(i_0, d_0)(i_1, d_1)}$, siendo (i_0, d_0) el estado inicial. O sea, se seleccionan a través de la probabilidad de transitar al estado i_1 con duración d_1 dado que se encontraba en el estado i_0 con duración d_0 . En este caso el estado i_1 dura 3 unidades de tiempo. Esto produce 3 observaciones, (O_1, O_2, O_3) , determinadas por la probabilidad de emisión $\Theta_{i_1, d_1}(O_1, O_2, O_3)$. Luego el estado i_1 transita al estado i_2 siguiendo la probabilidad de transición $\pi_{(i_1, d_1)(i_2, d_2)}$. El estado i_2 permanece durante 5 unidades de tiempo, emitiendo las observaciones $(O_4, O_5, O_6, O_7, O_8)$, dadas por la probabilidad de emisión $\Theta_{i_1, d_1}(O_4, O_5, O_6, O_7, O_8)$. Luego, el modelo continua bajo la misma idea.

El modelo HsMM que se utilizará en este estudio tiene las mismas suposiciones asumidas en [Trujillo-Barreto et al. \(2019\)](#), donde las transiciones entre estados solo ocurren al final del segmento de cada punto, o sea cuando termine la duración del estado. No se permiten las transiciones a un mismo estado, esto significa que la matriz de transición es cero en la diagonal. La distribución de duración genera una duración en cada cambio de estado. La duración solo depende del estado generado. Bajo estas suposiciones, definiendo r_t como la duración restante del estado S_t , la probabilidad de transición se define como la ecuación (2.1.1).

$$\pi_{(i, d)(j, d')} := \pi_{(i, d)j} \pi_{(i, d)d'} \quad (2.1.1)$$

Donde $\pi_{(i, d)j} = p(S_t = j | S_{t-1} = i, r_{t-1} = d, A)$ y A es la matriz de transición de tamaño $M \times M$ con elementos a_{ij} . Por otro lado $\pi_{(i, d)d'} = p(r_t = d' | S_{t-1} =$

$i, r_{t-1} = d, \lambda$), donde λ representa los parámetros de la distribución de duración del estado j . Esto se puede resumir en la ecuación (2.1.2), donde la delta de Dirac, δ , es 1 si su argumento es verdadero y 0 en otro caso. La ecuación describe la transición de un estado i con duración d a un estado j con duración d' en el tiempo t dado por la matriz de probabilidad a_{ij} . El sistema permanecerá en el estado j con una duración aleatoria dada por la distribución $p_j(d')$. El tiempo residual irá disminuyendo hasta llegar a 1. Cuando el estado termina y el sistema transita al otro estado se reinicia el tiempo residual a la nueva duración d' .

$$\pi_{(i,d)j} = \begin{cases} \delta(i == j) & \text{si } d > 1 \quad (\text{Permanece}) \\ a_{ij} & \text{si } d = 1 \quad (\text{Transita}) \end{cases}$$

$$\pi_{(i,d)d'} = \begin{cases} p_j(d') & \text{si } d = 1 \quad (\text{Reinicia}) \\ \delta(d - 1 == d') & \text{si } d > 1 \quad (\text{Decrementa}) \end{cases} \quad (2.1.2)$$

2.2. Modelo de Observación MAR

Un modelo Auto-regresivo Multivariable **MAR** (Hayes, 2009) consiste en modelar el valor de d -señales como una combinación lineal de sus valores anteriores en el tiempo t , hasta p instantes anteriores, más una señal de error residual gaussiano. La forma matemática de un MAR se puede observar en la ecuación (2.2.1) donde, $y_t = (y_1(t), y_2(t), \dots, y_d(t))$ es un vector con las señales de la fuente, p es el orden del modelo, A_i es la matriz de coeficientes o pesos con dimensión $d \times (d \times p)$ y e_i es un error residual gaussiano. Para el caso de un modelo **MAR** de una sola variable se busca describir el valor de una sola señal $y(t)$ como combinación lineal de sus p valores anteriores, $y(t-1), y(t-1), \dots, y(t-p)$, más una señal de error $e(t)$, esto se puede escribir como en la ecuación (2.2.2). Considerando el caso de un proceso MAR de una sola variable con orden $p = 3$, se puede escribir como en la ecuación (2.2.3) o de forma matricial como la ecuación (2.2.4). Como es una sola variable, $d = 1$ y el orden es $p = 3$ la matriz A es de dimensión (1×3) . Aprovechando la notación matricial podemos escribir el proceso MAR para un vector de la señal, $[y(t-1), y(t-2), y(t-3)]^T$, como se muestra en la ecuación (2.2.5). Esta ecuación matricial se puede generalizar para un vector de tamaño n , $[y(t-1), y(t-2), \dots, y(t-n)]^T$, como se muestra en la ecuación (2.2.6). Finalmente podemos llegar a la ecuación matricial general (2.2.7), donde Y es un vector de la

señal de tamaño n y \hat{Y} es una matriz de dimensión $(n \times p)$.

$$y_t = \sum_{i=1}^p y_{t-i} A_i + e_i \quad (2.2.1)$$

$$y_t = a_1 y_{t-1} + a_2 y_{t-2} + \cdots + a_p y_{t-p} + e(t) \quad (2.2.2)$$

$$y_t = a_1 y_{t-1} + a_2 y_{t-2} + a_3 y_{t-3} + e(t) \quad (2.2.3)$$

$$\begin{bmatrix} y(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} y(t-1) & y(t-2) & y(t-3) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_1 & a_2 & a_3 \end{bmatrix}^T + \begin{bmatrix} e(t) \end{bmatrix} \quad (2.2.4)$$

$$\begin{bmatrix} y(t-1) \\ y(t-2) \\ y(t-3) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} y(t-2) & y(t-3) & y(t-4) \\ y(t-3) & y(t-4) & y(t-5) \\ y(t-4) & y(t-5) & y(t-6) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_1 & a_2 & a_3 \end{bmatrix}^T + \begin{bmatrix} e_1(t) \\ e_2(t) \\ e_3(t) \end{bmatrix} \quad (2.2.5)$$

$$\begin{bmatrix} y(t-1) \\ y(t-2) \\ \vdots \\ y(t-n) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} y(t-2) & y(t-3) & y(t-4) \\ y(t-3) & y(t-4) & y(t-5) \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ y(t-(n-1)) & y(t-(n-2)) & y(t-(n-3)) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_1 & a_2 & a_3 \end{bmatrix}^T + \begin{bmatrix} e_1(t) \\ e_2(t) \\ \vdots \\ e_n(t) \end{bmatrix} \quad (2.2.6)$$

$$Y = \hat{Y} A + E \quad (2.2.7)$$

Sin embargo el caso de una variable no es suficiente para las señales funcionales en neurociencia, ya que por ejemplo las señales EEG/MEG contienen una serie de tiempo por cada electrodo. Para el caso de más de una variable se busca describir a d -señales $Y(t) = [y_1(t), y_2(t), \dots, y_d(t)]$, como una combinación lineal de su p valores anteriores. Es la misma idea que para el caso de una señal, pero extendida para d señales. Considerando un proceso MAR con 2 señales y orden 2, se puede representar de forma matricial como en la ecuación (2.2.8). Donde

$Y(t)$ es un vector con valor $Y(t) = [y_1(t), y_2(t)]$ y $E(t)$ es un vector del ruido residual con valor $E(t) = [e_1(t), e_2(t)]$. La notación de la matriz de coeficientes A tiene el siguiente significado: por ejemplo en $a_{1,2}^1$, el super-índice indica que el coeficiente es del instante $t - 1$ y el subíndice indica que es la influencia de la señal $y_2(t)$ en la señal $y_1(t)$, o sea la influencia que tiene la señal $y_2(t - 1)$ en la señal $y_1(t - 1)$. Para el caso de $a_{2,1}^2$, el super-índice indica que el coeficiente es del instante $t - 2$ y el subíndice indica que es la influencia de la señal $y_1(t)$ en la señal $y_2(t)$, o sea la influencia que tiene la señal $y_1(t - 2)$ en la señal $y_2(t - 2)$ y así se repite en los demás casos. Podemos representar un vector de tamaño n , $[Y(t - 1), Y(t - 2), \dots, Y(t - n)]$, como se muestra en la ecuación (2.2.9). Donde $u = n - 1$ u $m = n - 2$. Como en el caso de una señal, la ecuación matricial se puede escribir como (2.2.7). Para este caso \hat{Y} es una matriz de dimensión $N \times (p \times d)$. Tanto para una variable como para múltiples variables la matriz de coeficientes A se puede estimar con la ecuación matricial (2.2.10)

$$[Y(t)] = \begin{bmatrix} y_1(t-1) & y_2(t-1) & y_1(t-2) & y_2(t-2) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_{1,1}^1 & a_{1,2}^1 & a_{1,1}^2 & a_{1,2}^2 \\ a_{2,1}^1 & a_{2,2}^1 & a_{2,1}^2 & a_{2,2}^2 \end{bmatrix}^T + [E(t)]^T \quad (2.2.8)$$

$$\begin{bmatrix} Y(t-1) \\ Y(t-2) \\ \cdot \\ \cdot \\ Y(t-n) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} y_1(t-2) & y_2(t-2) & y_1(t-3) & y_2(t-3) \\ y_1(t-3) & y_2(t-3) & y_1(t-4) & y_2(t-4) \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ y_1(t-u) & y_2(t-u) & y_1(t-m) & y_2(t-m) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_{1,1}^1 & a_{1,2}^1 & a_{1,1}^2 & a_{1,2}^2 \\ a_{2,1}^1 & a_{2,2}^1 & a_{2,1}^2 & a_{2,2}^2 \end{bmatrix}^T + \begin{bmatrix} E_1 \\ E_2 \\ \cdot \\ \cdot \\ E_n \end{bmatrix} \quad (2.2.9)$$

$$A = (\hat{Y}^T \hat{Y})^{-1} \hat{Y}^T Y \quad (2.2.10)$$

2.3. Restricción Anatómica

La restricción estructural estará basada en el conectoma y la demora de conexión entre ROIs, que es directamente proporcional al largo de las fibras que las unen.

En la sección (2.3.2) se explica con más detalles el cálculo de la demora o retraso de conexión. La restricción se representará con una matriz dispersa que indica las regiones que se conectan y la demora de dicha conexión. La matriz tiene dimensión de $(n \times n \times k)$ como se muestra en la figura (2.3.1), donde n es el número de ROIs del atlas utilizado para el cálculo del conectoma y k es una cuantificación de la demora o retraso máximo de conexión entre las ROIs.

Consideremos el sistema de la figura (2.3.2a) y asumamos que se calculó el conectoma y la demora de conexión en milisegundos (ms). El conectoma lo representaremos de forma binaria. Si un elemento de la matriz es 1 indica que las ROIs están conectadas, si es 0 indica que no lo están. Además, en la figura (2.3.2a) en la matriz de demora se puede observar que la demora máxima es de $3ms$ correspondiente a la conexión entre los nodos 1 y 4. Para cuantificar la demora máxima, k , se puede utilizar la ecuación (2.3.1). Donde D es la demora máxima de conexión, Δ_t es la resolución temporal y el operador de la ecuación significa que el valor debe aproximarse por exceso. Por ejemplo, si se asume que una diferencia de $1,5ms$ es significativa, entonces una demora de $1ms$ se considera igual a una demora de $1,5ms$, por tanto la dimensión de la matriz es $(n \times n \times 2)$. Para este ejemplo, consideremos que Δ_t es de $1ms$, el resultado de la matriz de restricción estructural puede observarse en la figura (2.3.2b), donde la dimensión de la matriz es de $(4 \times 4 \times 3)$.

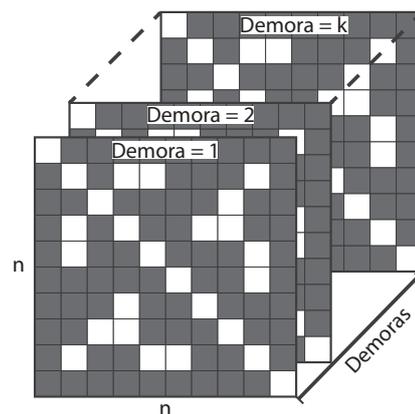


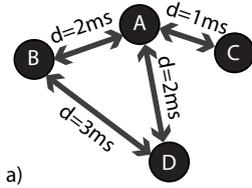
Figura 2.3.1: Esquema de la matriz de restricción estructural dispersa.

Para evaluar la utilidad de la matriz de restricción, supongamos que el sistema de la figura (2.3.2a) es dinámico, compuesto por 3 estados. En esta investigación se

asume que cada estado está compuesto por un proceso *MAR*, por tanto se deben estimar los coeficientes de un proceso *MAR* en cada estado. Como el sistema tiene 4 ROIs y $k = 3$, entonces la cantidad de coeficientes a estimar es del orden de $(4 \times 4 \times 3)$, o sea, 48 coeficientes por cada estado. Sin embargo, gracias a la matriz de restricción estructural, conocemos por ejemplo que el nodo 4 y 2 solo se conectan con un retraso de tiempo $t - 3$ y que los nodos 4 y 3 no tienen influencia entre sí, así como también pasa entre los nodos 2 y 3. Estas condiciones reducen considerablemente el número de coeficientes a estimar y el error de estimación. Para este ejemplo en concreto de los 48 coeficientes por estado que era necesario estimar, solamente son necesarios 8 por cada uno.

$$l = \lceil \frac{D}{\Delta_t} \rceil \quad (2.3.1)$$

Restricción Anatómica



a)

	A	B	C	D
A	0	1	1	1
B	1	0	0	1
C	1	0	0	0
D	1	1	0	0

b) Matriz de conectividad

	A	B	C	D
A	N	2	1	2
B	2	N	N	3
C	1	N	N	N
D	2	3	N	N

c) Matriz de retraso [ms]

	A	B	C	D
A	0	0	1	0
B	0	0	0	0
C	1	0	0	0
D	0	0	0	0

d) matriz para $k=1$

	A	B	C	D
A	0	1	0	1
B	1	0	0	0
C	0	0	0	0
D	1	0	0	0

e) matriz para $k=2$

	A	B	C	D
A	0	0	0	0
B	0	0	0	1
C	0	0	0	0
D	0	1	0	0

f) matriz para $k=3$

Figura 2.3.2: Sistema de 4 ROIs. a) Topología del sistema, conectoma y demora de conexión entre ROIs. b) Matriz de restricción estructural del sistema en a), como se puede observar solo existen 8 conexiones para las cuales hay que estimar coeficientes.

Si el modelo propuesto se aplica a datos reales sin restricción estructural, la dimensión de los parámetros a estimar será muy elevada. Para el caso de un atlas como Desikan Killiany que contiene 62 regiones de interés, considerando un retraso máximo cuantificado de 8 (un valor realista para una resolución temporal de $5ms$) el modelo tendrá que estimar un total de 30,752 parámetros por cada BS. Considerando 8 BS, la cantidad de parámetros a estimar sería de 246,016. Los BS

que más se encuentran en la bibliografía son 8 (ver sección (1.2.3)), sin embargo en otros estudios como [Vidaurre et al. \(2017\)](#) y [Vidaurre et al. \(2018\)](#) se reportan 12 BS.

Un modelo con demasiados parámetros puede acarrear problemas importantes como la sobre estimación. Esta ocurre cuando el modelo no puede generalizar correctamente los datos de entrenamiento a los datos de prueba. Esto significa que memoriza los datos de entrenamiento, mientras su ajuste al conjunto de prueba es deficiente ([Ying, 2019](#)). En la figura (2.3.3a) se puede observar un ejemplo de buena generalización en la estimación. Esto significa que para el ejemplo, un polinomio de orden $M = 3$ permite un buen ajuste. Sin embargo, en la figura (2.3.3b) se muestra que para un polinomio de orden $M = 5$, existe problema de sobre estimación. En este caso el polinomio no será capaz de ajustarse correctamente a los datos de prueba. En algunos casos, la sobre estimación puede ser provocada por utilizar modelos muy complejos, tener muy pocos datos para el entrenamiento o por tener demasiados parámetros a estimar ([Bishop, 2006](#); [Ying, 2019](#)). Otro problema que puede surgir por tener demasiados parámetros a estimar, es que el modelo no sea identificable. Esto se refiere a que el modelo puede no tener una única solución debido a que el conjunto de entrenamiento no es lo suficientemente grande como para lograr converger a una solución única. Cuando un modelo no es identificable a partir de un experimento propuesto, se pueden utilizar restricciones que permiten la reducción de los parámetros a estimar. ([Godfrey and DiStefano, 1985](#)).

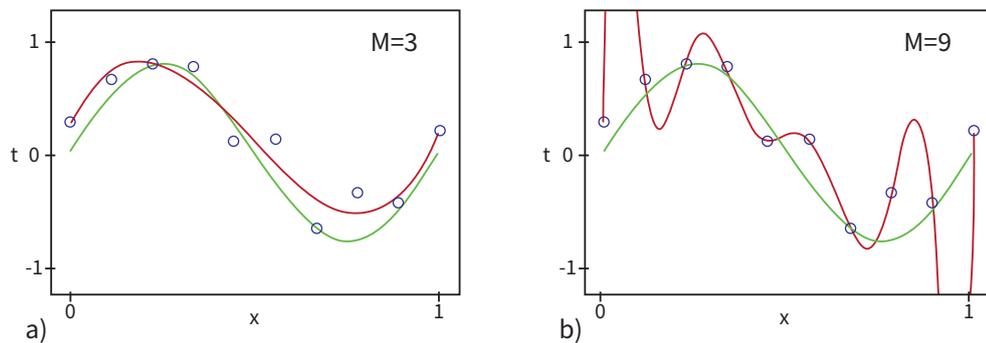


Figura 2.3.3: Ejemplo de estimación con un polinomio. En la figura los puntos azules son los datos observados que se utilizan como entrenamiento, la curva verde es la función que genera los datos observados. La diferencia entre la curva verde y los datos de entrenamiento está dada por los errores de medición. La curva roja es la estimación realizada, en a) con orden $M = 3$ y b) con orden $M = 5$. En a) se puede observar una buena generalización de la estimación. Sin embargo, en b) se puede observar la sobre estimación. La imagen es extraída de [Bishop \(2006\)](#).

La restricción estructural permitirá disminuir drásticamente la cantidad de parámetros a estimar. Además, tiene el beneficio de ser una restricción basada en la biología lo cual brinda un enfoque realista. A priori, evita estimar parámetros que serán cero porque no existe una conexión anatómica entre ellos. Esto posibilita que el modelo converja a su mejor configuración con muchos menos datos. Dependiendo del umbral elegido en la restricción estructural, para el caso del atlas Harvard Oxford considerando un retraso máximo cuantificado de 7 y 8 BS, se puede reducir la cantidad de parámetros a estimar de 516,096 a un rango entre 5,300 a 9,600 parámetros. Esta reducción se puede realizar con umbrales que mantienen la naturaleza realista de la restricción estructural. Para más detalles ver la sección (2.3.2).

2.3.1. Conectoma con atlas de volumen

Para el cálculo del conectoma con volúmenes etiquetados se desarrolla un script en Python que calcula la intersección de los extremos de las fibras con los vóxeles del volumen. El cálculo consiste en evaluar una vecindad con radio de 5 mm y elegir la ROI más repetida, este procedimiento se realiza por cada extremo de las fibras ([Yeh et al., 2019](#)).

2.3.2. Retraso de temporal entre Regiones de Interés

La restricción estructural final será basada en lo propuesto por [Fukushima et al. \(2015\)](#), donde los retrasos de tiempo que se utilizarán en el modelo de observación MAR serán dados por la longitud promedio de las fibras entre ROIs, la velocidad de conducción en el medio y la constante de retardo local. Los pasos son los siguientes:

1. La longitud total de cada fibra (1) será medida calculando iterativamente la distancia Euclidiana entre los puntos consecutivos de cada fibra. La suma de estas distancias se considerará como la longitud total de la fibra.
2. La velocidad de conducción se establece como 6 *m/s*, de acuerdo al valor dado por [\(Ghosh et al., 2008\)](#) para axones mielinizados.
3. La constante de tiempo local se define como en [Fukushima et al. \(2015\)](#), en el cual se asume como el tiempo entre una señal de entrada y la actividad pico a nivel neuronal evocada por dicha entrada. En [Fukushima et al. \(2015\)](#) se estima este retraso como 3 *ms*.

Existen ROIs que serán conectadas por muy pocas fibras (menos de 100 fibras en una tractografía de 1,500,000 fibras). Estas conexiones pueden ser falsos positivos generados por el algoritmo de reconstrucción de las fibras. Por tanto, se utilizará un método para evaluar el peso de estas conexiones y aquellas que estén por debajo de un umbral establecido, quedarán eliminadas (ver Sección 3.2.1). Para esto, se usará una matriz de fuerza de conectividad ponderada individual (w_{sujeto_i}), basada en la fuerza de conexión (w) entre cada par de ROIs (ver Ecuación (2.3.2)) y [Cheng et al. \(2012\)](#); [Dimitriadis et al. \(2017\)](#)), donde n_i y n_j son el volumen de la ROI_{*i*} y la ROI_{*j*}, respectivamente y F_{ij} es el número de fibras que las conectan.

$$w_{ij} = \frac{2F_{ij}}{n_i + n_j} \quad (2.3.2)$$

2.4. Métricas de Evaluación

2.4.1. Matriz de similitud

La matriz de similitud (MSS), propuesta en [Sotero et al. \(2010\)](#), permite evaluar el rendimiento en la estimación del MAR de cada estado y la matriz de transición. Esta métrica se define en la Ecuación (2.4.1), donde M es la matriz simulada y \hat{M} es la estimada. Los valores van desde 0 hasta 1, siendo 1 para matrices idénticas.

$$MSS = 1 - \frac{\| M - \hat{M} \|}{\| M \| - \| \hat{M} \|} \quad (2.4.1)$$

2.4.2. Divergencia de Kullback-Leibler

La divergencia de Kullback-Leibler (KL) analítica, propuesta en [Joyce \(2011\)](#), permite evaluar el rendimiento del algoritmo en la recuperación de la distribución de duración de los estados (ver ecuación (2.4.2)).

$$D(f_i || f_j) = \frac{1}{2\sigma_j^2} ((\mu_i + \mu_j)^2 + \sigma_i^2 - \sigma_j^2) + \ln\left(\frac{\sigma_j}{\sigma_i}\right) \quad (2.4.2)$$

donde f_i es la distribución simulada de duración de los estados con media μ_i y varianza σ_i ; y f_j es la distribución estimada de duración de los estados con media μ_j y varianza σ_j .

2.4.3. Prueba G

La prueba G ([Hoey, 2012](#)) permite determinar si los parámetros de duración estimados difieren significativamente de los parámetros de diseño (ver ecuación (2.4.3)).

$$G = 2 \sum_i O_i \log\left(\frac{O_i}{E_i}\right) \quad (2.4.3)$$

donde O_i y E_i son los valores observados y esperados, respectivamente.

2.4.4. Prueba Mann-Whitney

El Test de Mann-Whitney (Mann and Whitney, 1947; Field, 2018) es una prueba no paramétrica utilizada para comparar dos muestras independientes y determinar si provienen de la misma distribución de población (ver ecuación (2.4.4)). A diferencia de las pruebas paramétricas, como la prueba t de Student, el Test de Mann-Whitney no requiere que los datos sigan una distribución normal.

$$U = n_1 n_2 + \frac{n_2(n_2 + 1)}{2} - \sum_{i=n_1+1}^{n_2} R_i \quad (2.4.4)$$

donde n_1 y n_2 son los valores de las muestras a las que se les desea hacer la prueba y R_i es la suma de los rangos de una de las muestras.

2.5. Discusión

En la actualidad se sabe que los procesos subyacentes involucrados en el comportamiento y pensamiento humano son de carácter dinámico. Esto significa que es más importante el estudio de la conectividad efectiva, la cual comprende las interacciones y las transiciones temporales entre las ROIs, que los valores de activaciones de estas áreas (Iturria-Medina et al., 2008; Trujillo-Barreto et al., 2019). Por tanto, el uso de métodos que no consideren la dinámica del cerebro no podrán explicar completamente los mecanismos involucrados (Hansen et al., 2015; O'Neill et al., 2017; O'Neill et al., 2018). Como los BS son finitos y tienen un comportamiento recurrente, se puede utilizar HMM (Vidaurre et al., 2016, 2017, 2018; Trujillo-Barreto et al., 2019). Sin embargo, HMM modela la duración de los estados intrínsecamente siguiendo una distribución geométrica. Este es un problema que lo convierte en poco realista para modelar la dinámica de la conectividad efectiva, ya que se ha demostrado que la duración de los estados cerebrales tiene un comportamiento diferente a una distribución geométrica (von Wegner et al., 2017). Por esta razón se propone en este estudio el uso de HsMM, que incluye la flexibilidad de modelar explícitamente el modelo de duración de los estados (Trujillo-Barreto et al., 2019). Por otro lado, es interesante también, conocer la información espectral de las señales. Por esto se utiliza como modelo de observación un modelo MAR (Penny and Roberts, 2002; Penny et al., 2005; Fukushima et al., 2013, 2015). Otro método para conocer la información espectral

de las señales sería usar la Transformada de Fourier ([Halliday et al., 1995](#)), sin embargo en esta última existe el problema del tamaño de la ventana a utilizar y la dependencia de la resolución de frecuencia con la cantidad de datos. Al utilizar un modelo MAR como modelo de duración explota la dimensión de los parámetros a estimar para aplicaciones realistas donde el orden del modelo y la cantidad de señales de entrada son grandes. Este problema puede causar que sea una aplicación inabordable computacionalmente, así como problemas de sobre estimación y de identificabilidad ([Godfrey and DiStefano, 1985](#); [Bishop, 2006](#); [Ying, 2019](#)). Por esto se propone utilizar una restricción anatómica basada en la conectividad estructural cerebral, la cual se calculará con el uso de la tractografía. Esta restricción permite un enfoque realista ya que diferentes estudios han reportado que la dinámica funcional es un reflejo de la conectividad estructural ([Damoiseaux and Greicius, 2009](#)). La restricción estructural permitirá reducir considerablemente el número de parámetros a estimar y por tanto, se requerirá menos muestras para alcanzar la mejor configuración del modelo. Esto permite utilizar señales funcionales más cortas. De esta forma será posible aplicar el método a grandes bases de datos sin necesidad de esperar demoras excesivas de tiempo para obtener resultados. Esto es importante porque la disponibilidad de grandes bases de datos exigen análisis más sofisticados y eficientes.

Capítulo 3

Metodología

3.1. Materiales

3.1.1. Base de datos: Human Connectome Project

Se dispone de un conjunto de datos proveniente del Proyecto Human Connectome (HCP) ¹. Estos corresponden a la publicación de 1200 sujetos (Datos S1200), que incluye imágenes de resonancia magnética (MR) adquiridos con un equipo Siemens Skyra de $3T$, de 1206 adultos sanos de entre 22 y 35 años, recopilados entre 2012 y 2015.

Las imágenes de difusión se adquirieron utilizando un protocolo personalizado. Los datos de imágenes de resonancia magnética por difusión (dMRI) se obtuvieron con tres valores de b (1000, 2000, 3000 s/mm²) y un tamaño de voxel isotrópico de 1,25 mm (Sotiropoulos et al., 2013).

Para la reconstrucción de los datos, se utilizó un algoritmo basado en una técnica de codificación de sensibilidad (SENSE), que proporciona resultados superiores a la reconstrucción basada en la suma de cuadrados (Sotiropoulos et al., 2013). Los datos de dMRI utilizados fueron preprocesados para corregir las distorsiones de susceptibilidad (Andersson et al., 2003), y se aplicaron métodos de representación no paramétrica y predicción de imágenes de una y varias conchas utilizando Procesos Gaussianos para resolver problemas técnicos, como las distorsiones de la imagen (Andersson and Sotiropoulos, 2015). También se empleó un método

¹<http://www.humanconnectomeproject.org>

para estimar y corregir las distorsiones inducidas por corrientes de Eddy y el movimiento del sujeto (Andersson and Sotiropoulos, 2016).

Además, la base de datos incluye datos de resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI). Para cada sujeto, se disponen de cuatro ejecuciones de 15 minutos de datos de series temporales de rs-fMRI, con una resolución temporal de 0,73 s y una resolución espacial de 2 mm isotrópica.

3.2. Métodos

La metodología utilizada en esta tesis se centra en la descripción y aplicación del algoritmo HsMM-MAR-AC, primeramente con datos simulados y finalmente con datos reales. En la sección (3.2.1), se detalla el cálculo de la restricción anatómica, un componente clave de este algoritmo. Esta restricción anatómica permite incorporar la información de la conectividad estructural y el retraso de conexión entre las regiones cerebrales. Para validar el modelo HsMM-MAR-AC, se realizaron simulaciones de actividad cerebral en estado de reposo. Este enfoque permitió evaluar el desempeño del modelo y su capacidad para detectar y estimar las RSNs, ver sección (3.2.2). Además, en la sección (3.2.3) se presentan las métricas utilizadas para evaluar el rendimiento del modelo en términos de detección de las redes y de la dinámica espacio-temporal de las RSNs. Para contextualizar los resultados obtenidos con el método propuesto, se llevó a cabo una comparación exhaustiva con los métodos estándar del estado del arte en la sección (3.2.4). Esta comparación permitió evaluar el rendimiento del enfoque HsMM-MAR-AC versus otros enfoques populares en el estado del arte como la ventana desizante y HMM-MAR. Por último, en la sección (3.2.5) se describe la metodología empleada para la estimación de las RSN utilizando datos reales. Estos datos reales proporcionan un escenario más cercano a la complejidad y variabilidad presentes en los estudios clínicos o experimentales.

En resumen, la metodología abordada en esta tesis comprende el desarrollo e implementación del algoritmo HsMM-MAR-AC, junto con el cálculo de la restricción anatómica, simulaciones para la validación del modelo, métricas de evaluación del rendimiento, comparación con métodos existentes y la aplicación del método propuesto a datos reales para la estimación de RSNs.

3.2.1. Restricción Anatómica

3.2.1.1. Cálculo de Conectoma Anatómico

La tractografía probabilística de todo el cerebro se reconstruyó utilizando el software MRtrix, basado en el modelo de deconvolución esférica propuesto por Tournier (Tournier et al., 2007). Se calculó la Tractografía con Restricciones Anatómicas (ACT, por sus siglas en inglés), (Smith et al., 2012), con los siguientes parámetros: tamaño de paso = $0,1 \times$ Tamaño del voxel, umbral angular = 90° , longitud mínima = 30 mm, longitud máxima = 250 mm, valor de corte = 0,06 y 30 millones de streamlines. Cada conjunto de datos de tractografía se filtró utilizando la herramienta SIFT (Filtrado Informado de Tractogramas mediante Deconvolución Esférica) presentada por Smith et al. (2013), manteniendo 3 millones de fibras. La tractografía se calculó utilizando datos de dMRI de 106 sujetos de la base de datos del Proyecto Connectome Humano (HCP) ², y cada sujeto se normalizó al espacio MNI, (Andersson et al., 2008), utilizando la correspondiente transformación no lineal.

La Figura (3.2.1(a)) muestra el flujo de trabajo utilizado para calcular la matriz de conectividad ponderada promedio. La matriz de conectividad se calcula utilizando los conjuntos de datos de tractografía probabilística y el atlas anatómico Desikan Killiany (DKT) (Klein and Tourville, 2012). Esta matriz contiene el número de fibras (F_{ij}) que conectan las regiones ROI_i y ROI_j . La Figura (3.2.1(b)) ilustra el enfoque utilizado para calcular la conectividad anatómica. Se elige la ROI más repetida evaluando una vecindad de 5 mm para cada punto extremo de la fibra. Este enfoque, combinado con ACT, proporciona una mejor detección de etiquetas que al utilizar solo el punto extremo o todos los vóxeles que intersectan el camino de la fibra (Yeh et al., 2019). Por lo tanto, se construye las matrices de conectividad individuales (62×62) que representan los valores F_{ij} para cada par de ROIs anatómicas. Luego, se calcula la matriz de conectividad ponderada individual ($w_{\text{subject}i}$) basada en la fuerza de conexión (w) entre cada par de ROIs (ver ecuación (2.3.2)).

Se calculó la matriz de conectividad ponderada promedio w_{mean} a partir de las 106 matrices individuales de conectividad ponderada. Se utiliza w_{mean} y diferentes umbrales para determinar el porcentaje de conexiones, que se utiliza para definir

²<http://www.humanconnectomeproject.org>

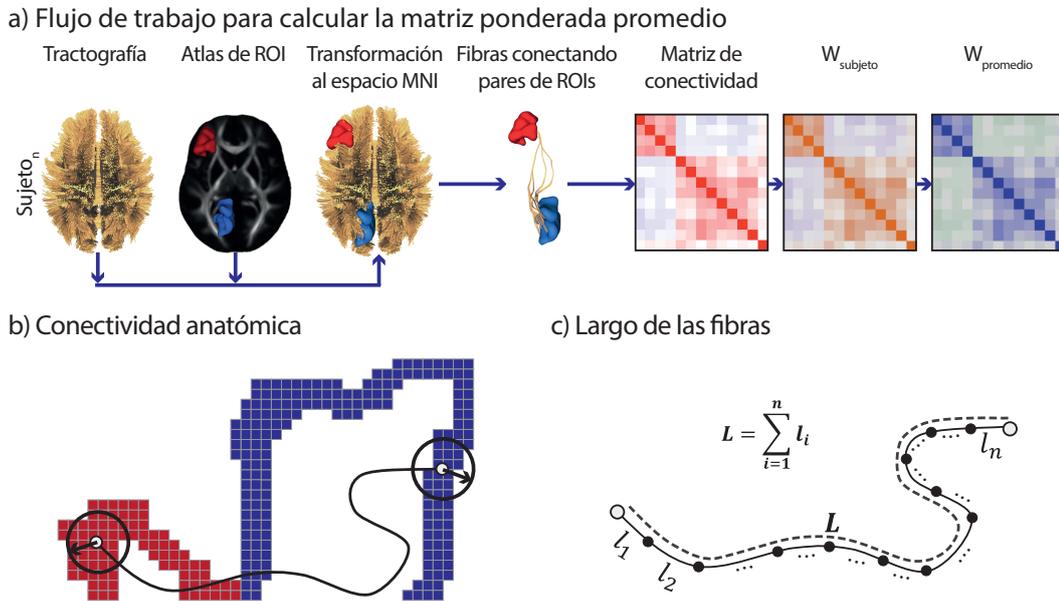


Figura 3.2.1: a) Cálculo de la matriz ponderada promedio w_{mean} . Primero se calculan las matrices de conectividad de los sujetos basadas en el conjunto de datos de tractografía y las ROIs anatómicas en el espacio MNI. Luego, se calculan las matrices de conectividad ponderadas individuales ($w_{subject_i}$) basadas en el cálculo de la fuerza de conexión (w) entre cada par de ROIs. Finalmente, la matriz w_{mean} se calcula como el promedio de las matrices. b) Método para calcular la conectividad anatómica utilizando un radio en los extremos de una fibra. c) Método para calcular la longitud de cada fibra.

diferentes AC, incluyendo el AC de referencia (consultar la sección (3.2.1.4)).

3.2.1.2. Redes en Estado de Reposo

Se utilizaron las siete RSNs más reportadas en la literatura. Estas son: la Red de Modo por Defecto (DMN) (Corbetta and Shulman, 2002; Greicius et al., 2003; Fox et al., 2005; Raichle and Snyder, 2007; Finn et al., 2015; Buckner and Dinicola, 2019), la Red Sensori-Motora (SMN) (De Luca et al., 2005; Fox et al., 2006; Finn et al., 2015), la Red de Control Ejecutivo (ECN) (Seeley et al., 2007), la Red Visual (VN) (Himberg et al., 2004; Abou Elseoud et al., 2009; Hasson et al., 2009; Stevens et al., 2010; Finn et al., 2015), la Red Fronto-Parietal (FPN) (Fox et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; De Luca et al., 2006; Smith et al., 2009; Albert et al., 2009; Finn et al., 2015), la Red Auditiva (AN) (Cordes et al., 2000; Kiviniemi et al., 2003; Van Den Heuvel et al., 2008) y la Red Temporo-Parietal (TPN) (Kiviniemi et al., 2003; Dronkers et al., 2004; Van Den Heuvel et al., 2008).

Además, las regiones de la red se definieron de acuerdo a los casos más reportados y se encontró su correspondencia con las ROIs del atlas DKT.

3.2.1.3. Cálculo del orden del MAR

El retraso de conducción entre dos regiones conectadas se calcula como la longitud promedio del camino de las fibras conectantes, dividida por la velocidad de conducción de los axones mielinizados, de 6 m/s (Ghosh et al., 2008). Además, la velocidad de conducción para las auto-conexiones se establece en 3 m/s (Fukushima et al., 2015). La longitud del camino de cada fibra (L) se calculó sumando la distancia Euclidiana entre puntos consecutivos, ver Figura (3.2.1(c)). El retraso de conducción se convierte en el retardo del MAR dividiendo el retraso por la resolución temporal de los datos, en este caso, 5 ms (ver ecuación 2.3.1).

3.2.1.4. Matrices de Restricción Anatómica

Se selecciona un umbral para la matriz de conectividad ponderada promedio w_{mean} , que garantiza que cada nodo de las siete redes más reportadas en la bibliografía esté conectado, sin tener en cuenta la auto-conexión. Bajo esta condición, se obtiene una matriz con el 28 % de conexiones, que se utiliza para construir la matriz de conectividad anatómica estándar. Además, se construyeron matrices de conectividad anatómica con diferentes porcentajes de conexiones por debajo y sobre el umbral estándar (es decir, 15 % , 20 % , 35 % , 40 % y 100 %).

3.2.2. Simulaciones

Se realizaron dos experimentos para evaluar el rendimiento de HsMM-MAR-AC. El primero, (ver sección (3.2.2.1)), utilizó datos sintéticos generados a partir de un sistema arbitrario pequeño. El segundo, (ver sección (3.2.2.2)), utilizó datos sintéticos lo más parecidos posible a los datos funcionales reales del cerebro en términos de magnitud y composición de las redes. Consistió en 10 señales no estacionarias compuestas por las 7 redes de estado de reposo más reportadas en la literatura. Esta simulación tuvo como objetivo determinar las limitaciones y ventajas del modelo en un escenario de uso similar al real.

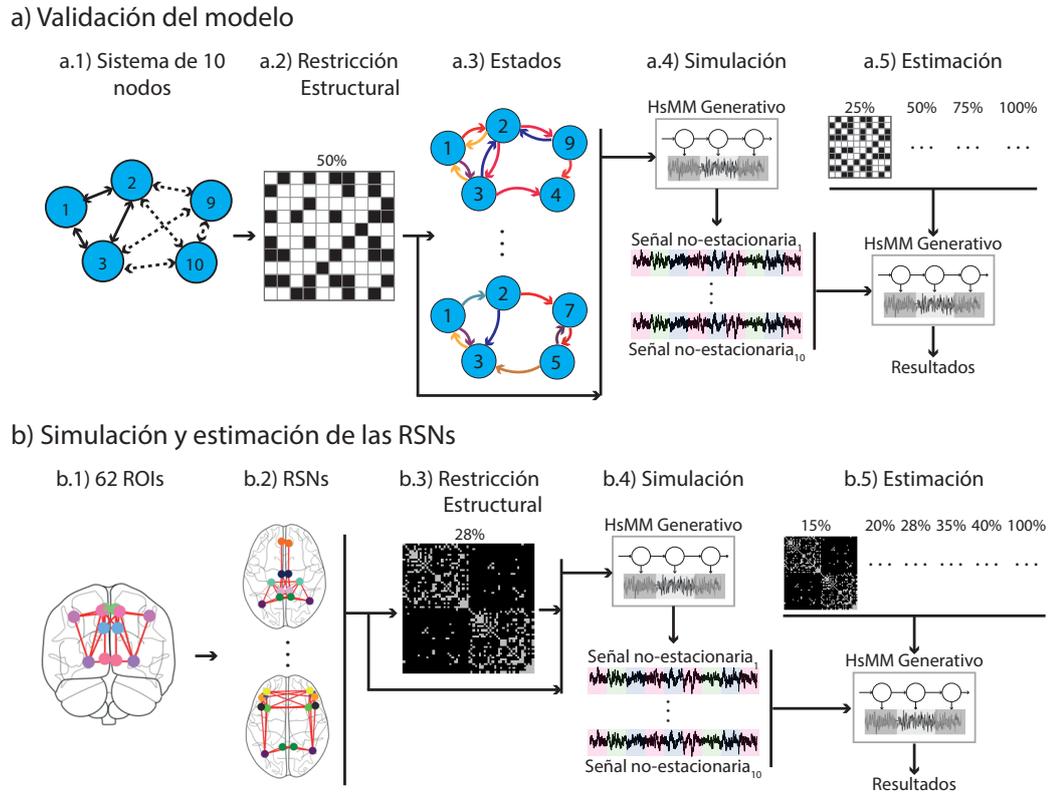


Figura 3.2.2: Flujo de trabajo de los experimentos presentados. (a) El Experimento 1 es una validación simple del modelo propuesto HsMM-MAR-AC en un sistema de prueba de 10 nodos (a.1), cuya conectividad estructural se asigna aleatoriamente y se limita a permitir el 50 % de las conexiones para definir las restricciones anatómicas (a.2). Se definieron sistemas con 3, 4 y 5 estados (configuraciones de red) (a.3). Se simuló la señal de diez nodos no estacionarios a partir del modelo generativo HsMM-MAR-AC, descrito en la sección 2.1.1 (a.4). Los coeficientes se estiman en diferentes niveles de restricciones anatómicas (a.5), como se explica en la sección de métodos 3.2.2.1. (b) Experimento 2: Simulación y estimación de las RSNs del cerebro. b.1) Se diseñó un sistema de 62 nodos basado en el atlas DKT (b.2). El sistema contiene 7 estados basados en las 7 RSNs más reportadas, sección 3.2.1.2 para más detalles (b.3). La AC se calculó aplicando un umbral a los pesos de conexión (sección 3.2.1.4), permitiendo que todos los nodos de las 7 RSNs estén conectados con al menos otro nodo, sección 3.2.1.1 (b.4). Se simuló diez señales no estacionarias a partir del modelo generativo HsMM-MAR-AC (b.5). El paso de estimación se realizó variando la AC y la duración de la señal, como se explica en la sección de métodos 3.2.2.2.

3.2.2.1. Validación del modelo HsMM-MAR-AC

En la primera simulación se generaron datos utilizando un sistema generativo HsMM-MAR-AC con 10 nodos y una demora máxima de 3. Las simulaciones se

realizaron utilizando 3, 4 y 5 estados, y cada red de cada estado utilizó 6 de los 10 nodos. Estos MARs se crearon de forma aleatoria bajo la condición de que fueran estables según el procedimiento explicado en [Gambetti \(2011\)](#), el cual consiste en que el módulo de los valores propios del MAR sean menores a 1. Se utilizó una única demora para cada conexión entre nodos (solo se considera una conexión por retardo). Se incorporó un sistema aleatorio para establecer pesos uniformes para las conexiones, y posteriormente se eliminaron aquellas con pesos más bajos según un porcentaje predefinido. Esto permite definir varias AC con porcentajes diferentes. Los datos se generaron utilizando un 50 % de AC, es decir, con 50 de 100 conexiones posibles (10×10 nodos). Luego se utilizan los datos generados para entrenar un modelo HSMM-MAR-AC, que se evalúa según la sección (3.2.3). El modelo se entrenó utilizando diferentes AC (25 %, 50 %, 75 % y 100 %) y diferentes longitudes de datos. Se realizaron 10 ejecuciones para cada evaluación, siendo los MAR generados de forma aleatoria, por lo cual, las configuraciones de los modelos MAR son diferentes en cada evaluación.

3.2.2.2. Simulación y estimación de RSNs

La Figura (3.2.2(b.4)) muestra el enfoque utilizado para generar las señales sintéticas realistas. Se generaron 10 señales no estacionarias basadas en la conectividad de referencia (28 %), que incluía las siete RSN más reportadas; consulte la sección (3.2.1.2). Se utilizó el modelo generativo HsMM ([Trujillo-Barreto et al., 2019](#)) para generar las señales. Cada red se representó mediante un MAR (A_i), donde i es la i -ésima RSN. Cada red i tenía una matriz $S_{i_{28\%}}$ que contiene solo los retardos para las regiones en la red i . Además, cada red tenía un proceso MAR estable \tilde{A}_i con todas las ROIs conectadas para todos los retardos. Un proceso MAR es estable cuando el módulo de todos sus autovalores es inferior a 1,0 ([Gambetti, 2011](#)).

El MAR final de cada RSN (A_i) se obtuvo utilizando la ecuación (3.2.1), en la cual el operador \odot representa la multiplicación punto a punto. El promedio de longitud de las fibras de la conexión con fibras más larga fue de 239,8 mm. Por lo tanto, el retraso máximo de conexión fue de 40 ms y el retardo máximo del MAR fue de $k = 8$, considerando una velocidad de conducción de 6 m/s y una resolución temporal de la señal de $\Delta_t = 5$ ms (ver Sección 3.2.1.4). El atlas DKT tiene 62 ROIs, por lo tanto, las dimensiones de $S_{i_{28\%}}$ fueron $(62 \times 62 \times 8)$. La

distribución de probabilidad de la duración de los estados fue una Log-Normal construida con una media de 3,84 y una desviación estándar del 0,4 %. Estos valores se eligieron para lograr una duración promedio de estado de 50 ms y una distribución Log-Normal con una cola que se extiende hasta 150 ms, consistente con estudios previos reportados en la literatura (Vidaurre et al., 2016). La matriz de probabilidad de transición se diseñó con una estructura no simétrica para evitar favorecer trayectorias de transición particulares.

$$A_i = \tilde{A}_i \odot S_{i28\%} \quad (3.2.1)$$

La figura (3.2.2(b.5)) ilustra la etapa de estimación, en la cual las señales generadas en la etapa de simulación se utilizaron para estimar los parámetros del modelo. Se utilizaron 6 AC diferentes por separado con valores de 15 %, 20 %, 35 %, 40 %, y 100 % de las conexiones (consulte la Sección (3.2.1.4)). El largo de las señales para la estimación se aumentó en pasos de 120 segundos, desde 240 segundos hasta 600 segundos (240, 360, 480 y 600 segundos). La inicialización del algoritmo fue aleatoria. El modelo estimó el número de estados, la secuencia de estados, la matriz de probabilidad de transición y los auto-regresores de los estados MAR (A_i).

3.2.3. Evaluación del modelo

Para la evaluación del desempeño del modelo en la estimación de las redes y la matriz de transición, se usa la métrica MSS (ecuación (2.4.1)). Además, se usa la Divergencia Kullback-Leiber (ecuación (2.4.2)) para evaluar el desempeño en la recuperación de la distribución de probabilidad de duración de los estados. Por último, se aplica un test estadístico G (ecuación (2.4.3)) para determinar si los parámetros de las distribuciones de duración estimadas difieren significativamente de los parámetros de diseño.

3.2.4. Comparación con los métodos del estado del arte

La recuperación de las RSN obtenidas por HsMM-MAR-AC descritas anteriormente, se comparó con la estimación realizada por el modelo HMM-MAR estándar Vidaurre et al. (2016). Se aplicó la implementación disponible en

el siguiente enlace³ y se utilizan los datos descritos en la sección (3.2.2.2) con una duración de datos de 600 s.

Además, se aplicó el método de ventana deslizante, que se utiliza ampliamente para estimar la conectividad funcional a partir de datos de fMRI (Allen et al., 2014b; Leonardi et al., 2013b). Se estimó la conectividad funcional entre los nodos del atlas DKT (Klein and Tourville, 2012) utilizando correlaciones de Pearson (Chang and Glover, 2010b).

Se utilizó el enfoque de ventana deslizante con diferentes tamaños de ventana: 125 ms, 250 ms, 500 ms, 1 s y 1,50 ms, con un solapamiento del 75%. Además, se testeó el algoritmo con los enfoques de K-means (Allen et al., 2014b) y Análisis de Componentes Principales (PCA) (Leonardi et al., 2013b) para la extracción de redes, utilizando los datos descritos en la sección (3.2.2.2), con una duración de datos de 600 s. Por último, se adaptó el algoritmo de la ventana deslizante para utilizar la conectividad anatómica como restricción, despreciando la correlación entre nodos que no están conectados anatómicamente.

3.2.5. Estimación de RSNs en datos reales

Las RSNs que se manifiestan en los datos reales del cerebro humano no pueden ser reconocidas a simple vista por un experto. Por tanto, es un gran desafío optimizar un algoritmo para el análisis de estas RSNs. El modelo HsMM-MAR-AC necesita de dos parámetros para su funcionamiento, el orden del modelo MAR y el número de redes a estimar. En las secciones anteriores el orden del MAR se estableció cuantificando la demora máxima de las conexiones entre las ROIs mediante la resolución temporal de la señal (ver Sección (2.3)). Sin embargo, en señales de fMRI la resolución temporal es demasiado baja (0,75 segundos en nuestro caso), por tanto, es necesario determinar por otra vía el orden del MAR óptimo. En estudios previos el orden del modelo MAR se ha establecido de forma arbitraria, en Penny et al. (2005) se utiliza orden 3 para datos fMRI y en Vidaurre et al. (2018) se utiliza orden 5 para datos de MEG. El número máximo de redes a estimar se puede establecer como automático, sin embargo el algoritmo puede cometer errores en caso de tener datos insuficientes y dado que no se conoce el número real de redes es necesario emplear un método más exhaustivo.

³<https://github.com/OHBA-analysis/HMM-MAR>

Se ha reportado que las diferencias en la ocupación temporal de las RSNs y su interacción está asociada con el rendimiento cognitivo, conductual y con condiciones psiquiátricas y neurológicas (Lurie et al., 2020). Además, en los estudios clínicos se le da especial atención a la DMN porque ha mostrado cambios importantes entre sujetos con enfermedades cerebrales versus sujetos sanos (Rosazza and Minati, 2011). En Abellaneda-Pérez et al. (2019) encontraron alteraciones asociadas a la edad en la conectividad funcional de la DMN de manera consistente. En esta tesis se estudia la dinámica temporal de la DMN en datos reales, comparando las diferencias de la ocupación temporal y de la fuerza de conexión entre ROIs en dos grupos de sujetos sanos con edades diferentes. Un grupo tiene edades de 22 hasta 25 años y el otro grupo tiene edades de 31 hasta 35 años. El objetivo de este estudio es probar la hipótesis de que la ocupación temporal de la DMN y la fuerza de sus conexiones varía dependiendo la edad.

En las siguientes secciones se explica la metodología utilizada para este estudio. En la sección (3.2.5.1) se explica el pre-procesamiento aplicado a los datos. En la sección (3.2.5.2) se explica el proceso para la optimización de los parámetros del modelo HsMM-MAR-AC, en cuanto al número de redes a estimar y el orden del MAR. Finalmente, en la sección (3.2.5.3) se explica la metodología para la estimación de las RSNs y la detección de la DMN.

3.2.5.1. Pre-procesamiento de los datos

Para analizar la actividad neuronal en regiones específicas del cerebro, se utilizó el atlas Desikan Killiany. Para cada región del atlas, se extrajeron las señales de fMRI correspondientes y se aplicó PCA. Luego, se tomó la primera componente, la cual representa la serie de tiempo de actividad funcional de la ROI correspondiente. En la Figura (3.2.3a)) se muestra el procedimiento para un sujeto.

3.2.5.2. Optimización del modelo para datos reales

Para determinar el modelo óptimo en términos del número de estados y el orden del modelo MAR, se probaron todas las configuraciones posibles variando el orden del MAR desde 2 hasta 5 y el número de redes a estimar desde 2 hasta 10. Para probar el orden del MAR óptimo fue necesario construir las matrices de AC correspondientes a cada orden. Por tanto, se construyó una matriz de AC de orden 2, una de orden 3, una de orden 4 y una de orden 5, partir de la matriz de AC

de 28 %. Por tanto, todas las matrices de AC calculadas contienen el 28 % de las conexiones. Cada configuración se entrena utilizando las señales de 50 sujetos.

Luego, para evaluar cual es la mejor configuración se calcula la correlación entre la conectividad funcional de la señal de entrenamiento y la conectividad funcional de 10 señales generadas por el algoritmo HsMM-MAR-AC entrenado. Esto se realiza con el objetivo de determinar los parámetros que logran que el modelo genere señales más parecidas a la señal real (señal de entrenamiento). Finalmente, se escoge el mejor caso teniendo en cuenta la media de los valores de correlación, el proceso se describe en la figura (3.2.3b)).

3.2.5.3. Estimación de RSNs en sujetos de diferentes edades

Para estimar las redes de RSN y detectar la DMN en grupos de diferentes edades, se separaron dos grupos de 30 sujetos sanos cada uno, con rangos de edades de 22 a 25 años y de 31 a 35 años. Estos sujetos son diferentes a los 50 sujetos utilizados en la sección (3.2.5.2). Luego, se utilizan los parámetros optimizados con respecto al número de estados y el orden del MAR para realizar la estimación de las RSNs. En la estimación se utiliza una validación cruzada con $k = 10$. Por tanto, se obtienen 10 modelos por cada grupo de sujetos. Luego, se extrae la DMN y sus parámetros de duración de estados. La DMN se detecta usando la métrica MSS (ver ecuación (2.4.1)) y comparando las redes estimadas con la estructura de la DMN más reportada en la literatura. Esta estructura es la misma que se utilizó para la simulación de las señales sintéticas, (ver sección (4.1.1)). Una vez detectada la DMN en cada estimación, se realiza una prueba G para evaluar si existen diferencias significativas en la duración de la DMN entre los dos grupos de sujetos. La figura (3.2.3c)) muestra el esquema general del enfoque. Además, se realiza una prueba Mann-Whitney para comparar estadísticamente los coeficientes del MAR de la DMN de ambos grupos de sujetos.

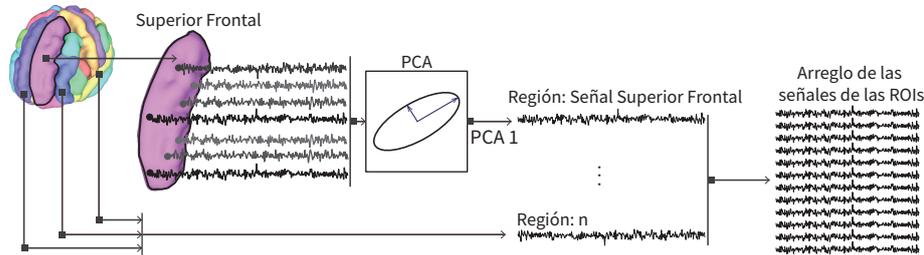
3.3. Discusión

En este capítulo se ha presentado la metodología aplicada para cumplir el objetivo principal de esta tesis, el cual es: ‘Implementar y validar un modelo HsMM con modelo de observación MAR y restricción estructural calculada con dMRI, el cual sea capaz de obtener los BS ocultos, sus transiciones y duración en una

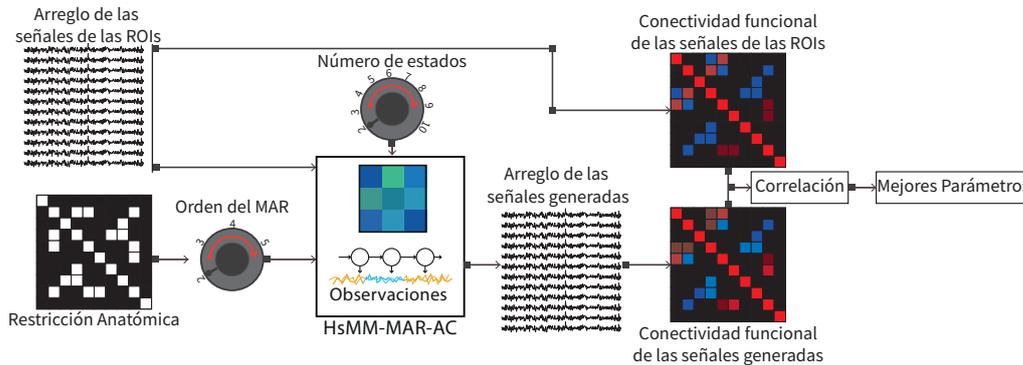
medición de actividad cerebral funcional de fMRI, EEG o MEG. Además, es también objetivo general evaluar el efecto de la variabilidad de la conectividad anatómica con diferentes umbrales”. Adicionalmente, se describe la metodología para la estimación de las RSNs en datos reales, donde se evalúan las diferencias de la dinámica temporal de la DMN en sujetos de diferentes edades, así como la fuerza de conexión entre las ROIs de la DMN.

La base de datos utilizada es la HCP descrita en la sección (3.1.1). En la sección (3.2.1) se explica el procedimiento para el cálculo de las restricciones anatómicas y la construcción de las matrices de restricción anatómica. En la sección (3.2.2) se describe la metodología para crear las señales simuladas para validar el modelo y para la simulación y estimación de las RSNs. Para la evaluación del modelo se utilizaron las métricas descritas en la sección (3.2.3), las cuales son la MSS (ecuación (2.4.1)) para evaluar el desempeño del algoritmo en la recuperación de las redes y de la matriz de transición, la divergencia KL (ecuación (2.4.2)) para evaluar el desempeño del algoritmo en la recuperación de la dinámica temporal de las redes y la prueba-G (ecuación (2.4.3)) para evaluar la significancia estadística de la recuperación de las duraciones de las redes. Luego, en la sección (3.2.4) se describe el procedimiento para comparar el método propuesto HsMM-MAR-AC con los métodos más populares de la literatura como HMM-MAR y la ventana deslizante. Finalmente, en la sección (3.2.5) se explica la metodología para aplicar el algoritmo en datos reales con el objetivo de encontrar las diferencias en la dinámica temporal de la DMN entre dos grupos de sujetos con diferentes edades.

a) Extracción de señales



b) Optimización de parámetros



c) Estimación de la dinámica de la DMN

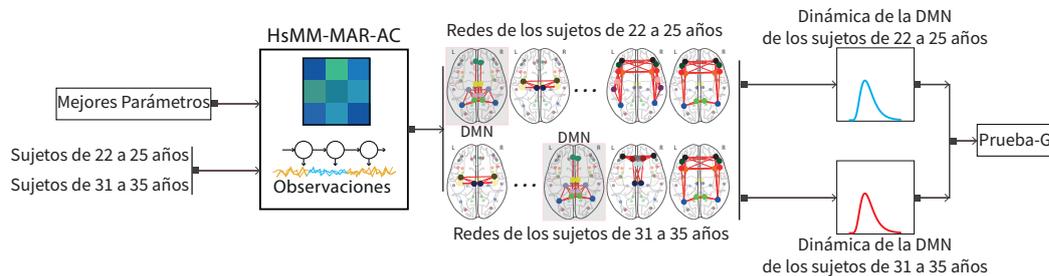


Figura 3.2.3: a) Extracción de las señales de fMRI. Se extraen todas las señales de cada ROI del atlas. Luego se aplica PCA a todas las señales de cada ROI del atlas y se extrae la primera componente, de esta forma se puede obtener una señal por cada ROI. b) Optimización de parámetros. Se entrena el algoritmo HsMM-MAR-AC con las señales de 50 sujetos variando el lag máximo de las AC de 2 a 5 y el número de redes de 2 a 10. Por cada modelo entrenado se generan 10 señales y se calcula la conectividad funcional de cada una y se calcula la correlación de estas con la conectividad funcional de la señal de entrenamiento. Finalmente se determinan los mejores parámetros en cuanto a lag máximo de la AC y número de estados cuando se obtiene el promedio de correlación más alto. c) Se utilizan dos grupos distintos de sujetos, los grupos se diferencian en la edad de los sujetos. Luego, usando los mejores parámetros obtenidos en b) se realiza la estimación aplicando validación cruzada con $k = 10$. Para cada estimación se detecta la DMN usando la métrica MSS y la estructura de la red DMN, (ver Sección 4.1.1). Luego se extrae la distribución de probabilidad de duración de la DMN para cada grupo y se realiza un G-test para determinar si existen diferencias significativas en las observaciones de las distribuciones de probabilidad de duración de ambos grupos.

Capítulo 4

Resultados

4.1. ROIs de las Redes en Estado de Reposo

Para implementar el modelo HsMM-MAR con restricción estructural (AC), se realizó primeramente un estudio de las ROIs de las redes en estado de reposo más reportadas en la literatura. Las RSNs que más se reportan son: la Red de Modo por Defecto (DMN), la Red Sensori-Motora (SMN), la Red de Control Ejecutivo (ECN), la Red Visual (VN), la Red Fronto-Parietal (FPN), la Red Auditiva (AN) y la Red Temporo-Parietal (TPN), las cuales componen un total de 7 RSNs (ver sección (3.2.1.2)).

En esta tesis se utiliza el atlas Desikan Killiany ([Klein and Tourville, 2012](#)) para construir la restricción anatómica (AC). Este atlas es usado ampliamente en la literatura. Sin embargo, los reportes de las ROIs de las RSNs en la bibliografía son muy heterogéneos en cuanto a los nombres que se utilizan. Esto sucede porque existen diferencia en la segmentación de los atlas y los nombres de las regiones. Por esta razón, fue necesario hacer comparaciones con el atlas Harvard Oxford para definir las regiones de las RSNs que tienen nombres diferentes en el atlas Desikan Killiany. Un ejemplo claro es la región Angular Gyrus, que es parte de la red DMN, las redes FPN y la red TPN. Esta región, en el atlas Desikan Killiany, queda en la frontera entre el Giro Supramarginal y el Inferior Parietal como se observa en la figura (4.1.3). De igual forma existen algunas complicaciones con el atlas Harvard Oxford, por ejemplo las áreas frontales están representadas por una sola región, la Frontal Pole. Esto puede ser un problema para redes como la DMN porque

está compuesta por la Corteza Pre-frontal Media, sin embargo, como se puede observar en la figura (4.1.1), el Frontal Pole abarca un área demasiado grande. Algo parecido ocurre en el atlas Desikan Killiany con la región Suplementaria Motora que no está bien representada, como se observa en la figura (4.1.6). A pesar de esto, el atlas Desikan Killiany permite una mejor representación de las 7 RSNs más reportadas en la literatura. Debido a que el objetivo es definir la AC usando el atlas Desikan Killiany, la comparación entre los dos atlas solamente se realiza en aquellas redes que contienen regiones que no tienen el mismo nombre en el atlas Desikan Killiany. A continuación se explica cómo fueron elegidas las ROIs para cada una de las 7 RSNs más reportadas en la literatura.

4.1.1. Default Mode Network (DMN)

La DMN está compuesta por las regiones: Preconeus, Cingulado Posterior, Inferior Parietal, Hipocampo, Angular Gyrus y Corteza Pre-frontal Media (Corbetta and Shulman, 2002; Greicius et al., 2003; Fox et al., 2005; Raichle and Snyder, 2007; Finn et al., 2015; Davey et al., 2016; Buckner and Dinicola, 2019). Por otra parte, hay publicaciones como Urakami (2015) que no incluyen el Angular Gyrus. Estas regiones se muestran usando el atlas Harvard Oxford en la figura (4.1.1). Este atlas no es capaz de definir bien la corteza Pre-Frontal Media porque la región Frontal Pole absorbe toda la corteza frontal. Las demás regiones están bien representadas.

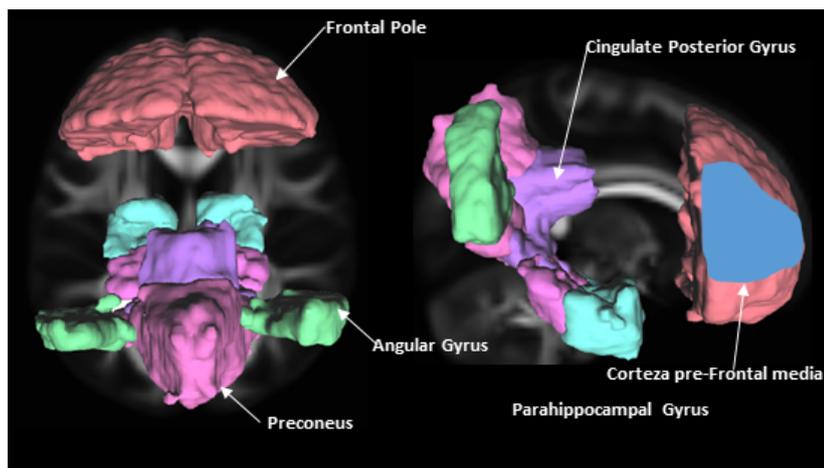


Figura 4.1.1: Regiones de la DMN en el atlas Harvard Oxford. Como se observa en la figura, el Frontal Pole de este atlas abarca toda la corteza frontal.

La DMN para el caso del atlas Desikan Killiany es un poco más complicada de

conformar porque hay varias regiones con otros nombres y otras que se completan con más de una ROI, como se verá a continuación. En la figura (4.1.2), se puede observar la DMN con el atlas Desikan Killiany. El problema principal con esta red en el atlas Desikan Killiany es en el caso de la región Angular Gyrus. Esta región no está presente en este atlas, sin embargo, en el atlas Harvard Oxford no aparece la región Inferior Parietal. Esto demuestra que es difícil encontrar un atlas perfecto. Como se puede observar en la figura (4.1.3), el Giro Inferior Parietal casi abarca toda la región del Angular Gyrus, con el objetivo de completar esta región se añadió la región Supramarginal. Las ROIs finales para la DMN en el atlas Desikan Killiany son las siguientes: Inferior Parietal, Isthmus Cingulate, Medial Orbitofrontal, Para-Hipocampo, Posterior Cingulate, Preconeus y Supramarginal.

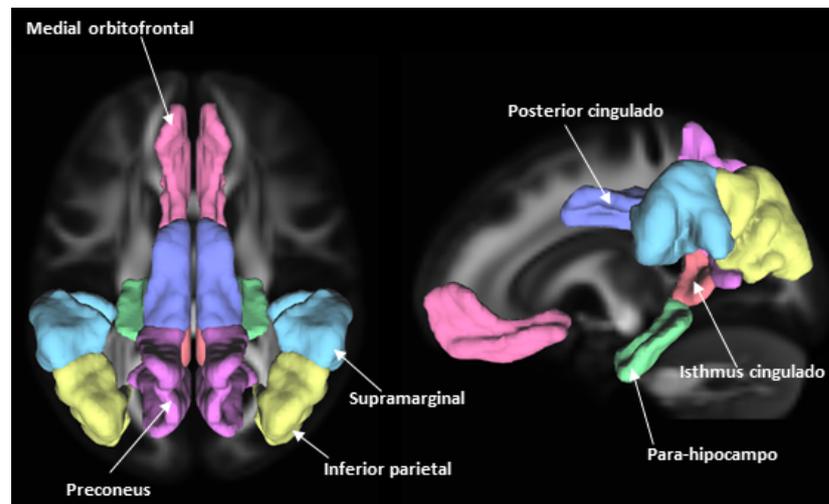


Figura 4.1.2: Regiones de la DMN en el atlas Desikan Killiany.

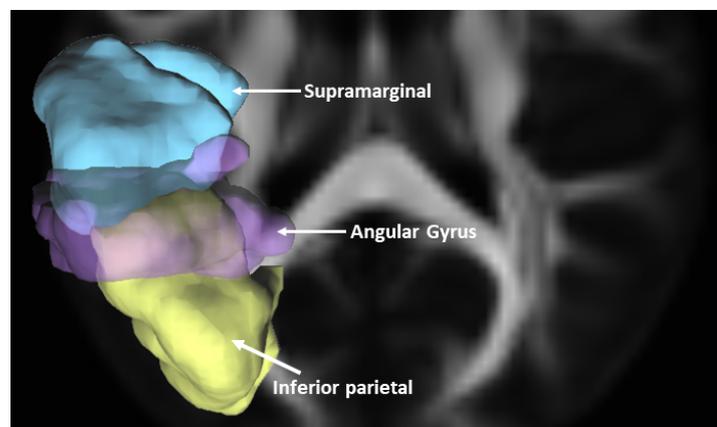


Figura 4.1.3: Regiones de la DMN. La región Supramarginal se incluye para completar el área que queda sin cubrir del Angular Gyrus

4.1.2. Red Sensorial y Motora (SMN)

La SMN está compuesta por las regiones: Precentral Gyrus, Postcentral Gyrus y la Corteza Suplementaria Motora (De Luca et al., 2005; Fox et al., 2006; Finn et al., 2015). Estas regiones están perfectamente representadas en el atlas Harvard Oxford, como se puede observar en la figura (4.1.4).

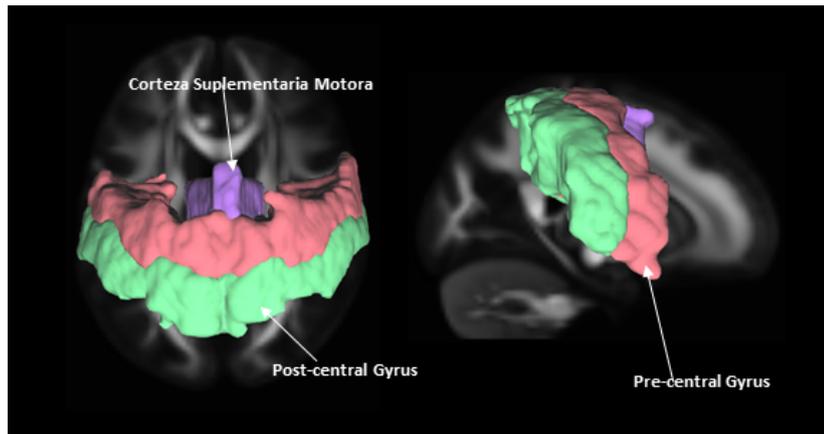


Figura 4.1.4: Regiones de la SMN en el atlas Harvard Oxford.

En el caso del atlas Desikan Killiany, la red SMN quedó compuesta por las regiones: Paracentral, Postcentral y Precentral. Esto se muestra en la figura (4.1.5). Sin embargo, la región Postcentral del atlas Desikan Killiany tiene un área más pequeña que en el caso del atlas Harvard Oxford. Además, la región Precentral de Desikan Killiany es algo diferente a la Corteza Suplementaria Motora del atlas Harvard Oxford. Estas diferencias se observan en la figura (4.1.5). Este problema es insalvable porque el atlas Desikan Killiany no tiene ninguna región que represente mejor las regiones de la SMN.

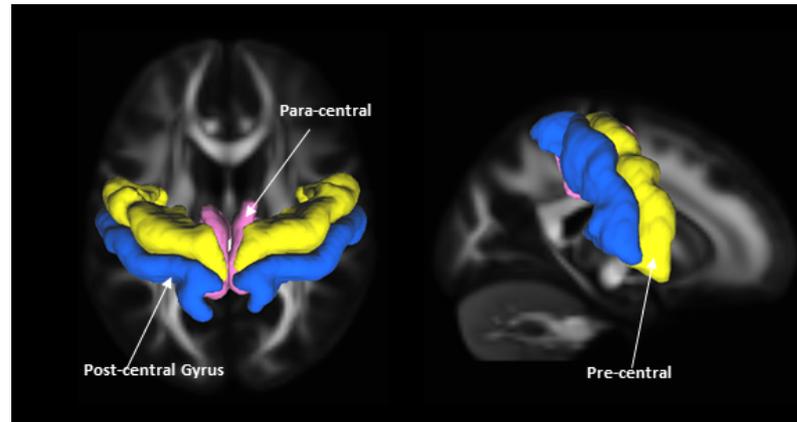


Figura 4.1.5: Regiones de la SMN en el atlas Desikan Killiany.

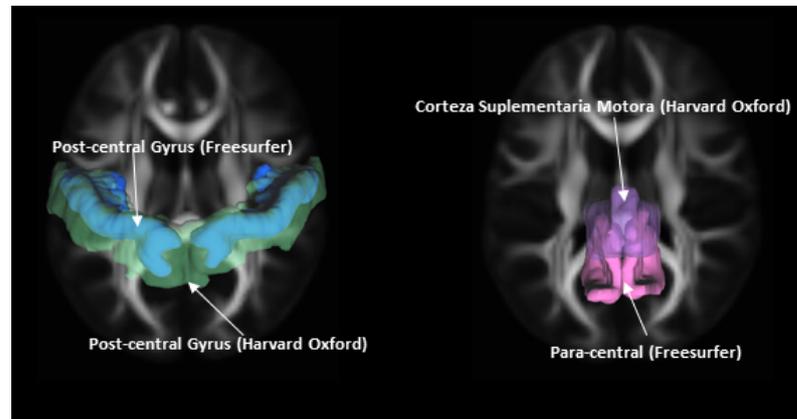


Figura 4.1.6: Regiones de la SMN en el atlas Harvard Oxford.

4.1.3. Red de Control Ejecutivo (ECN)

La ECN está compuesta por las regiones: Medial Frontal Gyrus, Superior Frontal Gyrus, Anterior Cingulate Cortex y Corteza Suplementaria Motora (Seeley et al., 2007; Sousa et al., 2019; Shen et al., 2020). En el caso de esta red, la mayoría de sus regiones se encuentran representadas en el atlas de Desikan Killiany, esto se puede observar en la figura (4.1.7). Para esta red existe el mismo problema de la SMN con la región Corteza Suplementaria Motora, como se observa en la figura (4.1.6). Las ROIs elegidas para la ECN en el atlas Desikan Killiany son las siguientes: Caudal Anterior Cingulado, Paracentral, Rostral Anterior Cingulate, Rostral Middle Frontal y Superior Frontal.

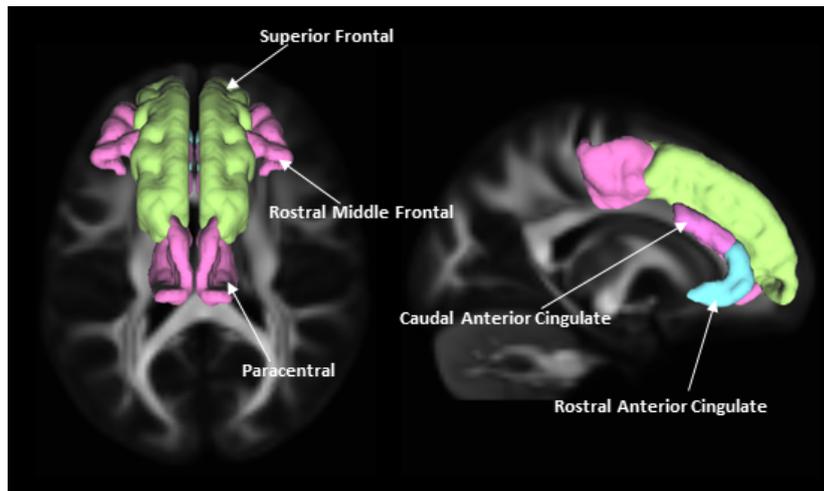


Figura 4.1.7: Regiones de la ECN en el atlas Desikan Killiany.

4.1.4. Red Auditiva (AN)

La Red Auditiva está compuesta por las regiones: Superior Temporal Gyrus, Heschl's Gyrus, Insula, Middle Temporal Gyrus y Postcentral Gyrus (Cordes et al., 2000; Kiviniemi et al., 2003; Van Den Heuvel et al., 2008). En el caso de esta red no es necesario hacer una comparación con el atlas Harvard Oxford porque las regiones que la componen están bien representadas en el atlas Desikan Killiany. Es importante destacar que el Heschl's Gyrus no se reporta en las publicaciones más recientes (Zhang et al., 2019; Lumaca et al., 2019). Además, está contenido en la frontera entre las regiones Superior Temporal y Postcentral del atlas Desikan Killiany. Esta red se puede observar en la figura (4.1.8). La Red auditiva quedó definida en el atlas Desikan Killiany con las siguientes ROIs: Middle Temporal, Postcentral, Superior Temporal e Insula.

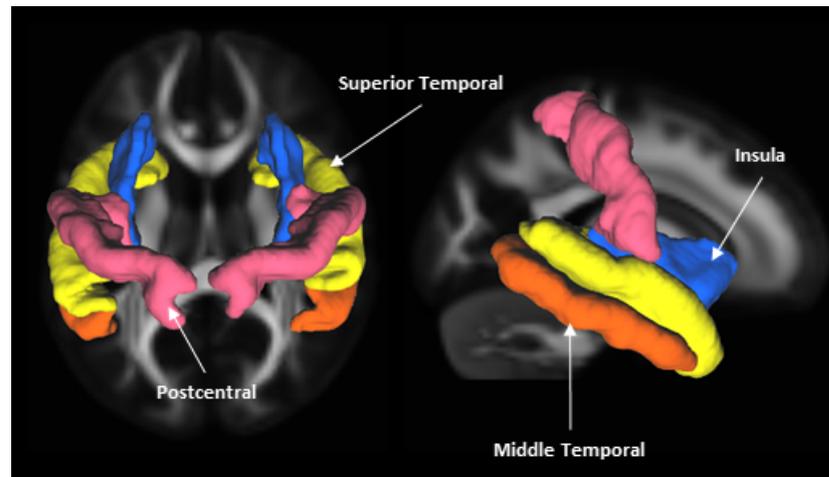


Figura 4.1.8: Regiones de la AN en el atlas Desikan Killiany.

4.1.5. Red Visual (VN)

La red visual está compuesta por las áreas visuales mesiales como la Striate Cortex y el Lingual Gyrus. Además, incluye las áreas visuales occipitales como el Occipital Pole y el Occipital Temporal (Himberg et al., 2004; Abou Elseoud et al., 2009; Hasson et al., 2009; Stevens et al., 2010; Finn et al., 2015; Shen et al., 2019). Esta red se representa bien con el atlas Desikan Killiany mediante las regiones Lateral Occipital y el Lingual, como se puede observar en la figura (4.1.9). La Red Visual está representada en el atlas Desikan Killiany con las siguientes ROIs: Lateral Occipital y Lingual. Por tanto, no es necesario comparar estas regiones con las del atlas Harvard Oxford.

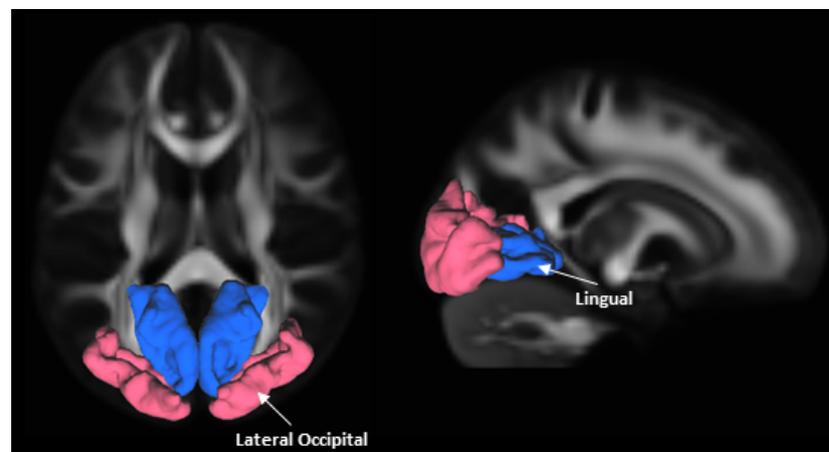


Figura 4.1.9: Regiones de la VN en el atlas Desikan Killiany.

4.1.6. Red Fronto-Parietal (FPN)

La FPN está involucrada en la memoria y en procesos cognitivos. Esta red, a menudo es dividida en fronto-parietal derecha e izquierda. Ambas redes son compuestas por las mismas regiones, por lo tanto, en este trabajo se considerará como una sola red. Las regiones que componen la FPN son: el Inferior Frontal Gyrus, el Medial Frontal Gyrus, el Precuneus, el Inferior Parietal y el Angular Gyrus (Fox et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; De Luca et al., 2006; Smith et al., 2009; Albert et al., 2009; Finn et al., 2015; Marshall et al., 2015). Estas regiones se representan adecuadamente con el atlas Desikan Killiany, como se observa en la figura (4.1.9). La región Inferior Frontal está representada por las regiones Pars Opercularis, Pars Triangularis y Pars Orbitalis. El único problema radica en la región Angular Gyrus, que debe ser compuesta por las regiones Supramarginal y la Inferior Parietal, como se observa en la figura (4.1.3). Las ROIs elegidas para la FPN en el atlas Desikan Killiany son las siguientes: Caudal Middle Frontal, Inferior Parietal, Pars Opercularis, Pars Triangularis, Pars Orbitalis, Preconeus, Rostral Middle Frontal y Supramarginal.

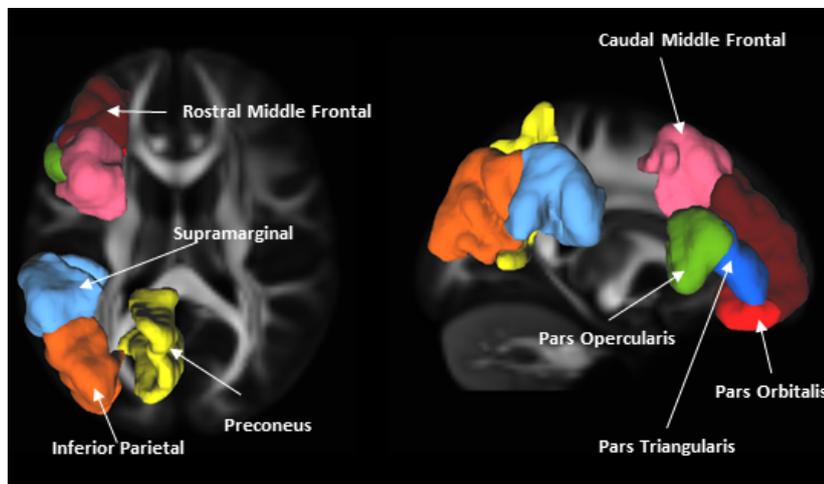


Figura 4.1.10: Regiones de la FPN en el atlas Desikan Killiany.

4.1.7. Red Temporo-Parietal (TPN)

La red temporo-parietal está involucrada en el lenguaje y está compuesta por el Inferior Frontal Gyrus, el Medial Temporal Gyrus, el Superior Temporal Gyrus, el Angular Gyrus. (Kiviniemi et al., 2003; Dronkers et al., 2004; Van Den Heuvel et al., 2008; Del Gaizo et al., 2017; Qi et al., 2019). Esta red está bien representada en

el atlas Desikan Killiany, como se observa en la figura (4.1.11). El único problema, como en la red anterior (FPN), radica en la región Angular Gyrus, que debe ser compuesta por las regiones Supramarginal y la Inferior Parietal, como se observa en la figura (4.1.3). Las ROIs elegidas para la TPN en el atlas Desikan Killiany son las siguientes: Inferior Parietal, Middle temporal, Pars Opercularis, Pars Triangularis, Pars Orbitalis, Superior Temporal y Supramarginal.

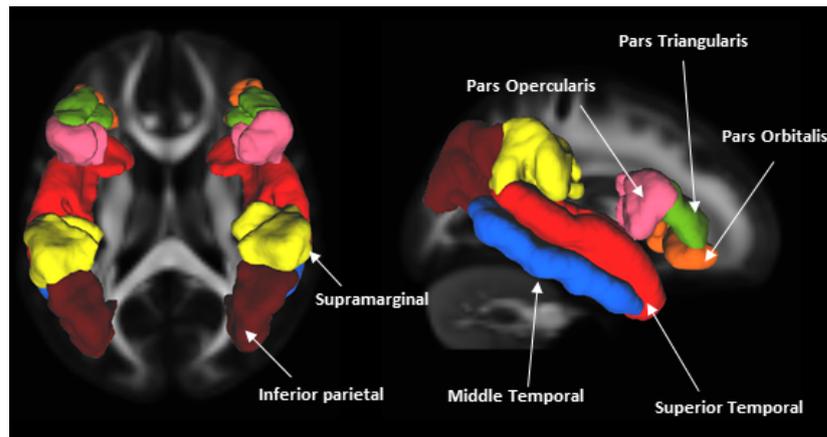


Figura 4.1.11: Regiones de la TPN en el atlas Desikan Killiany.

4.1.8. Tabla de las ROIs por cada red

A continuación, en la tabla (4.1.1), se presentan los nombres de las regiones y las etiquetas para el hemisferio izquierdo y derecho de las RSNs, en el atlas Desikan Killiany.

RSN	EHI	Nombre de la Región	EHD
Default Mode Network	1008	Inferior Parietal	2008
	1010	Isthmus Cingulate	2010
	1014	Medial Orbitofrontal	2014
	1016	Para-Hipocampo	2016
	1023	Posterior Cingulate	2023
	1025	Preconeus	2025
	1031	Supramarginal	2031
Red Sensorial y Motora	1017	Paracentral	2017
	1022	Postcentral	2022
	1024	Precentral	2024
Red de Control Ejecutiva	1002	Caudal Anterior Cingulado	2002
	1017	Paracentral	2017
	1026	Rostral Anterior Cingulate	2026
	1027	Rostral Middle Frontal	2027
	1028	Superior Frontal	2028
Red Auditiva	1015	Middle Temporal	2015
	1022	Postcentral	2022
	1030	Superior Temporal	2001
	1035	Insula	2035
Red Visual	1011	Lateral Occipital	2011
	1013	Lingual	2013
Red Fronto-Parietal	1003	Caudal Middle Frontal	2003
	1008	Inferior Parietal	2008
	1018	Pars Opercularis	2018
	1019	Pars Triangularis	2019
	1020	Pars Orbitalis	2020
	1025	Preconeus	2025
	1027	Rostral Middle Frontal	2027
	1031	Supramarginal	2031
Red Temporal Parietal	1008	Inferior Parietal	2008
	1015	Middle temporal	2015
	1018	Pars Opercularis	2018
	1019	Pars Triangularis	2019
	1020	Pars Orbitalis	2020
	1035	Superior Temporal	2001
	1031	Supramarginal	2031

Tabla 4.1.1: Regiones de interés en el atlas Desikan Killiany, de las redes en estado de reposo más reportadas en la literatura. En el encabezado de la tabla EHI representa las etiquetas de las ROIs en el hemisferio izquierdo y EHD representa las etiquetas de las ROIs en el hemisferio derecho.

4.2. Códigos de programación

En la presente sección de la tesis, se abordará la implementación de los códigos esenciales requeridos para el cumplimiento de los objetivos. Los lenguajes de programación utilizados fueron: C, MATLAB y Python. Inicialmente, se diseñó un código en C para normalizar las fibras cerebrales de todos los sujetos a un espacio común, en este caso el espacio MNI (Andersson et al., 2008). Posteriormente, se programó un código en Python con el objetivo de calcular tanto las matrices de Restricción Anatómica como la estructura de las 7 RSNs más citadas en estudios previos. Finalmente, se procedió a desarrollar un código en MATLAB destinado a la generación de señales no-estacionarias que representan fielmente la actividad cerebral humana.

4.2.1. Matrices de Restricción Anatómica

Para el cálculo de las matrices de restricción anatómica es necesario que todos los sujetos estén en un espacio común. Para esto se desarrolló un código en C que lee los mapas de deformación otorgados por la base de datos HCP y los aplica, punto a punto, a las fibras de cada sujeto para normalizarlas al espacio MNI. Posteriormente se aplica un código en Python que permite el cálculo de la restricción anatómica. Este código se divide en 3 sub-rutinas. La primera sub-rutina calcula el largo de cada fibra y detecta las regiones que conecta cada fibra según lo explicado en la sección (3.2.1.1). La segunda sub-rutina calcula una métrica de peso de la conexión utilizando la ecuación (2.3.2). Finalmente, la tercera sub-rutina calcula la matriz de conectividad ponderada promedio w_{mean} entre todos los pares de ROIs y la demora de conexión promedio, utilizando el largo promedio de las fibras que conectan dos ROIs dadas y la velocidad de conducción de los axones mielinizados, ver sección (3.2.1.3). Además, la tercera sub-rutina calcula el umbral para la matriz de conectividad ponderada promedio w_{mean} , garantizando que cada nodo de las siete redes más reportadas en la bibliografía esté conectado, sin tener en cuenta la auto-conexión. Bajo esta condición, se obtuvo una matriz con el 28 % de conexiones.

4.2.2. Señales no-estacionarias

Se realizó la programación de un código en MATLAB para generar señales no-estacionarias con el objetivo de caracterizar a los BS mediante redes similares a las RSN reales observadas en mediciones funcionales del cerebro humano en estado de reposo. El código es una función que se divide en 3 sub-rutinas para construir la señal final. La primera sub-rutina genera las señales MAR estables. Para esto, se utiliza el criterio de estabilidad de un proceso MAR que exige que el módulo de sus valores propios sea menor que 1. Considerando las propiedades de diagonalización de matrices se puede escribir una matriz cualquiera en términos de sus valores y vectores propios (Guerra, 2017). Basado en este criterio, el enfoque que se utiliza es crear una matriz A a partir de sus valores propios λ_i que son restringidos a ser menores en módulo a 1, como en Guerra (2017). La función permite especificar el número de señales MAR, el número de fuentes o nodos, así como el orden de las mismas. La segunda sub-rutina utiliza la estructura de cada red para obtener señales MAR que representen a las RSNs. Para esto se hizo un estudio del estado del arte de las RSN que más se reportan a través de diferentes estudios y modalidades de datos funcionales, ver sección (4.1). De esta forma es posible diseñar señales que son parecidas a las encontradas en mediciones reales. La tercera sub-rutina genera una señal no-estacionaria utilizando el modelo generativo HsMM-MAR-AC utilizando el código disponible del toolbox BSD (Brain State Dynamics). Además, se logró una compatibilidad directa de la función con el código del toolbox, el cual está disponible en su versión más actualizada en el siguiente enlace¹.

4.3. Validación del Modelo

Este experimento se realiza para validar la implementación del modelo, integrando la restricción de conectividad y la información del retraso de conexión al modelo HsMM-MAR. Para lograrlo, se evaluó el rendimiento del modelo utilizando datos simulados de una red pequeña de 10 nodos, un retraso máximo de tres y una Restricción Anatómica (AC) del 50%. La evaluación del rendimiento se basó en la longitud de los datos de entrenamiento, el número de estados recuperados y en el AC utilizado en el entrenamiento del modelo. Además, la evaluación del modelo

¹github.com/daraya78/BSD

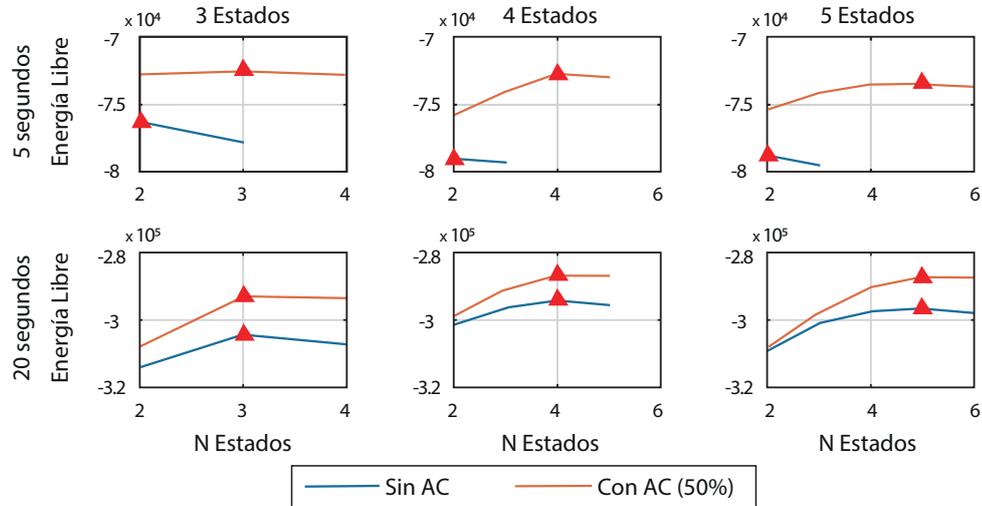


Figura 4.3.1: Curva de convergencia de la Energía Libre en el entrenamiento: El número estimado de estados corresponde al máximo de la función de Energía Libre, en este caso marcado con la figura de un triángulo rojo. Cada gráfico muestra la curva con el modelo con y sin el uso de AC.

se llevó a cabo considerando dos aspectos: la verificación de la recuperación de los parámetros del modelo original y la evaluación de la capacidad de predicción del modelo en nuevos datos. Consulte la sección (3.2.3) para obtener más detalles del proceso de evaluación.

El primer parámetro que se evaluó corresponde al número de estados. Este parámetro es crucial ya que su estimación incorrecta implica la imposibilidad de recuperar los otros parámetros del modelo. Para esta evaluación, se generaron datos con 3, 4 y 5 estados (redes) y una longitud de secuencia de datos de 5 s y 20 s. Luego, en base a los datos, se entrenaron los modelos y se obtuvieron las curvas de convergencia de la selección de los modelos, lo que nos permitió estimar el número de estados. El resultado de las curvas de convergencia se puede ver en la figura 4.3.1, donde el modelo HsMM-MAR con AC estima correctamente el número de estados en todos los casos. Por otro lado, sin AC, estima correctamente el número de estados solo para el caso de 20 s.

El porcentaje de AC y la longitud de las secuencias de datos utilizadas en la estimación de los parámetros del modelo son variables fundamentales para evaluar el rendimiento de los modelos. Por esta razón, evaluamos la recuperación de estos parámetros en función de estas dos variables utilizando una matriz donde el color indicará el rendimiento del modelo. Por lo tanto, el primer paso es

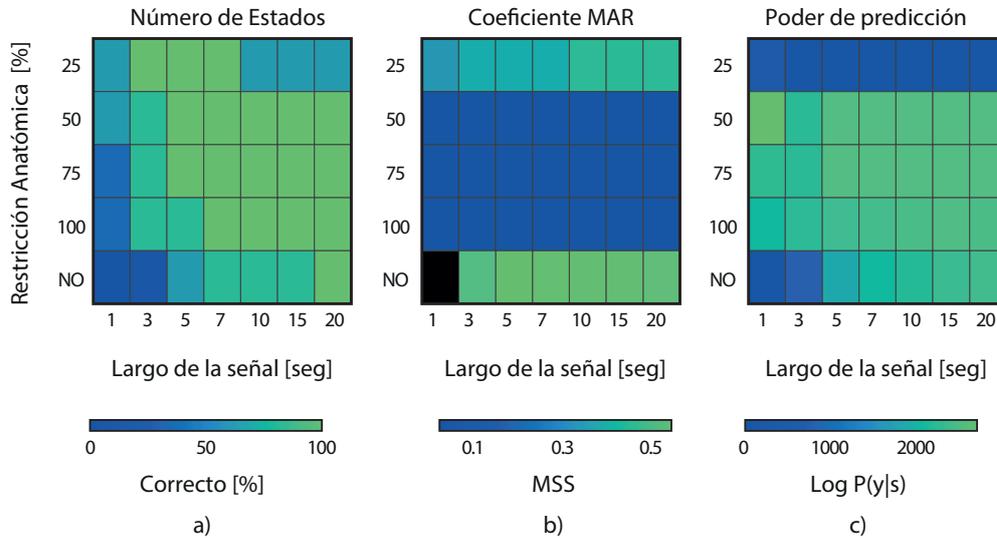


Figura 4.3.2: Experimento 1: Precisión de la estimación del modelo para diferentes niveles de restricción anatómica y duración de la señal. (a) Muestra la exactitud en recuperar el número correcto de estados en 10 ejecuciones. Con un 50% de AC y 5 segundos de datos, se estima correctamente el número de estados. Para lograr la misma precisión con un 100% de AC (es decir, se incluyen todas las conexiones, cada una con un solo retraso), se necesitaron 7 segundos de datos. Sin AC, en la fila "NO", aumenta a 20 segundos el requisito de datos para una recuperación precisa de los estados. (b) MSS de la matriz de coeficientes MAR estimados versus el diseño. El MSS, que varía de 0 a 1, se calculó solo cuando se recuperó correctamente el número de estados. El rendimiento fue deficiente cuando no se aplicó AC o cuando el AC fue demasiado severo (solo se incluyó el 25% de las conexiones). (c) Poder predictivo del modelo. El poder predictivo es menor sin AC o con un AC excesivo.

evaluar el rendimiento de la recuperación de los estados, que se puede ver en la figura (4.3.2(a)). Además, se puede ver la recuperación de la matriz de coeficientes MAR en la Figura (4.3.2(b)). Estas figuras muestran cómo el uso de AC permite que el modelo proporcione un buen rendimiento con una longitud de datos mucho más corta que el caso de no usar AC. Esto es consistente con el hecho de que no usar un AC implica estimar más parámetros; por lo tanto, se requieren más datos.

En cuanto a la recuperación de los parámetros asociados a la matriz de transición y la distribución de duraciones de los modelos, se observa un buen rendimiento, sin diferencias entre los diferentes casos. En la figura figura (4.3.3) se pueden observar los detalles del rendimiento, para 10 ejecuciones en cada caso.

La Figura (4.3.2(c)) muestra el poder predictivo del modelo, consulte la

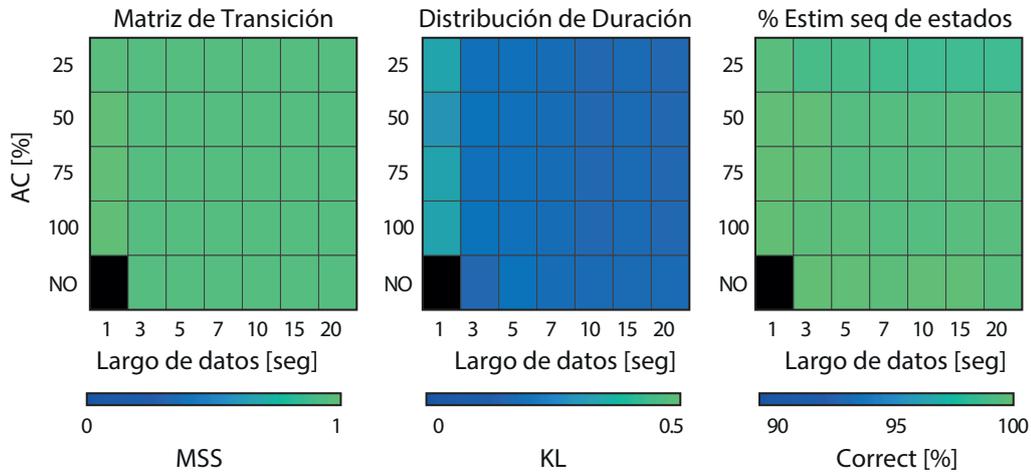


Figura 4.3.3: En los tres gráficos, el eje-y indica el % de AC utilizado, y el eje-x indica la duración en segundos de las señales (sección (4.3)). El panel izquierdo muestra el rendimiento de recuperación de la matriz de transición mediante la distancia MSS entre la matriz real y la estimada. El rango de esta métrica es de 0 a 1, y se obtuvo solo para aquellos casos en los que se determinó correctamente el número de estados. El color negro indica que no es posible calcular esta métrica debido a que no hay casos en los que converja al número correcto de estados. Para la mayoría de los casos, la recuperación muestra un gran rendimiento, con valores cercanos a 1. El panel central muestra el rendimiento de recuperación de la distribución de duraciones mediante la distancia KL entre la distribución real y la estimada. En la mayoría de los casos, la recuperación es muy buena, con valores alrededor de 0,1. El panel derecho muestra el % de recuperación de la secuencia de estados. En la mayoría de los casos, la recuperación obtiene buenos resultados, con valores alrededor del 98 %.

sección (3.2.3) para obtener más detalles sobre los cálculos de esta métrica. El uso de AC permite alcanzar valores cercanos al máximo poder predictivo con una menor longitud de datos requerida. Finalmente, también se verifica que las variaciones de AC entre el 50 % y el 100 % no varían significativamente el poder predictivo.

4.4. Simulación y estimación de las RSNs

Este experimento utilizó datos sintéticos lo más similares posible a los datos funcionales reales del cerebro en términos de magnitud y composición de las redes. El objetivo es probar el algoritmo HsMM-MAR-AC en un escenario similar al de

usar datos reales. Esto es necesario porque con los datos reales no existe un golden standard que permita evaluar el desempeño del modelo. Para lograrlo, utilizamos ACs con diferentes porcentajes de conexiones (15 %, 20 %, 28 %, 35 %, 40 % y 100 %) con 10 señales no estacionarias y 5 iteraciones para cada ejecución. Notar que un mayor porcentaje de conexiones se obtiene con un umbral menos restrictivo. Las señales se obtuvieron utilizando el modelo generativo HsMM-MAR-AC con la estructura de las siete redes de estado de reposo (consulte la sección (3.2.1.2)), y una longitud de señal de 240 s, 360 s, 480 s y 600 s. El AC de referencia (28 %) se seleccionó para construir la estructura de las redes de estado de reposo, y se supuso que cada nodo de cada red debe estar conectado al menos a un nodo. Utilizamos una matriz de transición no simétrica en la que las probabilidades evitan un camino preferido. La duración de las probabilidades de los estados se diseñó con una media de 3,84 y una desviación estándar del 0,4 %, consulte la sección (3.2.2.2). El AC de referencia contenía 1066 conexiones. Bajo estas condiciones, la estructura de las redes de estado de reposo tenía el siguiente número de conexiones: DMN (66), SMN (32), ECN (68), AN (34), VN (16), FPN (88), TPN (104). Los AC con 15 %, 20 %, 35 %, 40 % y 100 % tenían 578, 770, 1346, 1540 y 3844 conexiones, respectivamente. Las redes ECN y DMN pierden conexiones para los AC de 15 % y 20 %. La Figura (4.4.1) muestra las conexiones para 15 %, 20 % y 28 % de conexiones. Para el 15 % de conexiones, el DMN tenía 44 de 66 conexiones, y el ECN tenía 44 de 68 conexiones. Para el 20 % de conexiones, el DMN tenía 50 de 66 conexiones, y el ECN tenía 52 de 68 conexiones.

La correlación entre el retraso y la conectividad ponderada es de $-0,30$ con un valor de $p < 0,01$. Esto indica una relación negativa entre el retraso y la conectividad ponderada. En otras palabras, a medida que se aplican restricciones más fuertes, se eliminan las conexiones largas, lo cual no afecta significativamente las conexiones entre las ROIs de las RSNs. La figura (4.4.2), muestra estos resultados.

La Figura (4.4.3(a)) muestra el porcentaje de detección correcta del número de RSNs. HsMM-MAR pudo detectar correctamente el número de redes con ACs de 15 y 20 % de conexiones. Para ACs superiores al 20 %, HsMM-MAR necesitaba señales de al menos 360 segundos. Se alcanzó una mayor precisión para señales más largas y conexiones más pequeñas en los ACs. La Figura (4.4.3(b)) muestra las métricas MSS de las redes estimadas versus las redes simuladas. Los valores NA corresponden a casos en los que no se encontró el número correcto de redes. Las

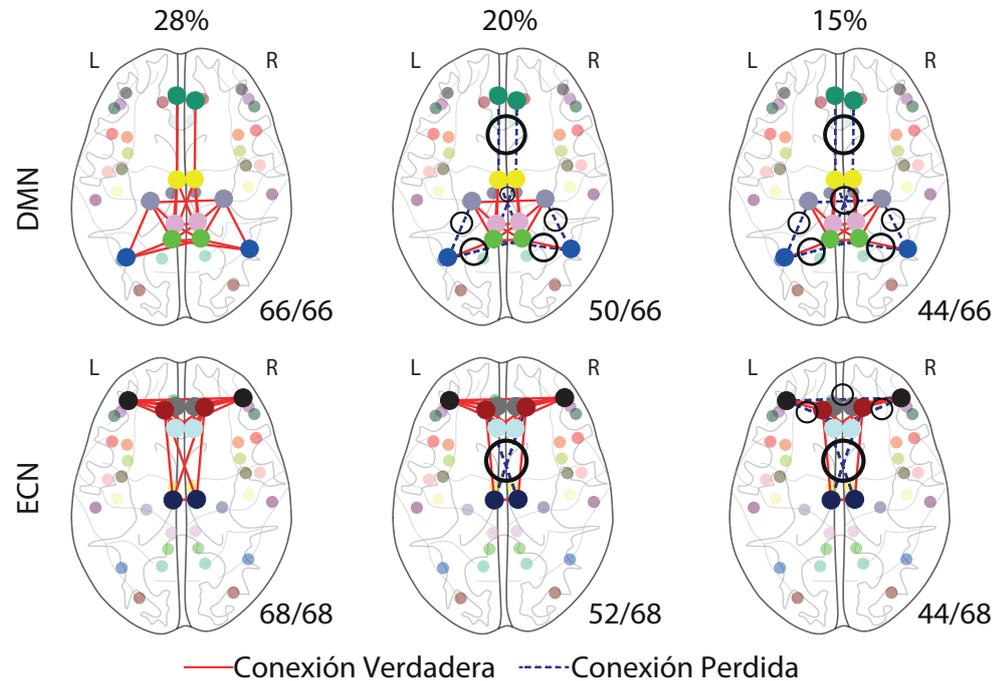


Figura 4.4.1: Ilustración de las conexiones anatómicas en la DMN y ECN diseñadas para un AC del 15 %, 20 % y 28 %. Para cada caso, la esquina inferior derecha muestra el porcentaje de conexiones con respecto a la conectividad de referencia (28 %). Notar la pérdida de conexiones para el 15 % y 20 % de AC (en líneas punteadas).

redes eran matrices que representaban un proceso MAR. Se encontraron valores de MSS más altos para el AC de referencia (28 %) y señales más largas. Tanto las redes DMN como las ECN tuvieron un MSS más pequeño para los ACs de 15 y 20 % de conexiones, como era de esperarse. La figura (4.4.3(c)) muestra las métricas MSS de la matriz de probabilidad de transición estimada versus la matriz de probabilidad de transición simulada. Los valores NA corresponden a casos en los que no se encontró el número correcto de redes. Se puede observar que se obtuvieron métricas más altas para señales más largas.

HsMM-MAR estimó explícitamente la duración de los estados mediante una distribución de probabilidad. Los estados se diseñaron con una distribución de duración Log-Normal. La figura (4.4.3(e)) muestra la divergencia KL entre las distribuciones de duración recuperadas y diseñadas para las RSNs, con señales de 600 segundos y variando el AC. La línea punteada negra indica el valor crítico de distancia KL.

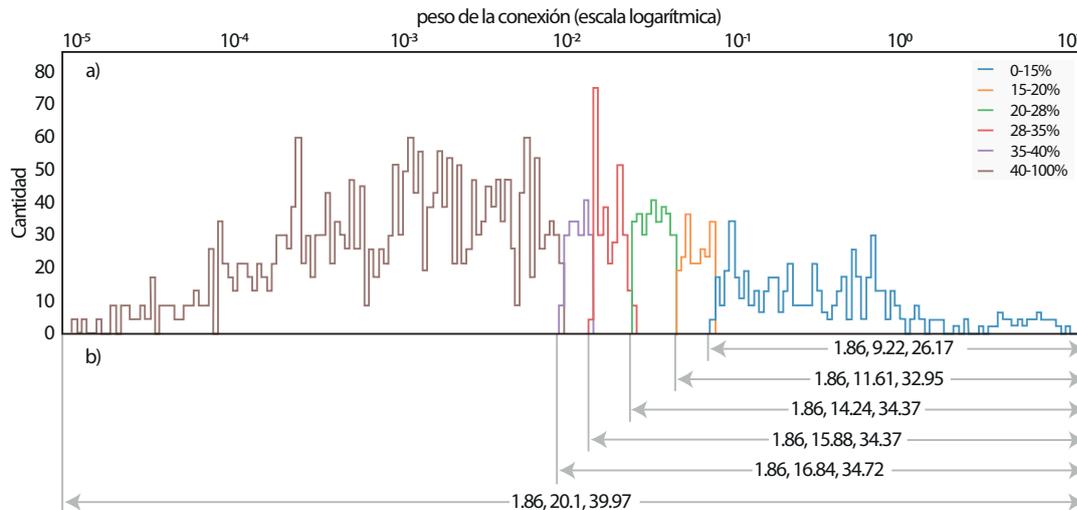


Figura 4.4.2: a) Histograma del peso de la conexión. Los colores muestran el histograma de los diferentes AC. b) El valor mínimo, medio y máximo del largo de la conexión (en milímetros) correspondiente a cada AC. Con restricciones más fuertes, se perdieron algunas conexiones largas. Sin embargo, con el 15 % de AC, solo se perdieron las conexiones cortas de la ECN y DMN.

Todas las divergencias estuvieron por debajo del umbral crítico. Además, evaluamos el tiempo de cálculo necesario para las estimaciones. HsMM-MAR se forzó a detectar siete estados para garantizar igualdad de condiciones en cada iteración. La figura (4.4.3(d)) ilustra el tiempo de cálculo de estimación para los diferentes ACs, en relación al AC de referencia (28 %), para diferentes longitudes de señal. Como se observa, el tiempo de cálculo aumentó con el AC que permitió un mayor porcentaje de conexiones anatómicas. Además, calculamos la función de distribución acumulada (*CDF*) de la duración de los estados para evaluar la precisión de la estimación de la distribución de probabilidad de duración de los estados. La figura (4.4.5) traza la función $1 - CDF$, estimada para las señales de 600 segundos, variando el porcentaje de AC, para cada RSN. El eje x está en escala logarítmica. Las líneas punteadas negras indicaban la función de distribución acumulada obtenida con la prueba de rendimiento (análisis realizado con la prueba G, consulte la sección (3.2.3)), definiendo el rango de confiabilidad. Aquí, las distribuciones fuera del rango de confiabilidad se consideran diferentes a la distribución de duración de las señales simuladas. Se puede observar que la probabilidad de duración de cada red estimada no presentó diferencias significativas con la distribución de duración diseñada.

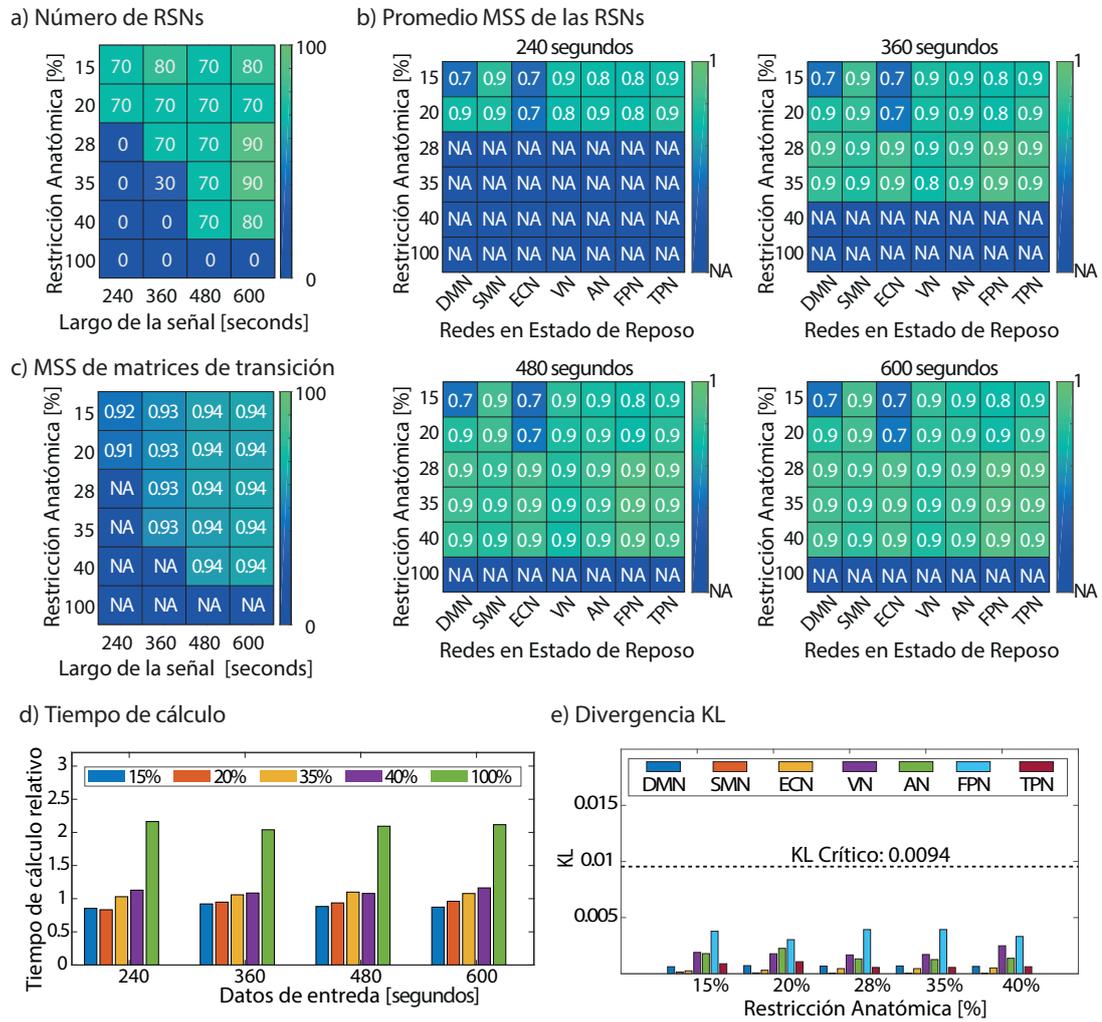


Figura 4.4.3: a) Porcentaje de éxito en detectar el número de RSNs. b) MSS promedio de las RSNs, variando el porcentaje de conexiones y la duración de la señal. c) MSS promedio de las matrices de transición de estado estimadas en comparación con la matriz de transición de diseño. d) Tiempo de cálculo de la estimación para los diferentes AC en relación con el tiempo de estimación para un AC del 28 %. e) Divergencia KL entre la distribución de duración de diseño de los estados para cada RSN y las distribuciones de duración calculadas a partir de los parámetros estimados por el algoritmo.

4.5. Estimación de RSNs en datos reales

Los resultados expuestos en las secciones anteriores demuestran que el algoritmo HsMM-MAR-AC es capaz de detectar con gran exactitud el número de redes y la dinámica de las mismas, en señales sintéticas representativas de la actividad cerebral humana. Por lo tanto, el siguiente paso es probar el algoritmo con señales

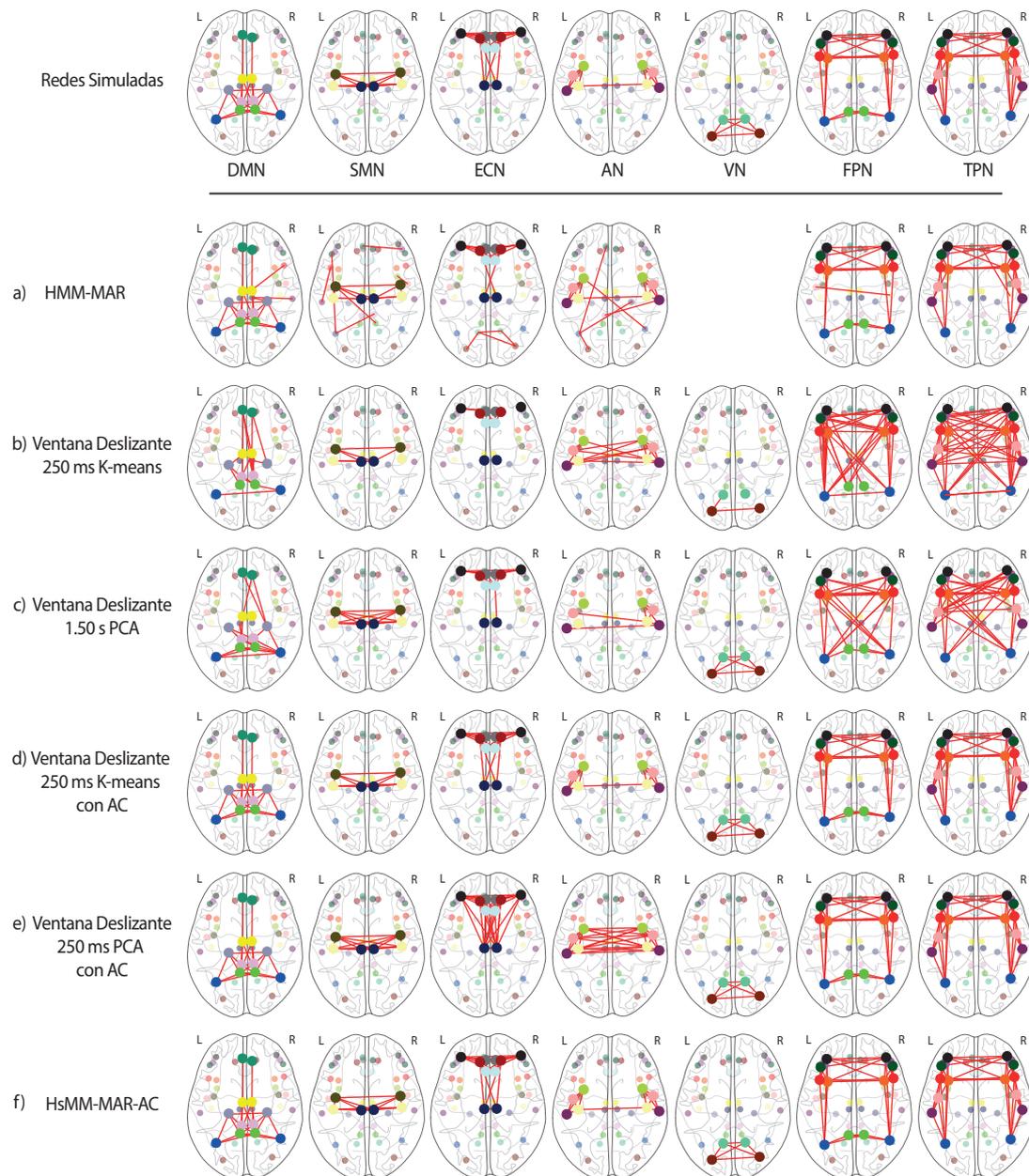


Figura 4.4.4: Ilustración de la estructura de las redes simuladas y la estructura de las redes que fueron estimadas utilizando algoritmos de última generación. a) Algoritmo HMM-MAR. El algoritmo decide automáticamente el número de redes detectadas, en este caso detectó 6 redes. Los resultados muestran que la Red de Control Ejecutivo se mezcló con la Red Visual. b) Algoritmo de ventana deslizante con K-medias. c) Algoritmo de ventana deslizante con PCA. d) Algoritmo de ventana deslizante con K-medias y AC. e) Algoritmo de ventana deslizante con PCA y AC. f) Algoritmo HsMM-MAR-AC

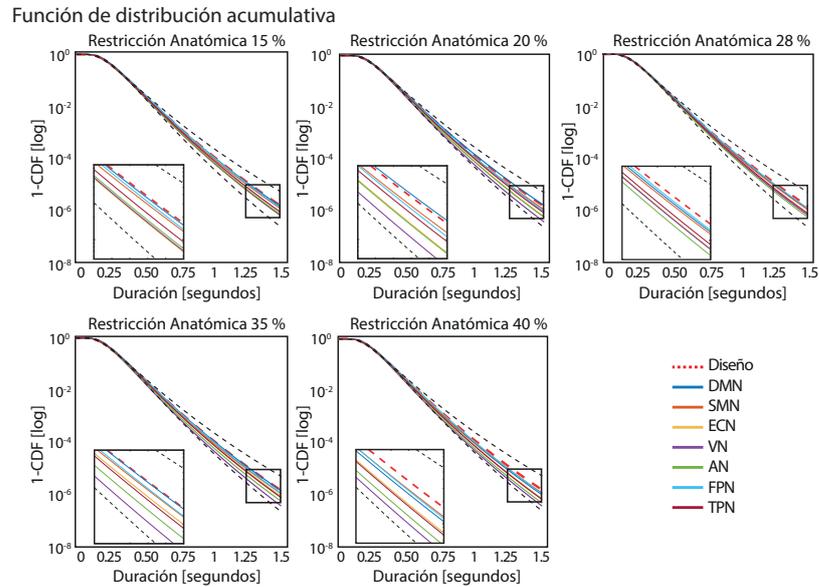


Figura 4.4.5: Las gráficas muestran 1-CDF (complemento de la función de distribución acumulativa) para los estados de las 7 RSNs, donde CDF es la función de distribución acumulativa de la duración del estado, estimada por el algoritmo, variando el AC para una señal de 600 segundos. Las líneas punteadas rojas indican la CDF de diseño, las líneas continuas muestran la CDF para las diferentes RSNs y las líneas punteadas negras delimitan el área de confiabilidad. El eje-y está en escala logarítmica.

reales. El objetivo es demostrar que el modelo HsMM-MAR-AC permite modelar y caracterizar las redes en señales reales y diferenciar la dinámica de las RSNs entre grupos de sujetos.

Utilizar HsMM-MAR-AC en datos reales representa un gran desafío porque las RSNs no pueden ser reconocidas a simple vista por un experto y no se dispone de un gold-standard para evaluar los resultados obtenidos. Por esta razón, para utilizar el modelo HsMM-MAR-AC en datos reales de fMRI de la base de datos HCP, es necesario determinar el número óptimo de redes y de orden máximo de la matriz de AC. Para encontrar estos parámetros óptimos, se utilizó la señal de 50 sujetos. Luego, utilizando los parámetros optimizados se estimaron las redes en estado de reposo y se detectó la DMN en dos grupos de 30 sujetos cada uno. Los grupos se diferencian en la edad, un grupo tiene edades entre 22 a 25 años y el otro grupo tiene edades de 31 a 35 años.

En la figura (4.5.1a) se muestran los resultados de la optimización. La gráfica muestra el promedio y desviación estándar de la correlación entre la conectividad

funcional de la señal de entrenamiento y la conectividad funcional de 10 señales generadas por el algoritmo HsMM-MAR-AC entrenado, para cada combinación del orden (de 2 a 5) y número de redes a estimar (de 2 a 10). Se puede observar que la correlación media más alta corresponde a un orden máximo de 4 de la AC y 7 redes. Además, la figura (4.5.1a)) muestra que para un orden máximo de 3, 4 y 5 se obtiene un mejor rendimiento para 7 redes.

En la figura (4.5.1b) se pueden observar las distribuciones de duración promedio y la desviación estándar de cada grupo. La media de duración de los sujetos entre 31 y 35 años es de 1,18 segundos, mientras que la media de duración de los sujetos entre 22 y 25 años es de 0,93 segundos.

Las pruebas estadísticamente significativas entre los coeficientes del MAR de la DMN se muestran en las Figuras 4.5.2 y 4.5.3. La prueba utilizada fue la prueba de Mann-Whitney. En la Figura 4.5.2, se muestran los casos en los que los coeficientes de MAR para el grupo de edad de 31 a 35 son más bajos que los del grupo de edad de 22 a 25. Por otro lado, la Figura 4.5.3 presenta los casos en los que los coeficientes de MAR para el grupo de edad de 22 a 25 son más pequeños que los del grupo de edad de 31 a 35.

4.6. Discusión

En este capítulo se presentaron los resultados obtenidos durante el trabajo de tesis. Estos resultados permitieron la elaboración de dos artículos científicos enviados a revistas WOS, ver sección (5.5.1). En la sección (4.1) se explica cómo se obtuvieron las ROIs pertenecientes a las 7 RSNs más reportadas en la literatura. Este resultado permitió construir una matriz de restricción anatómica definida por un umbral no arbitrario. El umbral se obtiene al considerar que todas las ROIs de la 7 RSNs deben estar conectadas, con al menos, otra ROI (sin contar las auto-conexiones). Además, se explicaron los códigos de programación utilizados para la obtención de los resultados, incluyendo la construcción de la AC y la simulación de las señales, ver sección (4.2). Posteriormente, se presentaron los resultados que permitieron validar la implementación de la AC al algoritmo HsMM-MAR, ver sección (4.3). Estos resultados demostraron que el algoritmo funciona correctamente. Luego, se presentaron los resultados utilizando señales parecidas a las señales reales, ver sección (4.4). Los resultados mostraron que HsMM-MAR-AC puede ser usado en

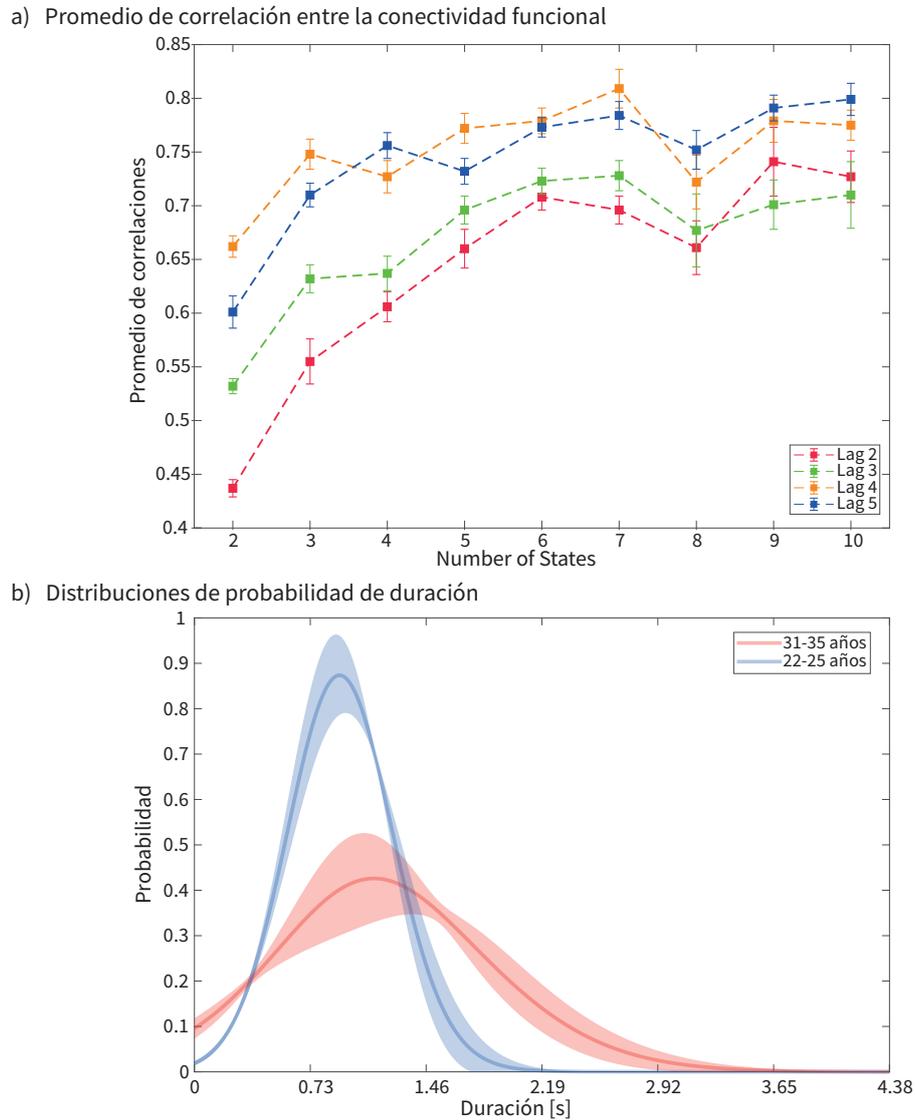


Figura 4.5.1: a) La figura muestra el promedio de las correlaciones entre la conectividad funcional de las 10 señales generadas por cada entrenamiento y la conectividad funcional de la señal usada para entrenarlo. El algoritmo se entrena con todas las combinaciones posibles de orden (de 2 a 5) y número de redes (de 2 a 10). El mejor resultado se alcanza con orden de 4 y 7 redes, con una correlación promedio de $0,81 \pm 0,02$. b) Distribuciones de probabilidad de duración del grupo de 22 a 25 años y del grupo de 31 a 35 años.

un escenario con datos reales. Además, demostraron que tiene mejor rendimiento que los algoritmos más populares en el estado del arte, como HMM-MAR y la ventana deslizante. Finalmente, se probó el algoritmo HsMM-MAR-AC en datos reales de fMRI. Estos datos fueron extraídos de la base de datos HCP. Los resultados mostraron que la DMN presenta duraciones diferentes en grupos de

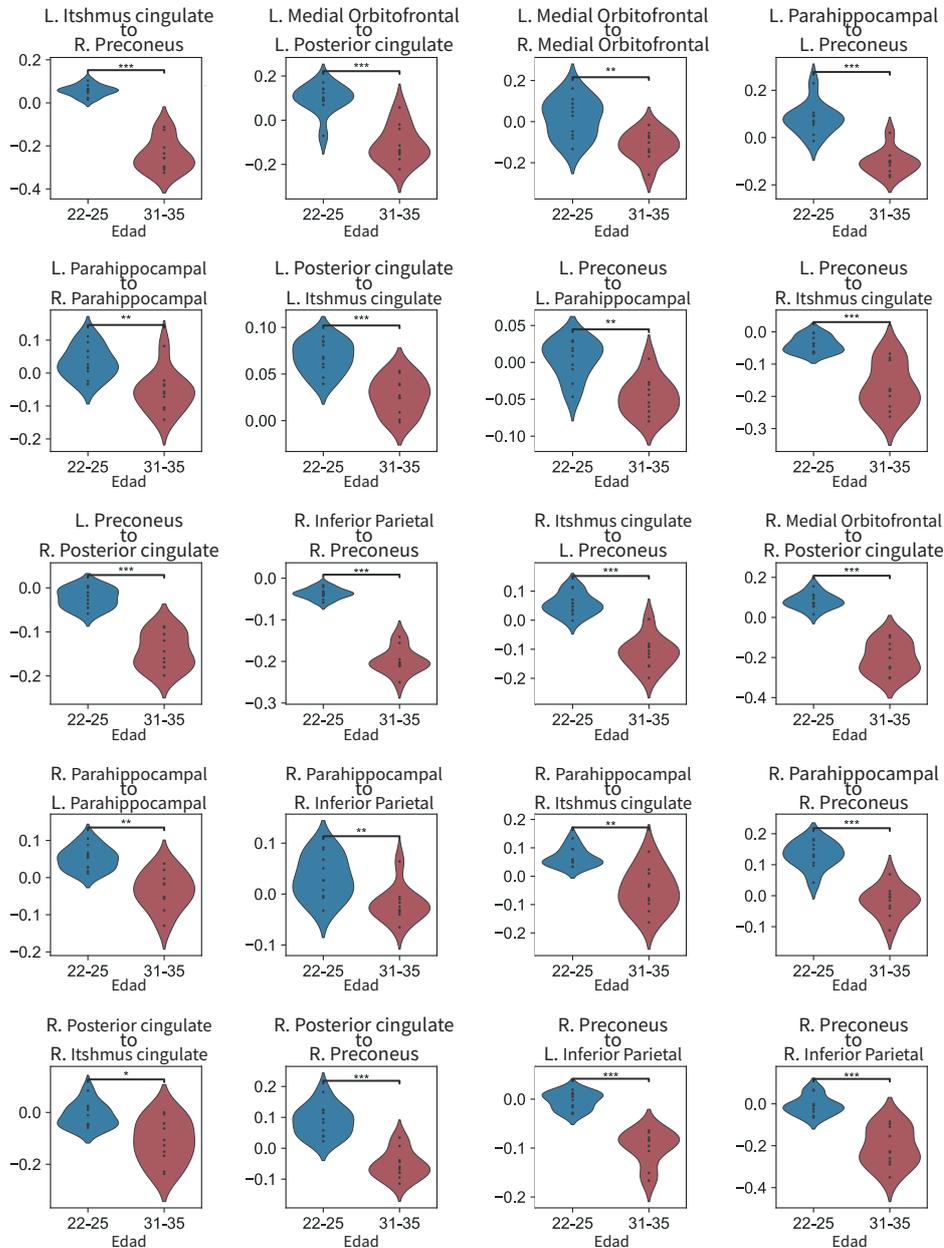


Figura 4.5.2: En la figura se muestran las pruebas estadísticas que resultaron significativas. Se muestran los casos donde los coeficientes del MAR del grupo de 31 a 35 años son menores que para el grupo de 22 a 25 años. El test realizado fue el Mann-Whitney. La leyenda de la anotación con asteriscos es la siguiente: * ($10^{-2} < p \leq 5 \cdot 10^{-2}$), ** ($10^{-3} < p \leq 10^{-2}$), *** ($10^{-4} < p \leq 10^{-3}$), **** ($p \leq 10^{-4}$).

sujetos con diferentes edades, ver sección (4.5). Además, entre estos sujetos se encontraron diferencias significativas entre los coeficientes de la DMN.

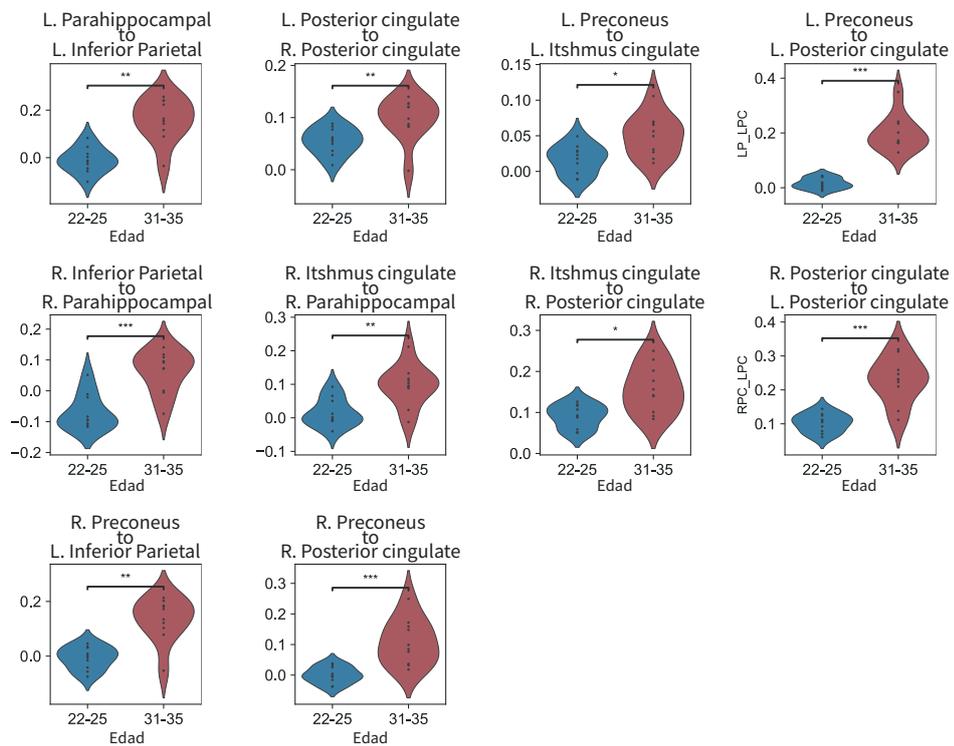


Figura 4.5.3: En la figura se muestran las pruebas estadísticas que resultaron significativas. Se muestran los casos donde los coeficientes del MAR del grupo de 22 a 25 años son menores que para el grupo de 31 a 35 años. El test realizado fue el Mann-Whitney. La leyenda de la anotación con asteriscos es la siguiente: * ($10^{-2} < p \leq 5 \cdot 10^{-2}$), ** ($10^{-3} < p \leq 10^{-2}$), *** ($10^{-4} < p \leq 10^{-3}$), **** ($p \leq 10^{-4}$).

Capítulo 5

Discusión

5.1. Sumario

En este trabajo se presenta un método eficiente para detectar las RSN (Redes de Estado en Reposo) y su dinámica utilizando señales funcionales del cerebro. La identificación de estos patrones dinámicos tiene aplicaciones relevantes en el estudio de enfermedades cerebrales como el Alzheimer, la esquizofrenia, la epilepsia, la depresión y lesiones cerebrales ([Hansen et al., 2015](#)). Las dinámicas temporales de las redes cerebrales se modelan con un modelo generativo HsMM que permite el modelado de la duración de los estados mediante distribuciones de probabilidad. Además, cada red se caracteriza por una Matriz de Autoregresión (MAR), lo que permite el análisis espectral de la red y las interacciones temporales entre sus ROI (Regiones de Interés). Los modelos MAR se restringieron utilizando la conectividad anatómica y el retraso de conexión entre ROIs. Estas restricciones se extrajeron utilizando datos de resonancia magnética por difusión (dMRI) de la base de datos HCP. Tanto la conectividad anatómica como los retrasos de conexión se representaron conjuntamente mediante una matriz dispersa que considera el retraso de conexión entre las ROI. La eficacia del algoritmo se evaluó primero mediante una simulación simple con 10 nodos para validar la correcta implementación del modelo. A continuación, se utilizó una simulación más compleja basada en 62 ROI anatómicas y las 7 RSN más reportadas. En ambos experimentos, se evalúa el rendimiento del algoritmo para detectar el número de redes, las distribuciones de duración de los estados y la secuencia de estados de las señales simuladas, utilizando diferentes AC y longitudes de señal. Se utilizó señales simuladas debido

a que no existe un estándar de referencia en señales reales. Las RSN surgen como estados ocultos que un experto no puede observar. Por lo tanto, es imposible medir el rendimiento del método propuesto con señales reales.

Luego de evaluar el rendimiento del modelo con señales simuladas de la actividad cerebral, este se utilizó en datos reales. Se usaron señales de 50 sujetos para encontrar los parámetros óptimos del algoritmo en términos del lag máximo de la AC y del número de redes a estimar. Con los parámetros optimizados se estimaron las RSN de dos grupos de sujetos de la base de datos HCP con diferencia de edad. Luego, se detectó la red DMN en cada grupo y se aplicó un test estadístico para evaluar si existen diferencias significativas entre los grupos con diferencias de edades. Nuestros resultados sugieren que los sujetos con más edad tienen una mayor ocupancia en la DMN que los sujetos más jóvenes.

5.2. Discusión

Para el cálculo de la restricción anatómica se utilizaron datos de 106 sujetos sanos de la base de datos HCP. La restricción anatómica consiste de dos partes: I) la conectividad anatómica entre regiones y II) la demora de conexión de las mismas. La conectividad anatómica se calcula eligiendo la ROI más repetida evaluando un vecindario de 5 *mm* para cada punto extremo de cada fibra. Este enfoque, combinado con ACT (ver sección (3.2.1.1)) permite una mejor detección de las etiquetas de las conexiones que cuando se utiliza solo el punto extremo o todos los vóxeles que intersectan el recorrido de la fibra (Yeh et al., 2019). El cálculo del conectoma ha sido utilizado como restricción a priori en las modalidades de datos funcionales cerebrales en otros trabajos como Penny et al. (2005) y Fukushima et al. (2015).

El primer experimento validó el correcto funcionamiento de la implementación del modelo, integrando la restricción de conectividad y la información de retraso de conexión al modelo HsMM-MAR-AC. Se verificó que el modelo puede recuperar el número correcto de estados utilizando la curva de energía libre y recuperar correctamente los demás parámetros.

El segundo experimento demostró que el uso de una AC con un bajo porcentaje de conexiones permite una convergencia más rápida del algoritmo, incluso para señales cortas. Por otro lado, cuando se utilizan todas las conexiones (100 %

de conexiones), el algoritmo no pudo estimar el número correcto de RSNs para las longitudes de señal simuladas. Es importante destacar que un 100 % de AC contiene todas las conexiones, pero solo un retraso por conexión, lo cual sigue siendo una matriz dispersa. Si no se utiliza la AC, la matriz de retraso sería completa y el algoritmo no sería computacionalmente viable. En comparación con el 100 % de AC, la conectividad de referencia (28 % de conexiones) reduce el esfuerzo del modelo, requiriendo señales más cortas. Adicionalmente, reduce el costo computacional aproximadamente a la mitad. Además, los resultados también demostraron la robustez del algoritmo, ya que, a partir de una longitud mínima de señal para una restricción dada, mostró un comportamiento estable.

Además, los parámetros de duración de los estados se recuperaron con alta precisión cuando el algoritmo detectó correctamente el número de estados. Para estos casos, las matrices de probabilidad de transición estimadas tuvieron un MSS mayor a 0,91, con respecto a las matrices de diseño. Además, la divergencia de Kullback-Leibler y la prueba G entre las distribuciones de duración recuperadas y las de diseño mostraron que los parámetros de duración de los estados se obtuvieron con un amplio intervalo de confianza para todas las RSNs.

Los datos cerebrales funcionales son series temporales y, por lo tanto, pueden ser modelados mediante un modelo Autoregresivo Multivariable (MAR). Otros métodos basados en datos pueden ser utilizados para analizar series temporales. El estudio de [Bakhshayesh et al. \(2019\)](#) compara diferentes medidas de métodos basados en datos simulados utilizando tres sistemas (mapas Hénon, MARs y EEG simulada). El estudio informa que ninguna medida muestra un rendimiento superior. Sin embargo, los MARs son útiles porque permiten el análisis espectral de las señales. Además, varios estudios han utilizado estos modelos para analizar señales de resonancia magnética funcional (fMRI) ([Penny and Roberts, 2002](#); [Friston et al., 2008](#); [Olier et al., 2013](#); [Fukushima et al., 2015](#)). El trabajo de [Penny and Roberts \(2002\)](#) fue el primero en aplicar el modelo MAR para modelar las señales de fMRI. Un modelo generativo multi-escala para EEG fue propuesto en [Friston et al. \(2008\)](#), el cual asume que un modelo MAR puede modelar los meso-estados. Sin embargo, caracterizan los meso-estados como estacionarios. Por lo tanto, [Olier et al. \(2013\)](#) propuso agregar un nivel de flexibilidad utilizando grupos temporales caracterizados por modelos MAR. Con este enfoque es imposible obtener una probabilidad de transición entre los meso-estados. Posteriormente,

Fukushima et al. (2015) propuso un método de reconstrucción de fuentes con un modelo MAR que representa las interacciones entre regiones cerebrales, definiendo el orden del modelo en función del retraso de conexión.

La actividad cerebral presenta patrones muy complejos, por esta razón muchos estudios no consideran su carácter dinámico. El Modelo Oculto de semi-Markov (HsMM) surge como una excelente herramienta para modelar la distribución de la duración de los estados (Trujillo-Barreto et al., 2019). Este modelo permite establecer explícitamente la distribución de duración de los estados, lo cual evita que se asignen altas probabilidades a cambios rápidos entre los estados, lo que difiere críticamente del comportamiento real (von Wegner et al., 2017). No obstante, el modelo de observación MAR puede ser excesivamente complejo y computacionalmente difícil de abordar.

Estudios anteriores no consideraron la dinámica de la actividad cerebral en la estimación de los modelos. Utilizando un Modelo de Markov Oculto (HMM), es posible definir el modelo de observación como un MAR, como propuso Vidaurre et al. (2016). Sin embargo, en HMM, las distribuciones de duración de los estados son geométricas, asignando altas probabilidades a cambios rápidos entre estados. En este sentido, von Wegner et al. (2017) demostró que la Función de Autoinformación (AIF) de un proceso de Markov difiere críticamente de la AIF de los datos reales. Por lo tanto, el Modelo Oculto de semi-Markov (HsMM) surge como una excelente herramienta para modelar la distribución de la duración de los estados (Trujillo-Barreto et al., 2019). No obstante, el modelo de observación MAR puede ser excesivamente complejo y computacionalmente difícil de abordar.

El número de parámetros a estimar se puede calcular como $(n \times n \times d)$, donde n es el número de nodos y d es el orden del modelo MAR. Además, los modelos complejos pueden sufrir de sobreajuste. Esto ocurre cuando el modelo no puede generalizar correctamente a partir de los datos de entrenamiento y tiene un mal rendimiento en los datos de prueba (Ying, 2019). En algunos casos, el sobreajuste ocurre al construir un modelo con pocos datos para entrenamiento en relación con el número de parámetros a estimar (Bishop, 2006; Ying, 2019). Como resultado, el modelo puede ser no identificable en casos extremos, cuando el conjunto de entrenamiento debe ser más grande para converger hacia una solución única. En estos casos, es posible aplicar restricciones al modelo para reducir los parámetros a estimar (Godfrey and DiStefano, 1985). Por esta razón, se propuso el enfoque

con HsMM-MAR-AC, que permite una reducción considerable en los parámetros a estimar.

La integración funcional entre diferentes áreas del cerebro está mediada por las conexiones de materia blanca (WM) (Sotiropoulos and Zalesky, 2019). El estudio de Koch et al. (2002) encontró que una conectividad anatómica alta implica una conectividad funcional alta. Posteriormente, varios estudios han informado que la dinámica funcional refleja la conectividad anatómica Damoiseaux and Greicius (2009). Estos hallazgos sugieren que la conectividad anatómica se puede utilizar como una restricción en el estudio de la conectividad funcional. En trabajos como Penny et al. (2005); Fukushima et al. (2013, 2015), la conectividad anatómica se aplica como una restricción a modelos MAR de alta complejidad. Recientemente, en Crimi et al. (2021), se utilizó un modelo autoregresivo para estudiar la asociación entre la conectividad anatómica y la actividad cerebral funcional mediante el uso de un modelo autoregresivo multi-lag restringido para la conectividad anatómica. En dicho trabajo, se estudió la relación entre la estructura y la funcionalidad del cerebro. Encontraron que la conectividad efectiva describe mejor las interacciones funcionales, manteniendo la organización anatómica original y discriminando entre casos y controles.

Los autores utilizaron el criterio de información de Akaike (Akaike, 1974) para definir el orden del modelo MAR. En el enfoque propuesto en este trabajo de tesis se determina el orden del modelo MAR en función de la longitud máxima de las fibras. Por otro lado, en Fukushima et al. (2015) se aplicó un umbral arbitrario para definir la conectividad anatómica. En este trabajo, se utiliza la matriz de conectividad promedio ponderada (ecuación (2.3.2)) para establecer un umbral en la conectividad anatómica.

La AC descarta las conexiones más débiles, lo que puede llevar a la pérdida de algunas conexiones de las RSNs. En este trabajo, se utiliza un umbral de referencia donde todas las conexiones de las RSNs se conservan, lo que resulta en una matriz de conectividad con el 28% de las conexiones. Además, las AC más restrictivas eliminan algunas conexiones largas (una proporción mayor de conexiones largas que cortas) de la matriz completa. Este comportamiento sugiere que los pesos de conexión son más fuertes para las conexiones cortas en las RSNs. Sin embargo, la correlación entre la matriz de retraso y la matriz de conectividad promedio ponderada es baja (-0,30). Esto se debe a que las conexiones muy largas con

pesos bajos de conexión no son importantes en las RSNs.

Cuando se eliminan conexiones de algunas RSNs, la MSS entre las redes simuladas y las estimadas es menor para las redes afectadas. Sin embargo, incluso si se pierden conexiones, es posible obtener con alta precisión tanto la dinámica temporal de las redes como la probabilidad de transición entre estados. Además, se requieren señales más cortas para obtener la dinámica, lo cual es relevante ya que la actividad funcional generalmente se mide con señales cortas y, en muchos casos, se requiere concatenar señales de varios sujetos para los análisis. Se podría evitar la pérdida de conexiones utilizando una AC del 100 %. Sin embargo, la precisión para recuperar el número de RSN disminuye al 40 % debido a la gran cantidad de parámetros a estimar. Además, la MSS entre las redes simuladas y estimadas disminuye, lo que requiere señales más largas para obtener el mismo rendimiento que con restricciones con menos conexiones. El mejor rendimiento se obtiene para la conectividad de referencia (28 %), lo cual demuestra la relevancia de validar un método para evaluar la precisión en la obtención de la AC óptima. Por último, es posible utilizar únicamente las conexiones de las RSN. En este escenario, el rendimiento del algoritmo debería ser mejor. Sin embargo, para evitar introducir un sesgo, se intentó ser lo más objetivos posible al definir los umbrales de las AC, guiados por la información biológica (peso de conexión).

Finalmente, se compara el rendimiento del algoritmo propuesto con los algoritmos más comúnmente utilizados en el estado del arte. Se utiliza el algoritmo HMM-MAR, (Vidaurre et al., 2016, 2018), que es el estándar actual, con las señales simuladas y sin AC. Los resultados se pueden observar en la figura (4.4.4(a)), que muestra que HMM-MAR no es capaz de recuperar el número de estados. Sin embargo, HMM encuentra la estructura de las redes. La Red Visual se mezcla con la Red de Control Ejecutivo; este comportamiento se puede evitar utilizando señales más largas. Otra forma de evitar perder redes es adaptar el algoritmo para utilizar la matriz AC, ya que esta ha demostrado ser útil en HsMM. Por otro lado, HMM-MAR, a diferencia de HsMM-MAR, puede converger sin utilizar la AC. Sin embargo, HMM-MAR no puede estimar correctamente la duración de los estados porque están inherentemente modelados por una distribución geométrica, que difiere significativamente de una distribución Log-Normal. Además, para comparar el desempeño del algoritmo propuesto con respecto a los algoritmos más populares en la literatura, se usó el enfoque de ventana deslizante con K-means y PCA para

la estimación de las redes. Los resultados muestran que este enfoque es capaz de detectar la estructura de las redes en estado de reposo. Sin embargo, el enfoque de ventana deslizante tiene la desventaja de la elección a priori del tamaño de la ventana. Ventanas muy pequeñas pueden proporcionar actividades espurias entre las ROIs, y ventanas muy grandes pueden omitir actividad funcional. Otra desventaja es que este enfoque hace imposible modelar la duración de los estados.

Con el objetivo de probar las ventajas de la AC, se adaptó la AC para que se aplique al enfoque de ventana deslizante. La aplicación de la AC mejora los resultados al evitar la pérdida de conexiones o mantener conexiones espurias. Las mayores diferencias se obtienen en la DMN y en las redes parietales (FPN y TPN). Sin embargo, aunque la AC mejora los resultados, es necesario adaptarla para este tipo de algoritmo al no tener en cuenta la información del retraso de conexión contenida en la AC. Esto puede representar una desventaja, ya que la información del retraso de conexión tiene el potencial de revelar el funcionamiento de la dinámica funcional en el cerebro.

En datos reales, el retraso de las conexiones puede ser variable entre diferentes personas debido a enfermedades ([Berman et al., 2019](#)), envejecimiento o al desarrollo natural de las conexiones cerebrales como resultado de las experiencias individuales. Sin embargo, [Berman et al. \(2019\)](#) modeló los retrasos de conducción en el cuerpo caloso y no encontró diferencias con la edad. En nuestro trabajo, utilizamos un solo retraso para cada conexión, lo cual puede ser un enfoque simplista. No obstante, utilizamos una resolución temporal de 5 ms, por lo que podemos asumir que la frecuencia de muestreo absorbe la variabilidad del retraso.

Un aspecto significativo a considerar en la representación del retraso de conexión es el número de ROIs utilizadas para caracterizar las redes. Si se utilizan más ROIs, es posible obtener mejores descripciones de las interacciones. Sin embargo, puede ser necesario utilizar una AC muy restrictiva debido al aumento en la complejidad del modelo. En cualquier caso, se usó un atlas ampliamente utilizado en la literatura. Además, el enfoque propuesto tiene la flexibilidad de agregar coeficientes al modelo autoregresivo si se considera que la parcelación tiene regiones multimodales. Esto ocurre cuando una región considera varios nodos que pueden separarse con parcelaciones más detalladas. Trabajos futuros podrían explorar diferentes atlas y evaluar el impacto de la selección del atlas.

Los resultados demuestran el impacto de la AC en el rendimiento del algoritmo. La precisión para estimar el número de estados disminuye con una AC más relajada. Obtener un mejor rendimiento requeriría señales y tiempos de estimación más largos, mayores a los que se utilizan en la práctica actualmente. En cualquier caso, la AC permite que el esfuerzo del algoritmo sea computacionalmente abordable. Incluso con restricciones más restrictivas que llevan a la pérdida de algunas conexiones de las RSNs, el algoritmo aún puede reconocer los 7 RSN, lo que muestra la robustez del algoritmo ante errores en la definición de la AC. Además, la precisión en la estimación de las distribuciones de duración de los estados demuestra una estimación correcta de la dinámica de la señal.

Por otro lado, el uso del algoritmo en datos de fMRI se realizó para demostrar su utilidad en un escenario real. Se utilizaron los datos de 50 sujetos sanos de la base de datos HCP para entrenar el algoritmo y encontrar el lag máximo óptimo de la AC y el número óptimo de redes a estimar. Para encontrar el modelo óptimo se entrenó el algoritmo HsMM-MAR-AC variando el lag máximo de 2 hasta 6 y el número de estados de 2 hasta 10. Luego, se generaron 10 señales por cada caso y se obtuvo la correlación promedio entre la conectividad funcional generada y la conectividad funcional estimada. La conectividad funcional ha sido usada para comprobar la reproducibilidad y la precisión de los análisis entre sujetos. En [Faria et al. \(2012\)](#) informaron correlaciones significativas, en la conectividad funcional entre parcelas, consistentes con hallazgos reportados en la bibliografía. Además, la conectividad funcional en estado de reposo puede proporcionar medidas estables de las diferencias en el funcionamiento del cerebro humano ([Zwir et al., 2023](#)). En [Zwir et al. \(2023\)](#) agruparon los sujetos usando un enfoque orientado a datos mediante la conectividad funcional, encontrando 5 grupos de pacientes con patrones distintos de conectividad funcional. Estas evidencias demuestran que la conectividad funcional es útil para evaluar la reproducibilidad de los datos. La figura (4.5.1a)), muestra los resultados de la correlación media entre la conectividad funcional de las señales generadas versus la conectividad funcional de la señal utilizada para el entrenamiento del algoritmo. El mejor caso se corresponde a cuando se entrena el algoritmo con lag máximo de 4 y 7 estados. Además, se puede observar que, exceptuando el lag de 2, en todos los casos se encuentra el mejor caso para 7 redes. Estos resultados sugieren que el algoritmo, en general, entrena a su mejor configuración cuando se configura para estimar 7 redes. También se

puede notar que la desviación estándar es pequeña en todos los casos ($< 10\%$).

La figura (4.5.1b)) muestra las distribuciones de probabilidad de duración de los sujetos con edades desde 22 hasta 25 y los sujetos con edades desde 31 hasta 35. Los resultados muestran que los sujetos con edades mayores tienen una duración más larga de la red DMN. Esto sugiere que la red DMN persiste durante más tiempo en individuos mayores en comparación con individuos más jóvenes. Para comprobar si esta diferencia es significativa se realizó un G-test para comprobar si las distribuciones de probabilidad de duración provienen de distribuciones diferentes. Se obtuvo un p-value menor a $1 \cdot 10^{-100}$, por tanto se puede rechazar la hipótesis nula de que las observaciones provienen de distribuciones similares. Un trabajo que usó un análisis de la dinámica del pensamiento en sujetos de control, sujetos con trastorno depresivo y trastorno bipolar, demostró que existen diferencias en la dinámica en sujetos con depresión (Rostami et al., 2022). Los autores reportaron que los sujetos con depresión presentan pensamientos más lentos. Sin embargo, es importante destacar que los sujetos utilizados en esta tesis son todos sanos.

También se analizaron los coeficientes del MAR correspondiente a la DMN de ambos grupos de sujetos. Se realizó una prueba estadística de Mann-Whitney para comparar los coeficientes cuando la conexión media de los sujetos con rango de edades de 22 a 25 es mayor y cuando la conexión media de los sujetos con rango de edades de 31 a 25 es mayor. La prueba de Mann-Whitney es una prueba no paramétrica utilizada para determinar si hay una diferencia significativa entre dos grupos independientes cuando no se pueden comprobar los supuestos para utilizar una t-student. En la figura (4.5.2) se muestran los gráficos de violín de las conexiones donde los sujetos con rango de edades de 22 a 25 tienen una media mayor. En la figura (4.5.3) se muestran los ploteos de violín de las conexiones donde los sujetos con rango de edades de 31 a 35 tienen una media mayor. Se puede observar que en general la fuerza de conexión para los sujetos de 31 a 35 años es mayor, ya sea en valores negativos o positivos. Esto sugiere que con el paso de la edad estas conexiones se hacen más fuertes y pueden estar vinculadas a que la DMN permanece activa durante más tiempo. Como se mencionó con anterioridad, en cuadros de depresión los pensamientos son más lentos. Sin embargo en Rostami et al. (2022) también reportan que son más débiles en sujetos con depresión. En este estudio los sujetos son todos sanos y aunque exista cierta diferencia en edad se

puede considerar que son todos jóvenes. Existen estudios como [Abellaneda-Pérez et al. \(2019\)](#) y [Malagurski et al. \(2022\)](#) que reportan que en sujetos mayores la conectividad decrece con respecto a los jóvenes. Sin embargo, las edades evaluadas en estos estudios son muy diferentes. En [Abellaneda-Pérez et al. \(2019\)](#) los sujetos jóvenes tienen rangos de edades de 20 a 27 años y los sujetos mayores tienen rangos de edades de los 60 a los 79 años. Por otro lado, en [Malagurski et al. \(2022\)](#) se realiza un estudio longitudinal de la DMN con sujetos de 64 a 87 años, reportando que la conectividad de la red disminuye para los sujetos con mayor edad. Las evidencias reportadas por estos estudios, junto con la evidencia obtenida en esta tesis, sugieren que la conectividad funcional de la DMN en particular y de las demás redes en general, aumenta en sujetos sanos hasta un punto del desarrollo de la vida de las personas y comienza a disminuir con el avance natural de la edad. El método propuesto proporciona una herramienta eficiente y factible para analizar la dinámica cerebral. Además, el uso de la AC puede mejorar el rendimiento de otros algoritmos, como las ventanas deslizantes. Los datos simulados utilizados en este trabajo están disponibles de forma gratuita en el siguiente enlace¹. Los datos reales utilizados en este trabajo están disponibles en el siguiente enlace²

5.3. Conclusiones

En este trabajo de tesis se logró implementar un modelo HsMM con modelo de observación MAR y restricción anatómica AC calculada a partir de datos de dMRI. Este modelo es una versión novedosa del modelo HsMM-MMAR, publicado por [Trujillo-Barreto et al. \(2019\)](#), el cual fue modificado para que fuera compatible con la restricción anatómica, de ahí su nombre HsMM-MAR-AC. Este algoritmo está libre para la comunidad científica en el siguiente enlace³. La restricción anatómica se calculó utilizando las fibras cerebrales calculadas con imágenes dMRI y las estructuras de las redes en estado de reposo, lo cual es también un enfoque novedoso. Gracias a este enfoque se estableció un umbral no arbitrario definido por las redes en estado de reposo más reportadas en la bibliografía.

Además, se realizaron dos experimentos para evaluar el rendimiento de HsMM-MAR-AC. El primer experimento validó el correcto funcionamiento de la

¹<https://u.pcloud.link/publink/show?code=kZRPYBVZn1CFk5iJGtjRvdrdh2JVwk1hvRrX>

²<http://www.humanconnectomeproject.org>

³github.com/daraya78/BSD

implementación del modelo, integrando la restricción de conectividad y la información de retraso de conexión al modelo HsMM-MAR-AC. El segundo experimento permitió evaluar el efecto de la variabilidad de la conectividad con diferentes umbrales, demostrando que el uso de una AC con un bajo porcentaje de conexiones permite una convergencia más rápida del algoritmo, incluso para señales cortas y restricciones estructurales que eliminan conexiones existentes. Además, se demostró que el algoritmo presenta un mejor desempeño en la detección de las redes que los algoritmos más populares en el estado del arte como HMM-MAR y la ventana deslizante.

Finalmente, se utilizó el algoritmo propuesto en un escenario con datos reales de fMRI, utilizando la base de datos HCP. Los resultados demostraron que la DMN presenta duraciones diferentes en grupos de sujetos de diferentes edades.

5.4. Trabajo Futuro

El método propuesto, HsMM-MAR-AC, se puede aplicar a diferentes estudios para analizar y modelar la dinámica cerebral y las redes en estado de reposo. En este trabajo se aplicó a señales de fMRI pero es compatible con cualquier modalidad de señal funcional.

Cómo trabajo futuro se propone utilizar datos reales de EEG/MEG. Utilizando una base de datos de EEG/MEG es posible analizar la dinámica de las redes con una resolución temporal superior a la obtenida con datos de fMRI. Además, se propone aplicar este algoritmo en un enfoque de clasificador. Es conocido que la dinámica de las redes tiene cambios sensibles entre sujetos pacientes y de control en enfermedades como el Alzheimer. HsMM-AMR-AC puede utilizarse como pre-procesamiento de los datos para obtener las variables predictoras y aplicarlas a algún clasificador. Estas variables predictoras pueden ser la media y desviación estándar de las distribuciones de duración de las redes, así como los coeficientes del MAR de cada red.

Además, se puede comparar el desempeño del algoritmo con diferentes atlas y evaluar qué atlas entrega un rendimiento óptimo. También se puede encontrar una nueva parcelación cortical, encontrando el número óptimo de ROIs, basándose en la mejor configuración del algoritmo.

5.5. Publicaciones

Durante el desarrollo de esta tesis se publicaron los siguientes trabajos:

5.5.1. Revistas WOS

- Hernan Hernandez Larzabal, David Araya, Lazara Liset Gonzalez Rodriguez, Claudio Roman, Nelson Trujillo-Barreto, Pamela Guevara, and Wael El-Deredy, “Efficient Estimation of Time-Dependent Brain Functional Connectivity Using Anatomical Connectivity Constraints”, IEEE Access, vol. 11, pp. 50215-50234, 2023, doi: 10.1109/ACCESS.2023.3277731.

En este trabajo se presenta y se valida el algoritmo HsMM-MAR-AC. Además, se compara con otros algoritmos del estado del arte como HMM-MAR y la ventana deslizante

- Hernan Hernandez Larzabal, Lazara Liset Gonzalez Rodriguez, David Araya, Nelson Trujillo-Barreto, Pamela Guevara, and Wael El-Deredy, “The Network Occupancy in the Default Mode Network Increases with Age in Young Adults ”. [Enviado a Computers in Biology and Medicine]

En este trabajo se aplica HsMM-MAR-AC a datos reales de fMRI de la base de datos HCP. Se compara la dinámica de la DMN entre dos grupos de sujetos con diferentes edades

5.5.2. Conferencias

Hernan Hernández Larzabal, Liset González Rodríguez, David Araya, Nelson Trujillo-Barreto, Pamela Guevara, Wael El-Deredy, “Influence of structural connectivity on the modeling of resting-state functional dynamics ”, 2021 OHBM (Organization for Human Brain Mapping) Annual Meeting (Abstract 2185).

En este trabajo se evalúa la efecto de la variabilidad del porcentaje de las restricciones anatómicas para extraer los parámetros dinámicos de las señales funcionales.

Julio Rodiño, Grace Whitaker, Aland Astudillo, Hernán Hernández, David Araya, Pamela Guevara, Wael El-deredy, “Brain State dynamics and characterization

during resting state dopamine modulation ”, 2022 OHBM (Organization for Human Brain Mapping) Annual Meeting (Abstract 3129).

En este trabajo se manipulan los niveles de dopamina (DA) en adultos jóvenes sanos utilizando fármacos dopaminérgicos con el fin de investigar qué Redes en Estado de Reposo (RSNs) son influenciadas por la señalización de la dopamina.

5.5.3. Otras publicaciones en revistas WOS

Lazara Liset Gonzalez Rodriguez, Ignacio Osorio, Gonzalo Sabat Arriagada, Hernan Hernandez Larzabal, Claudio Roman, Andrea Vazquez, Narciso Lopez-Lopez, Nicole Labra, Miguel Guevara, Miguel Figueroa, Josselin Houenou, Cyril Poupon, Jean-Francois Mangin, Cecilia Hernandez, and Pamela Guevara, “Phybers: A Package for Brain Tractography Analysis ”, [Por enviar]

En este trabajo se implementa una biblioteca de Python que reúne varias herramientas para el análisis de imágenes cerebrales.

Bibliografía

- Abellaneda-Pérez, K., Vaqué-Alcázar, L., Vidal-Piñeiro, D., Jannati, A., Solana, E., Bargalló, N., Santarnecchi, E., Pascual-Leone, A., and Bartrés-Faz, D. (2019). Age-related differences in default-mode network connectivity in response to intermittent theta-burst stimulation and its relationships with maintained cognition and brain integrity in healthy aging. *Neuroimage*, 188:794–806.
- Abou Elseoud, A., Starck, T., Remes, J., Nikkinen, J., Tervonen, O., and Kiviniemi, V. (2009). The effect of model order selection in group PICA. *Human brain mapping*, 31:1207–16.
- Acar, E. and Yener, B. (2009). Unsupervised Multiway Data Analysis: A Literature Survey. *Knowledge and Data Engineering, IEEE Transactions on*, 21:6–20.
- Adali, T., Anderson, M., and Fu, G.-S. (2014). Diversity in Independent Component and Vector Analyses: Identifiability, algorithms, and applications in medical imaging. *Signal Processing Magazine, IEEE*, 31:18–33.
- Akaike, H. (1974). A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 19(6):716–723.
- Albert, N. B., Robertson, E. M., and Miall, R. C. (2009). The Resting Human Brain and Motor Learning. *Current Biology*, 19(12):1023–1027.
- Allen, E. A., Damaraju, E., Plis, S. M., Erhardt, E. B., Eichele, T., and Calhoun, V. D. (2014a). Tracking Whole-Brain Connectivity Dynamics in the Resting State. *Cerebral Cortex*, 24(3):663–676.
- Allen, E. A., Damaraju, E., Plis, S. M., Erhardt, E. B., Eichele, T., and Calhoun, V. D. (2014b). Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cereb Cortex*, 24(3):663–76.
- Andersson, J., Smith, S., and Jenkinson, M. (2008). NIRT-FMRIB’s non-linear image registration tool. *Human Brain Mapping*, 2008.
- Andersson, J. L., Skare, S., and Ashburner, J. (2003). How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. *Neuroimage*, 20(2):870–88.
- Andersson, J. L. and Sotiropoulos, S. N. (2015). Non-parametric representation

- and prediction of single- and multi-shell diffusion-weighted mri data using gaussian processes. *Neuroimage*, 122:166–76.
- Andersson, J. L. R. and Sotiropoulos, S. N. (2016). An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion mr imaging. *Neuroimage*, 125:1063–1078.
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., and Buckner, R. L. (2007). Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*, 56(5):924–935.
- Arthurs, O. and Boniface, S. (2002). How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal?. *Trends in neurosciences*, 25:27–31.
- Baker, A. P., Brookes, M. J., Rezek, I. A., Smith, S. M., Behrens, T., Probert Smith, P. J., and Woolrich, M. (2014). Fast transient networks in spontaneous human brain activity. *eLife*, 3:e01867–e01867.
- Bakhshayesh, H., Fitzgibbon, S. P., Janani, A. S., Grummett, T. S., and Pope, K. J. (2019). Detecting connectivity in eeg: A comparative study of data-driven effective connectivity measures. *Computers in Biology and Medicine*, 111:103329.
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., and Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 360(1457):1001–1013.
- Berman, S., Filo, S., and Mezer, A. A. (2019). Modeling conduction delays in the corpus callosum using MRI-measured g-ratio. *NeuroImage*, 195:128–139.
- Bishop, C. M. (2006). *Pattern Recognition and Machine Learning (Information Science and Statistics)*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Biswal, B., Mennes, M., Zuo, X.-N., Gohel, S., Kelly, C., Smith, S., Beckmann, C., Adelstein, J., Buckner, R., Colcombe, S., Dogonowski, A.-M., Ernst, M., Fair, D., Hampson, M., Hoptman, M., Hyde, J., Kiviniemi, V., Kötter, R., Li, S.-J., and Milham, M. (2010). Toward discovery science of human brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107:4734–9.
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., and Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4):537–541.
- Briels, C. T., Stam, C. J., Scheltens, P., Bruins, S., Lues, I., and Gouw, A. A. (2020). In pursuit of a sensitive EEG functional connectivity outcome measure for clinical trials in Alzheimer’s disease. *Clinical Neurophysiology*, 131(1):88–95.
- Buckner, R. and Dinstein, L. (2019). The brain’s default network: Updated anatomy, physiology and evolving insights. *Nature Reviews Neuroscience*, 20.

- Bunke, H. and Caelli, T. (2001). *Hidden Markov Models: Applications in Computer Vision*. World Scientific Publishing Co., Inc., USA.
- Cabral, J. R. B. (2012). *Brain activity during rest : A signature of the underlying network dynammics*. Phd thesis, Universitat Pompeu Fabra.
- Calhoun, V. and Adali, T. (2016). Time-Varying Brain Connectivity in fMRI Data: Whole-brain data-driven approaches for capturing and characterizing dynamic states. *IEEE Signal Processing Magazine*, 33:52–66.
- Cetingul, H. E., Wright, M. J., Thompson, P. M., and Vidal, R. (2014). Segmentation of High Angular Resolution Diffusion MRI Using Sparse Riemannian Manifold Clustering. *IEEE transactions on medical imaging*, 33(2):301–317.
- Chang, C. and Glover, G. H. (2010a). Time–frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI. *NeuroImage*, 50(1):81–98.
- Chang, C. and Glover, G. H. (2010b). Time–frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fmri. *NeuroImage*, 50(1):81–98.
- Cheng, H., Wang, Y., Sheng, J., Kronenberger, W. G., Mathews, V. P., Hummer, T. A., and Saykin, A. J. (2012). Characteristics and variability of structural networks derived from diffusion tensor imaging. *NeuroImage*, 61(4):1153–64.
- Chiang, S., Cassese, A., Guindani, M., Vannucci, M., Yeh, H. J., Haneef, Z., and Stern, J. M. (2016). Time-dependence of graph theory metrics in functional connectivity analysis. *NeuroImage*, 125:601–615.
- Cocchi, L., Gollo, L., Zalesky, A., and Breakspear, M. (2017). Criticality in the brain: A synthesis of neurobiology, models and cognition. *Progress in Neurobiology*, 158.
- Comon, P. and Jutten, C. (2010). *Preface*, page xxi. Academic Press, Oxford.
- Contreras, J. A., Aslanyan, V., Sweeney, M. D., Sanders, L. M. J., Sagare, A. P., Zlokovic, B. V., Toga, A. W., Han, S. D., Morris, J. C., Fagan, A., Massoumzadeh, P., Benzinger, T. L., and Pa, J. (2019). Functional connectivity among brain regions affected in Alzheimer’s disease is associated with CSF TNF- α in APOE4 carriers. *Neurobiology of Aging*.
- Corbetta, M. and Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3):201–215.
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Wendt, G. J., Turski, P. A., Moritz, C. H., Quigley, M. A., and Meyerand, M. E. (2000). Mapping Functionally Related Regions of Brain with Functional Connectivity MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 21(9):1636.
- Crimi, A., Doderio, L., Sambataro, F., Murino, V., and Sona, D. (2021). Structurally constrained effective brain connectivity. *NeuroImage*, 239:118288.

- Cutts, S., Faskowitz, J., Betzel, R., and Sporns, O. (2022). Uncovering individual differences in fine-scale dynamics of functional connectivity. *Cerebral Cortex*, 33:2375 – 2394.
- Damoiseaux, J. S. and Greicius, M. D. (2009). Greater than the sum of its parts: A review of studies combining Structural Connectivity and resting-state Functional Connectivity. *Brain Struct Funct*, 213(6):525–33.
- Damoiseaux, J. S., Prater, K. E., Miller, B. L., and Greicius, M. D. (2012). Functional connectivity tracks clinical deterioration in Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging*, 33(4):828.e19–30.
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., and Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(37):13848–13853.
- Davey, C. G., Pujol, J., and Harrison, B. J. (2016). Mapping the self in the brain’s default mode network. *NeuroImage*, 132:390–397.
- De Luca, M., Beckmann, C. F., De Stefano, N., Matthews, P. M., and Smith, S. M. (2006). fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *NeuroImage*, 29(4):1359–1367.
- De Luca, M., Smith, S., De Stefano, N., Federico, A., and Matthews, P. M. (2005). Blood Oxygenation Level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. *Experimental Brain Research*, 167(4):587–594.
- Del Gaizo, J., Fridriksson, J., Yourganov, G., Hillis, A. E., Hickok, G., Misic, B., Rorden, C., and Bonilha, L. (2017). Mapping language networks using the structural and dynamic brain connectomes. *eNeuro*, 4(5):ENEURO.0204–17.2017.
- Descoteaux, M., Angelino, E., Fitzgibbons, S., and Deriche, R. (2007). Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 58(3):497–510.
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., and Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3):968–980.
- Dimitriadis, S. I., Drakesmith, M., Bells, S., Parker, G. D., Linden, D. E., and Jones, D. K. (2017). Improving the reliability of network metrics in structural brain networks by integrating different network weighting strategies into a single graph. *Frontiers in Neuroscience*, 11(694).
- Dronkers, N. F., Wilkins, D. P., Van Valin, R. D., Redfern, B. B., and Jaeger, J. J.

- (2004). Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension. *Cognition*, 92(1-2):145–177.
- Farahani, F. V., Karwowski, W., and Lighthall, N. R. (2019). Application of Graph Theory for Identifying Connectivity Patterns in Human Brain Networks: A Systematic Review. *Frontiers in Neuroscience*, 13(585).
- Faria, A. V., Joel, S. E., Zhang, Y., Oishi, K., van Zijl, P. C., Miller, M. I., Pekar, J. J., and Mori, S. (2012). Atlas-based analysis of resting-state functional connectivity: evaluation for reproducibility and multi-modal anatomy-function correlation studies. *Neuroimage*, 61(3):613–21.
- Field, A. (2018). *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. SAGE, London, 5 edition.
- Finn, E. S., Shen, X., Scheinost, D., Rosenberg, M. D., Huang, J., Chun, M. M., Papademetris, X., and Constable, R. T. (2015). Functional connectome fingerprinting: Identifying individuals using patterns of brain connectivity. *Nature Neuroscience*, 18(11):1664–1671.
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., and Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(26):10046–10051.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., and Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27):9673–9678.
- Friston, K., Harrison, L., Daunizeau, J., Kiebel, S., Phillips, C., Trujillo-Barreto, N., Henson, R., Flandin, G., and Mattout, J. (2008). Multiple sparse priors for the M/EEG inverse problem. *NeuroImage*, 39(3):1104–1120.
- Friston, K. J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 2(1-2):56–78.
- Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1(1):13–36.
- Fukushima, M., Yamashita, O., Knösche, T. R., and Sato, M. (2013). MEG source reconstruction constrained by diffusion MRI based whole brain dynamical model. In *2013 IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging*, pages 1002–1005.
- Fukushima, M., Yamashita, O., Knösche, T. R., and Sato, M.-A. (2015). MEG source reconstruction based on identification of directed source interactions on whole-brain anatomical networks. *NeuroImage*, 105:408–427.
- Gadie, A., Shafto, M., Leng, Y., Cam, C. A. N., and Kievit, R. A. (2016). Age-

- related differences in self-reported sleep quality predict healthy ageing across multiple domains: A multi-modal cohort of 2406 adults. *bioRxiv*, page 060145.
- Gambetti, L. (2011). *Time Series and Forecasting*. Master thesis, Universitat Autònoma de Barcelona.
- Geng, H., Deng, X., and Ali, H. H. (2011). Applications of Hidden Markov Models in Microarray Gene Expression Data. In Dymarski, P., editor, *Hidden Markov Models*, chapter 12. IntechOpen, Rijeka.
- Ghosh, A., Rho, Y., McIntosh, A. R., Kötter, R., and Jirsa, V. K. (2008). Noise during rest enables the exploration of the brain’s dynamic repertoire. *PLoS computational biology*, 4(10):e1000196–e1000196.
- Godfrey, K. R. and DiStefano, J. J. (1985). Identifiability of model parameter. *IFAC Proceedings Volumes*, 18(5):89–114.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., and Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(1):253–258.
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., and Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer’s disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(13):4637–4642.
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., and Dougherty, R. F. (2009). Resting-state Functional Connectivity reflects Structural Connectivity in the Default Mode Network. *Cereb Cortex*, 19(1):72–8.
- Guerra, V. D. (2017). *Modelado de Conectividad Cerebral en Reposo con Modelos Autorregresivos Multivariados y Estimación Eficiente de su Orden*. Memoria de titulación, Universidad Técnica Federico Santa María.
- Gutiérrez, Ligdamis, Ramírez, Javier, Ibañez, Jesús, Benítez, and Carmen (2011). Volcano-Seismic Signal Detection and Classification Processing Using Hidden Markov Models - Application to San Cristóbal and Telica Volcanoes, Nicaragua. In Dymarski, P., editor, *Hidden Markov Models*, chapter 9. IntechOpen, Rijeka.
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Wedeen, V. J., and Sporns, O. (2008). Mapping the Structural Core of Human Cerebral Cortex. *PLoS Biology*, 6(7):e159.
- Halliday, D. M., Rosenberg, J., Amjad, A. M., Breeze, P., Conway, B., and Farmer, S. (1995). A framework for the analysis of mixed time series/point process data-theory and application to the study of physiological tremor, single motor unit discharges and electromyograms. *Progress in biophysics and molecular biology*, 64:237–78.
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., and Lounasmaa, O. V.

- (1993). Magnetoencephalography theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev. Mod. Phys.*, 65:413–497.
- Hansen, E. C. A., Battaglia, D., Spiegler, A., Deco, G., and Jirsa, V. K. (2015). Functional connectivity dynamics: Modeling the switching behavior of the resting state. *NeuroImage*, 105:525–535.
- Hassan, M., Benquet, P., Biraben, A., Berrou, C., Dufor, O., and Wendling, F. (2015). Dynamic reorganization of functional brain networks during picture naming. *Cortex*, 73:276–288.
- Hasson, U., Nusbaum, H. C., and Small, S. L. (2009). Task-dependent organization of brain regions active during rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(26):10841–10846.
- Hayes, M. (2009). *Statistical Digital Signal Processing and Modeling*. Wiley India Pvt. Limited.
- He, B. (1999). Brain electric source imaging: scalp Laplacian mapping and cortical imaging. *Critical reviews in biomedical engineering*, 27 3-5:149–88.
- Himberg, J., Hyvärinen, A., and Esposito, F. (2004). Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *NeuroImage*, 22(3):1214–1222.
- Hindriks, R., Adhikari, M. H., Murayama, Y., Ganzetti, M., Mantini, D., Logothetis, N. K., and Deco, G. (2016). Can sliding-window correlations reveal dynamic functional connectivity in resting-state fMRI? *NeuroImage*, 127:242–256.
- Hoey, J. (2012). The two-way likelihood ratio (G) test and comparison to two-way chi squared test. *arXiv:1206.4881*.
- Honey, C. J., Sporns, O., Cammoun, L., Gigandet, X., Thiran, J. P., Meuli, R., and Hagmann, P. (2009). Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(6):2035.
- Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Allen, E. A., Bandettini, P. A., Calhoun, V. D., Corbetta, M., Della Penna, S., Duyn, J. H., Glover, G. H., Gonzalez-Castillo, J., Handwerker, D. A., Keilholz, S., Kiviniemi, V., Leopold, D. A., de Pasquale, F., Sporns, O., Walter, M., and Chang, C. (2013). Dynamic functional connectivity: Promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*, 80:360–378.
- Iturria-Medina, Y., Sotero, R. C., Canales-Rodríguez, E. J., Alemán-Gómez, Y., and Melie-García, L. (2008). Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MRI and Graph Theory. *NeuroImage*, 40(3):1064–1076.
- Johnston, J. M., Vaishnavi, S. N., Smyth, M. D., Zhang, D., He, B. J., Zempel, J. M., Shimony, J. S., Snyder, A. Z., and Raichle, M. E. (2008). Loss of resting

- interhemispheric functional connectivity after complete section of the corpus callosum. *J Neurosci*, 28(25):6453–8.
- Joyce, J. M. (2011). Kullback-Leibler divergence. In *International Encyclopedia of Statistical Science*, pages 720–722. Springer.
- Khanna, A., Pascual-Leone, A., Michel, C. M., and Farzan, F. (2015). Microstates in resting-state EEG: Current status and future directions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 49:105–113.
- Kindler, J., Hubl, D., Strik, W. K., Dierks, T., and Koenig, T. (2011). Resting-state EEG in schizophrenia: Auditory verbal hallucinations are related to shortening of specific microstates. *Clinical Neurophysiology*, 122(6):1179–1182.
- Kiviniemi, V., Kantola, J.-H., Jauhiainen, J., Hyvärinen, A., and Tervonen, O. (2003). Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. *NeuroImage*, 19(2):253–260.
- Klein, A. and Tourville, J. (2012). 101 labeled brain images and a consistent human cortical labeling protocol. *Frontiers in Neuroscience*, 6(171).
- Koch, M. A., Norris, D. G., and Hund-Georgiadis, M. (2002). An investigation of functional and anatomical connectivity using Magnetic Resonance Imaging. *Neuroimage*, 16(1):241–50.
- Kumar, K., Desrosiers, C., Siddiqi, K., Colliot, O., and Toews, M. (2017). Fiberprint: A subject fingerprint based on sparse code pooling for white matter fiber analysis. *NeuroImage*, 158:242–259.
- Lawrence, S. (2011). Crc encyclopedia of mathematics (3rd edition). *Reference Reviews*, 25(1):42–42.
- Le Bihan, D. (2003). Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(6):469–480.
- Lee, J.-H., Lee, T.-W., Jolesz, F. A., and Yoo, S.-S. (2008). Independent vector analysis (IVA): Multivariate approach for fMRI group study. *NeuroImage*, 40(1):86–109.
- Lehmann, D., Ozaki, H., and Pal, I. (1987). EEG alpha map series: brain microstates by space-oriented adaptive segmentation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 67(3):271–288.
- Leonardi, N., Richiardi, J., Gschwind, M., Simioni, S., Annoni, J.-M., Schluerp, M., Vuilleumier, P., and Van De Ville, D. (2013a). Principal components of functional connectivity: A new approach to study dynamic brain connectivity during rest. *NeuroImage*, 83:937–950.
- Leonardi, N., Richiardi, J., Gschwind, M., Simioni, S., Annoni, J.-M., Schluerp, M., Vuilleumier, P., and Van De Ville, D. (2013b). Principal components of functional connectivity: A new approach to study dynamic brain connectivity during rest. *NeuroImage*, 83:937–950.

- Leonardi, N., Shirer, W. R., Greicius, M. D., and Van De Ville, D. (2014). Disentangling dynamic networks: Separated and joint expressions of functional connectivity patterns in time. *Human Brain Mapping*, 35(12):5984–5995.
- Li, Q., Becker, B., Jiang, X., Zhao, Z., Zhang, Q., Yao, S., and Kendrick, K. M. (2019a). Decreased interhemispheric functional connectivity rather than corpus callosum volume as a potential biomarker for autism spectrum disorder. *Cortex*, 119:258–266.
- Li, S.-J., Li, Z., Wu, G., Zhang, M.-J., Franczak, M., and Antuono, P. G. (2002). Alzheimer Disease: Evaluation of a Functional MR Imaging Index as a Marker. *Radiology*, 225(1):253–259.
- Li, X.-B., Wang, L.-B., Xiong, Y.-B., Bo, Q.-J., He, F., Li, F., Hou, W.-P., Wen, Y.-J., Wang, X.-Q., Yang, N.-B., Mao, Z., Dong, Q.-H., Zhang, F.-F., Yang, R., Wang, D., Xiang, Y.-T., Zhu, Y.-Y., Tang, Y.-L., Yang, Z., and Wang, C.-Y. (2019b). Altered resting-state Functional Connectivity of the insula in individuals with clinical high-risk and patients with first-episode Schizophrenia. *Psychiatry Research*, 282:112608.
- Lin, P., Yang, Y., Gao, J., De Pisapia, N., Ge, S., Wang, X., Zuo, C. S., Jonathan Levitt, J., and Niu, C. (2017). Dynamic default mode network across different brain states. *Scientific Reports*, 7(1):46088.
- Linke, A. C., Kinnear, M. K., Kohli, J. S., Fong, C. H., Lincoln, A. J., Carper, R. A., and Müller, R.-A. (2020). Impaired motor skills and atypical Functional Connectivity of the sensorimotor system in 40- to 65-year-old adults with Autism Spectrum disorders. *Neurobiology of Aging*, 85:104–112.
- Liégeois, R., Jingwei, L., Kong, R., Orban, C., Van De Ville, D., Ge, T., Sabuncu, M., and Yeo, B. T. (2019). Resting brain dynamics at different timescales capture distinct aspects of human behavior. *Nature Communications*, 10:2317–2317.
- Lu, J., Liu, H., Zhang, M., Wang, D., Cao, Y., Ma, Q., Rong, D., Wang, X., Buckner, R. L., and Li, K. (2011). Focal pontine lesions provide evidence that intrinsic functional connectivity reflects polysynaptic anatomical pathways. *J Neurosci*, 31(42):15065–71.
- Lumaca, M., Kleber, B., Brattico, E., Vuust, P., and Baggio, G. (2019). Functional connectivity in human auditory networks and the origins of variation in the transmission of musical systems. *eLife*, 8:e48710.
- Lurie, D. J., Kessler, D. A., Bassett, D. S., Betzel, R. F., Breakspear, M., Kheilholz, S., Kucyi, A., Liégeois, R., Lindquist, M. A., McIntosh, A. R., Poldrack, R. A., Shine, J. M., Thompson, W. H., Bielczyk, N. Z., Douw, L., Kraft, D., Miller, R. L., Muthuraman, M., Pasquini, L., Razi, A., Vidaurre, D., Xie, H., and Calhoun, V. D. (2020). Questions and controversies in the study of time-varying functional connectivity in resting fMRI. *Network Neuroscience*, 4:30 – 69.

- Ma, Z. and Zhang, N. (2021). *Chapter 22 - Brain-wide connectivity architecture: developmental aspects*, pages 247–257. Academic Press.
- Malagurski, B., Deschwanden, P. F., Jäncke, L., and Mérillat, S. (2022). Longitudinal functional connectivity patterns of the default mode network in healthy older adults. *NeuroImage*, 259:119414.
- Mann, H. B. and Whitney, D. R. (1947). On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of Mathematical Statistics*, 18(1):50–60.
- Marshall, T. R., Bergmann, T. O., and Jensen, O. (2015). Frontoparietal structural connectivity mediates the top-down control of neuronal synchronization associated with selective attention. *PLoS biology*, 13(10):e1002272–e1002272.
- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houdé, O., Crivello, F., Marc, J., Petit, L., and Tzourio-Mazoyer, N. (2001). Cortical networks for working memory and executive function sustain the conscious resting state in man. *Brain research bulletin*, 54:287–98.
- Miller, R. L., Yaesoubi, M., Turner, J. A., Mathalon, D., Preda, A., Pearlson, G., Adali, T., and Calhoun, V. D. (2016). Higher Dimensional Meta-State Analysis Reveals Reduced Resting fMRI Connectivity Dynamism in Schizophrenia Patients. *PLOS ONE*, 11(3):e0149849.
- Miloserdov, K., Schmidt-Samoa, C., Williams, K., Weinrich, C. A., Kagan, I., Bürk, K., Trenkwalder, C., Bähr, M., and Wilke, M. (2020). Aberrant functional connectivity of resting state networks related to misperceptions and intra-individual variability in Parkinson’s disease. *NeuroImage: Clinical*, 25:102076.
- Moezzi, B., Pratti, L. M., Hordacre, B., Graetz, L., Berryman, C., Lavrencic, L. M., Ridding, M. C., Keage, H. A. D., McDonnell, M. D., and Goldsworthy, M. R. (2019). Characterization of Young and Old Adult Brains: An EEG Functional Connectivity Analysis. *Neuroscience*, 422:230–239.
- Mori, S., Wakana, S., van Zijl, P., and Nagae-Poetscher, L. (2005). *MRI Atlas of Human White Matter*. Elsevier Science.
- Olier, I., Trujillo-Barreto, N. J., and El-Deredy, W. (2013). A switching multi-scale dynamical network model of EEG/MEG. *NeuroImage*, 83:262–287.
- O’Neill, G. C., Tewarie, P., Vidaurre, D., Liuzzi, L., Woolrich, M. W., and Brookes, M. J. (2018). Dynamics of large-scale electrophysiological networks: A technical review. *NeuroImage*, 180:559–576.
- O’Neill, G. C., Tewarie, P. K., Colclough, G. L., Gascoyne, L. E., Hunt, B. A. E., Morris, P. G., Woolrich, M. W., and Brookes, M. J. (2017). Measurement of dynamic task related functional networks using MEG. *NeuroImage*, 146:667–678.
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., and Lehmann, D. (1995). Segmentation

- of brain electrical activity into microstates: Model estimation and validation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 42(7):658–665.
- Penny, W. and Roberts, S. (2002). Bayesian multivariate autoregressive models with structured priors. *IEE Proceedings-Vision, Image and Signal Processing*, 149:33–41.
- Penny, W. D., Trujillo-Barreto, N. J., and Friston, K. J. (2005). Bayesian fMRI time series analysis with spatial priors. *NeuroImage*, 24(2):350–362.
- Potvin-Desrochers, A., Mitchell, T., Gisiger, T., and Paquette, C. (2019). Changes in Resting-State Functional Connectivity Related to Freezing of Gait in Parkinson’s Disease. *Neuroscience*, 418:311–317.
- Preti, M. G., Bolton, T. A. W., and Van De Ville, D. (2017). The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives. *NeuroImage*, 160:41–54.
- Qi, T., Schaadt, G., Cafiero, R., Brauer, J., Skeide, M. A., and Friederici, A. D. (2019). The emergence of long-range language network structural covariance and language abilities. *NeuroImage*, 191:36–48.
- Raichle, M. E. and Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea. *NeuroImage*, 37(4):1083–1090.
- Ranasinghe, K. G., Hinkley, L. B., Beagle, A. J., Mizuiri, D., Dowling, A. F., Honma, S. M., Finucane, M. M., Scherling, C., Miller, B. L., Nagarajan, S. S., and Vossel, K. A. (2014). Regional functional connectivity predicts distinct cognitive impairments in Alzheimer’s disease spectrum. *NeuroImage: Clinical*, 5:385–395.
- Ritter, P., Jirsa, V., McIntosh, A. R., and Breakspear, M. (2015). Editorial: State-dependent brain computation. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 9.
- Roberts, J. A., Boonstra, T. W., and Breakspear, M. (2015). The heavy tail of the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 31:164–172.
- Rosazza, C. and Minati, L. (2011). Resting-state brain networks: Literature review and Clinical applications. *Neurological Sciences*, 32(5):773–785.
- Rostami, S., Borjali, A., Eskandari, H., Rostami, R., Scalabrini, A., and Northoff, G. (2022). Slow and powerless thought dynamic relates to brooding in unipolar and bipolar depression. *Psychopathology*, 55(5):258–272.
- Samar, K., Kaïs, O., and Nouredine, E. (2011). Using Hidden Markov Models for ECG Characterisation. In Dymarski, P., editor, *Hidden Markov Models*, chapter 7. IntechOpen, Rijeka.
- Saygin, Z. M., Osher, D. E., Koldewyn, K., Reynolds, G., Gabrieli, J. D. E., and Saxe, R. R. (2012). Anatomical connectivity patterns predict face selectivity in the fusiform gyrus. *Nature Neuroscience*, 15(2):321–327.

- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., and Greicius, M. D. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *Journal of Neuroscience*, 27(9):2349–2356.
- Shen, K.-k., Welton, T., Lyon, M., McCorkindale, A. N., Sutherland, G. T., Burnham, S., Fripp, J., Martins, R., and Grieve, S. M. (2020). Structural core of the executive control network: A high angular resolution diffusion mri study. *Human Brain Mapping*, 41(5):1226–1236.
- Shen, W., Tu, Y., Gollub, R. L., Ortiz, A., Napadow, V., Yu, S., Wilson, G., Park, J., Lang, C., Jung, M., Gerber, J., Mawla, I., Chan, S.-T., Wasan, A. D., Edwards, R. R., Kaptchuk, T., Li, S., Rosen, B., and Kong, J. (2019). Visual network alterations in brain functional connectivity in chronic low back pain: A resting state functional connectivity and machine learning study. *NeuroImage: Clinical*, 22:101775.
- Smith, R. E., Tournier, J.-D., Calamante, F., and Connelly, A. (2012). Anatomically-constrained tractography: Improved diffusion mri streamlines tractography through effective use of anatomical information. *NeuroImage*, 62(3):1924–1938.
- Smith, R. E., Tournier, J. D., Calamante, F., and Connelly, A. (2013). SIFT: Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms. *NeuroImage*, 67:298–312.
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R., and Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain’s functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(31):13040–13045.
- Sotero, R. C., Bortel, A., Martínez-Cancino, R., Neupane, S., O’Connor, P., Carbonell, F., and Shmuel, A. (2010). Anatomically-constrained effective connectivity among layers in a cortical column modeled and estimated from local field potentials. *Journal of Integrative Neuroscience*, 9 4:355–79.
- Sotiropoulos, S. N., Moeller, S., Jbabdi, S., Xu, J., Andersson, J. L., Auerbach, E. J., Yacoub, E., Feinberg, D., Setsompop, K., Wald, L. L., Behrens, T. E., Ugurbil, K., and Lenglet, C. (2013). Effects of image reconstruction on fiber orientation mapping from multichannel diffusion mri: reducing the noise floor using sense. *Magn Reson Med*, 70(6):1682–9.
- Sotiropoulos, S. N. and Zalesky, A. (2019). Building connectomes using diffusion MRI: why, how and but. *NMR in Biomedicine*, 32(4):e3752.
- Sousa, S. S., Sampaio, A., Marques, P., López-Caneda, E., Gonçalves, O. F., and Crego, A. (2019). Functional and structural connectivity of the executive control network in college binge drinkers. *Addictive Behaviors*, 99:106009.

- Stevens, W. D., Buckner, R. L., and Schacter, D. L. (2010). Correlated Low-Frequency BOLD Fluctuations in the Resting Human Brain Are Modulated by Recent Experience in Category-Preferential Visual Regions. *Cerebral Cortex*, 20(8):1997–2006.
- Tournier, J. D., Calamante, F., and Connelly, A. (2007). Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*, 35(4):1459–1472.
- Trujillo-Barreto, N. J., Araya, D., and El-Deredy, W. (2019). The discrete logic of the Brain - Explicit modelling of Brain State durations in EEG and MEG. *bioRxiv*, page 635300.
- Urakami, Y. (2015). *Default Mode Network (DMN): Structural connectivity, impairments and role of daily activities*, pages 77–96. Nova Science Publishers.
- Van De Ville, D., Britz, J., and Michel, C. (2010). EEG microstate sequences in healthy humans at rest reveal scale-free dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107:18179–84.
- Van Den Heuvel, M., Mandl, R., and Hulshoff Pol, H. (2008). Normalized Cut Group Clustering of Resting-State fMRI Data. *PLoS ONE*, 3(4):e2001.
- Vidaurre, D., Abeyesuriya, R., Becker, R., Quinn, A. J., Alfaro-Almagro, F., Smith, S. M., and Woolrich, M. W. (2018). Discovering dynamic brain networks from big data in rest and task. *NeuroImage*, 180:646–656.
- Vidaurre, D., Quinn, A. J., Baker, A. P., Dupret, D., Tejero-Cantero, A., and Woolrich, M. W. (2016). Spectrally resolved fast transient brain states in electrophysiological data. *NeuroImage*, 126:81–95.
- Vidaurre, D., Smith, S. M., and Woolrich, M. W. (2017). Brain network dynamics are hierarchically organized in time. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(48):12827.
- von Wegner, F., Tagliazucchi, E., and Laufs, H. (2017). Information-theoretical analysis of resting state EEG microstate sequences - non-Markovianity, non-stationarity and periodicities. *NeuroImage*, 158:99–111.
- Wang, J., Jiang, Y., Tang, Y., Xia, M., Curtin, A., Li, J., Sheng, J., Zhang, T., Li, C., Hui, L., Zhu, H., Biswal, B. B., Jia, Q., Luo, C., and Wang, J. (2020). Altered functional connectivity of the thalamus induced by modified electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Schizophrenia Research*.
- Woolrich, M. W., Baker, A., Luckhoo, H., Mohseni, H., Barnes, G., Brookes, M., and Rezek, I. (2013). Dynamic state allocation for MEG source reconstruction. *NeuroImage*, 77:77–92.
- Yaesoubi, M., Allen, E. A., Miller, R. L., and Calhoun, V. D. (2015a). Dynamic coherence analysis of resting fMRI data to jointly capture state-based phase, frequency, and time-domain information. *NeuroImage*, 120:133–142.

- Yaesoubi, M., Miller, R. L., and Calhoun, V. D. (2015b). Mutually temporally independent connectivity patterns: A new framework to study the dynamics of brain connectivity at rest with application to explain group difference based on gender. *NeuroImage*, 107:85–94.
- Yeh, C.-H., Smith, R. E., Dhollander, T., Calamante, F., and Connelly, A. (2019). Connectomes from streamlines tractography: Assigning streamlines to brain parcellations is not trivial but highly consequential. *NeuroImage*, 199:160–171.
- Ying, X. (2019). An Overview of Overfitting and its Solutions. *Journal of Physics: Conference Series*, 1168:022022.
- Yu, S.-Z. (2010). Hidden semi-Markov models. *Artificial Intelligence*, 174(2):215–243.
- Zhang, G., Li, Y., and Zhang, J. (2019). Tracking the dynamic functional network interactions during goal-directed auditory tasks by brain state clustering. *Frontiers in Neuroscience*, 13(1220).
- Zoltowski, D. M., Bernat, E. M., and Aviyente, S. (2014). A graph theoretic approach to dynamic functional connectivity tracking and network state identification. In *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pages 6004–6007.
- Zonneveld, H. I., Pruim, R. H. R., Bos, D., Vrooman, H. A., Muetzel, R. L., Hofman, A., Rombouts, S. A. R. B., van der Lugt, A., Niessen, W. J., Ikram, M. A., and Vernooij, M. W. (2019). Patterns of functional connectivity in an aging population: The Rotterdam Study. *NeuroImage*, 189:432–444.
- Zwir, I., Arnedo, J., Mesa, A., del Val, C., de Erausquin, G. A., and Cloninger, C. R. (2023). Temperament & character account for brain functional connectivity at rest: A diathesis-stress model of functional dysregulation in psychosis. *Molecular Psychiatry*.

Acrónimos

ADNI Iniciativa de Neuroimagen de la enfermedad de Alzheimer, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 4

AIF Función de Auto-información, Autoinformation Function. 14, 16

BOLD Dependiente del nivel de oxígeno en sangre, Blood-oxygen-level dependent. 6

BS Estados Cerebrales, Brain States. 3, 4, 9, 11–15, 21, 34, 46, 60

DMN Red de Modo por Defecto o Basal, Default Model Network. 8, 9, 45

dMRI Imágenes de Resonancia Magnética de Difusión, Diffusion Magnetic Resonance Imaging. 5, 6, 19, 21, 46, 83

EEG Electro-encefalografía, Electro-encephalographic. 4, 7, 10, 13, 14, 26, 47

fMRI Imágenes de Resonancia Magnética Funcional, Functional Magnetic Resonance Imaging. 4–6, 10, 13, 47

HCP Proyecto del Conectoma Humano, Human Connectome Project. 4

HMM Modelo Oculto de Markov, Hidden Markov Model. 4, 13–16, 34

HsMM Modelo Oculto de semi-Markov, Hidden semi-Markov Model. 4, 15, 16, 21, 23, 34, 46, 60, 83

ICA Análisis de Componentes Independientes, Independent Component Analysis. 12

IVA Análisis de Vectores Independientes, Independent Vector Analysis. 12

-
- JHU** Atlas Universidad Johns Hopkins, Johns Hopkins University atlas. 19
- KL** Divergencia Kullback-Leibler, Kullback–Leibler divergence. 33
- MAR** Auto-regresivo Multivariable, Autoregressive Model. 4, 13, 17, 21, 25, 29, 32–35, 46, 60, 83
- MEG** Magneto-encefalografía, Magneto-encephalogram. 5, 10, 13, 14, 26, 47
- MSS** Matriz de similitud, Similarity Matrix. 33
- PCA** Análisis de Componentes Principales, Principal Component Analysis. 12, 13
- PDF** Función de Densidad de Probabilidad, Probability Density Function. 5
- ROIs** Regiones de Interés, Region of Interest. 9–11, 20, 27–29, 32, 34
- RSN** Redes en Estado de Reposo, Resting State Networks. 3, 7–9, 60
- sMRI** Imágenes de Resonancia Magnética Estructural, Structural Magnetic Resonance Imaging. 5
- WM** Materia Blanca, White Matter. 6, 18