

Departamento de
Biofísica.

Facultad de Ciencias,
UdelaR.

Director,
Dr. Juan Valle-Lisboa

Estudiante,
Laura Alethia de la Fuente



Aplicación de herramientas de aprendizaje de máquinas y redes complejas al análisis de las imágenes de reposo en imagenología funcional del cerebro



[RESUMEN:]

El presente trabajo consta de 2 partes. Los primeros 4 capítulos constituyen una revisión teórica de las estrategias para la comprensión del cerebro y sus funciones mediante estudios globales. El primer capítulo abarca las perspectivas clásicas y su desarrollo hasta la actualidad. Seguidamente introducimos los conceptos teóricos básicos imprescindibles a fin de comprender las potencialidades y aportes desde las técnicas de neuroimágenes actuales. Puntualmente, resonancia magnética funcional (fMRI) y la señal BOLD (Blood Oxygen Level Dependent). En el capítulo 3 introducimos las estrategias más habitualmente utilizadas para analizar datos de fMRI, especialmente utilizados en análisis de rs-fMRI (resting state fMRI). El capítulo 4 engloba los más destacables resultados en los últimos años desde técnicas de neuroimágenes funcionales. Estos resultados abren puertas a novedosas interpretaciones respecto a los mecanismos globales del funcionamiento del cerebro. Seguidamente se expone nuestro trabajo experimental. El mismo incluye un análisis comparativo desde las diferentes técnicas, de datos de resonancia magnética funcional de sujetos sanos en estado de reposo.

[GRACIAS!]

Yo, desde muy chica, siempre quise ser científica. Y no sólo eso, tenía tanta seguridad de mi deseo que creía que debía ser evidente para todos, me conocieran bien o no. Como si mi vocación por investigar y descubrir fuera transparente.

De algún modo -que ignoro -fui llegando a esa certeza sobre lo que quería ser cuando fuera grande y, en ese hallazgo, en ese encuentro conmigo misma, participó un montón de gente de la cual hoy, tal vez, no retenga otra cosa que huellas en la estima, en la inteligencia, en la piel de la persona que soy.

Este trabajo se lo dedico a mi familia y a mis amigos, que han sabido estar a mi lado incluso cuando yo era mi enemiga más persistente. Que han creído en mí, cuando yo no creía. Que han confiado en mí, cuando yo no confiaba. Ya dijo Sancho Panza que la mayor proeza del Quijote, fue volver, pese a tanta derrota, vencedor de sí mismo.

A mis compañeros de estudio, del centro de estudiantes, y de la vida.

A mis amigos del alma, gracias por tanto y siempre.

A Juan, por lo que me enseñó y por lo que me dejó aprender.

A mis docentes de todos los tiempos. Esos que con amor buscan compartir algo hermoso.

En cada uno de ustedes está la felicidad de seguir creciendo y aprendiendo.

Gracias!

Hoy termino mi “adolescencia científica”, y el camino apenas empieza.

Las más interesantes preguntas tal vez aún no las hemos hecho.

Todo lo que queda por hacer vale la pena, mientras continúe siendo un desafío.

Por esto gracias a los docentes, compañeros y amigos, que van a seguir enseñándome.

Gracias a Dante por los datos y sugerencias. A Enzo y Ariel por su ayuda.

[ÍNDICE:]

1. Aproximaciones teóricas y experimentales al estudio del cerebro.....	4
1.1. Introducción general.....	4
1.2. Enfoques clásicos: Modelado y puntos de inserción de fundamentos biológicos.....	5
1.2.1. Por un lado la mente, por otro el cerebro.....	6
1.2.2. Unidades de la red cerebral, neuronas.....	7
1.2.3. Parcelando el problema del cerebro: Un modelo de red, una función.....	8
1.2.4. Unificando el cerebro exacto y el humano: Neurociencias cognitivas.....	10
1.3. La actividad en reposo como una ventana a las potencialidades del cerebro.....	12
1.4. Los sistemas complejos y las redes complejas.....	14
1.4.1. Teoría de grafos aleatorios, modelo de Erdős–Rényi (E-R).....	14
1.4.2. Redes de mundos pequeños, modelo de Watts-Strogatz (W-S).....	17
1.4.3. Redes libres de escala, modelo de Barabási-Albert (B-A).....	19
1.5. El cerebro como un sistema complejo.....	20
2. Resonancia Magnética Funcional.....	22
2.1. Introducción.....	22
2.2. Principios físicos de Resonancia Magnética.....	22
2.3. Generación de las imágenes.....	24
2.4. Principios biológicos e imágenes funcionales, la señal BOLD.....	27
2.5. Adquisición de datos experimentales.....	31
2.6. Preprocesado de imágenes de fMRI.....	31
3. Herramientas para el estudio de la organización macroscópica del cerebro.....	34
3.1. Introducción.....	34
3.2. Modelado del cerebro utilizando redes complejas: Las herramientas.	34
3.2.1. Construcción de redes por correlación lineal.....	35
3.2.2. Análisis de componentes independientes (ICA) y probabilísticamente independientes (PICA).....	36
3.3. Parámetros de clasificación de redes.....	37
3.4. Modelos estadísticos sobre redes complejas.....	38
3.5. Análisis de comunidades y modularidad.....	41
4. Organización macroscópica del cerebro, de los datos a los modelos.....	43
4.1. Introducción	43
4.2 Modelado del cerebro utilizando redes complejas: Los datos.....	44
4.3. Conectividad estructural.....	44
4.4. Conectividad funcional.....	46
4.4.1. Métodos clásicos para evaluar conectividad funcional.....	47
4.4.1.1. Conectividad funcional basada en particiones anatómicas.....	47
4.4.1.2. Conectividad funcional basada en voxels.....	51
4.4.2. Metodologías alternativas para evaluar conectividad.....	52
4.4.2.1. Conectividad funcional basada semillas (ROIs).....	53
4.4.2.2. Redes de Reposo (RSNs).....	54
4.4.2.3. Análisis de activación por gatillado, r-Beta.....	57
4.4.2.4. Estudio de conectividad funcional por la caracterización de un proceso dinámico: Avalanchas.....	59
4.4.3. Modelos biológicos como una ventana a la interpretación.....	61
4.5. Modelos y representaciones de la actividad cerebral.....	64
4.5.1. Adaptación de modelos: Redes neuronales.....	65
4.5.2. Inferencia desde datos: Hipótesis de criticalidad.....	65
4.6. Discusión y conclusiones generales de la bibliografía consultada.....	68

5. Objetivos y desarrollo experimental.....	70
5.1. Objetivos generales.....	70
5.1.1. Objetivos específicos.....	70
5.2. Métodos y resultados.....	71
5.2.1. Descripción de los datos de fMRI en reposo.....	72
5.2.2. Preprocesado.....	73
5.2.2.1. Corrección temporal.....	73
5.2.2.1.1. <i>Tiempos de rodaja</i>	73
5.2.2.1.2. <i>Filtrado temporal</i>	74
5.2.2.2. Corrección espacial.....	74
5.2.2.2.1. <i>Realineamiento de movimientos de cabeza</i>	75
5.2.2.2.2. <i>Corregistrado de imagen anatómica y funcional</i>	77
5.2.2.2.3. <i>Segmentación de imágenes estructurales</i>	77
5.2.2.2.4. <i>Suavizado espacial</i>	78
5.2.2.2.5. <i>Normalización de imágenes</i>	78
5.2.2.3. Filtrado por regresión de componentes espurias.....	80
5.2.3. Construcción y parámetros de las redes.....	80
5.2.4. Comunidades.....	84
5.2.5. Caracterización de avalanchas.....	91
6. Discusión y conclusiones.....	96
6.1. Datos y preprocesado.....	96
6.2. Parámetros de redes complejas.....	96
6.3. Comunidades.....	99
6.4. Análisis alternativo.....	101
7. Bibliografía.....	104

1- Aproximaciones teóricas y experimentales al estudio del cerebro

1.1. Introducción general.

Comprender el funcionamiento del pensar y obrar humano es uno de los grandes desafíos del saber, y puede rastrearse hasta Sócrates, Platón o Aristóteles, al interesarse en la memoria, el aprendizaje y los sueños. La utilización de análisis simbólico (lógico) es aún una estrategia usada para comprender procesos cognitivos. En principio parece curioso que tomase tantos siglos enfocar el estudio de los procesos cognitivos al estudio del cerebro.

El cerebro es un órgano sumamente complejo. Actualmente sabemos que está compuesto por tantas neuronas como estrellas en la vía láctea, unas 10^{11} . Además cada una de ellas presenta en el orden de 10^4 sinapsis¹. Las sinapsis pueden ser clasificadas como eléctricas, químicas, inhibitorias, excitatorias, moduladoras, etc. Además, las células nerviosas presentan miles de receptores, moduladores, y canales iónicos, diferentes. Como resultado las células nerviosas típicas presentan respuestas no lineales a sus entradas. Todo lo anterior sin entrar en lo que podrían ser varios capítulos, referidos a aspectos no menores de la organización cerebral, como la formación, estabilización y mantención de las conexiones funcionales, el papel de las glías, y su moldeado evolutivo, etc.

Si bien los patrones de conectividad son complejos, el SN (Sistema Nervioso) presenta ciertas regularidades que permiten abstraernos a otros niveles de análisis. Por ejemplo, el procesamiento de la información como un proceso secuencial, paralelo y jerárquico¹. Puede vérselo como una compleja organización de redes locales, compartimentadas en áreas con diferentes funciones. Estas áreas han sido claramente definidas para todos los sistemas sensoriales y motores primarios, y de forma menos precisas para otros aspectos del procesamiento cognitivo de la información. Estos hallazgos son consistentes con la complejización de los campos receptivos de las células nerviosas en áreas evolutivamente más recientes de la corteza¹⁻³. Lo que cabe destacar de este tipo de procesamiento, es que para comprender el funcionamiento global del cerebro, probablemente no sea necesario adoptar posturas reduccionistas. En este sentido, la resolución espacial de los experimentos de neuroimagen ($\sim 1 \text{ mm}^3$ en anatómicas, $\sim 5 \text{ mm}^3$ en funcionales suavizadas)⁴ permite analizar las interacciones a un nivel macroscópico.

Los enfoques teóricos y las simulaciones computacionales, así como los enfoques experimentales, junto a los avances paralelos y al día de hoy convergentes desde los estudios de neuroimágenes, han potenciado un impactante desarrollo del conocimiento del cerebro, pero que se basa fundamentalmente en el extenso conocimiento teórico previo. Cabe destacar que haremos hincapié en que los modelos, que clásicamente se han basado en supuestos teóricos para extrapolar las cualidades de las unidades funcionales del SN, y que hoy cuentan con datos provenientes de técnicas novedosas que permiten estudiar niveles de organización superiores con los que contrastarse y con los que deben ser consistentes, como datos de fMRI, EEG, etc. Retomaremos estas ideas en el capítulo 4, donde entraremos en una sección avocada al acoplamiento entre las inferencias de estos modelos y los datos experimentales de resonancia. Paulatinamente introduciremos como estos modelos se enfrentan a los datos y que importantes conclusiones pueden extraerse.

Integrar al cerebro como un todo es tal vez los mayores desafíos actuales de las neurociencias cognitivas. En este sentido se han desarrollado varios modelos, algunos apelan al procesamiento jerárquico de la información en el SN, abstrayendo posibles estrategias de funcionamiento de regiones más amplias del cerebro. Otros buscan explicar cómo las interacciones funcionales entre diferentes áreas del cerebro dan como resultado un comportamiento colectivo emergente, que podría dar cuenta de nuestras experiencias cognitivas. Estos trabajos serán comentados a lo largo de esta monografía.

1.2. Enfoques clásicos: Modelado y puntos de inserción de los fundamentos biológicos

Todo lo que sabemos del mundo, todas las construcciones de la mente, dependen de nuestras percepciones. Todo lo que podemos hacer al mundo, a fin de cuentas, pasa necesariamente por un acto motor⁵. Nada menos que toda la parte intermedia a nuestras percepciones y nuestras acciones representan las funciones del cerebro. No es sorprendente que el comprender el funcionamiento del cerebro, utilizando nuestro propio cerebro para ello, sea uno de los más intrigantes y difíciles problemas de la ciencia.

El estudio del cerebro y sus funciones ha sido clásicamente un problema tan inabarcable que se ha desarrollado en paralelo desde perspectivas puramente teóricas y perspectivas experimentales. El desarrollo del modelado determinó un quiebre en como comprendemos la cognición humana, dejó para siempre de estar acotada a un análisis conceptual de las ciencias humanas. El disponer de modelos teóricos de redes complejas, modelos de redes neuronales y datos biológicos de funcionamiento no solo puede, sino que debe ser el punto referencial al enfrentarnos a los datos, por ejemplo de fMRI.

1.2.1. Por un lado la mente, por otro el cerebro.

Modelos simbólicos y computacionales han sido determinantes para el surgimiento de las neurociencias cognitivas. Desde el desarrollo teórico, Marr distingue tres niveles de análisis del procesamiento de la información⁶: 1) Teórico-computacional (simbólicos); 2) Algorítmico-representativo; 3) de implementación en hardware (conexionistas).

El nivel teórico computacional refiere al diseño abstracto y precisamente definido de cómo una estructura de datos puede mapearse sobre otra como procesos lógicos, simbólicos, los que realiza un procesador. Aunque a Descartes podría conformarle^{7,8}. El segundo nivel refiere a la representación de entradas y salidas de un algoritmo, comparable a la programación de un algoritmo utilizado para realizar la transformación. El tercer nivel refiere a cómo deben darse la implementación física que repite los procesos en estudio, las conexiones precisas que debe tener una red que implemente la tarea.

Cualquiera de los niveles de análisis propuestos por Marr pueden relacionarse (en casos específicos), y son de utilidad para comprender el procesamiento de la información perceptual, si bien algunos fenómenos solo pueden ser descritos adecuadamente en alguno de ellos⁶. Esto significa que una explicación correcta (o al menos la más parsimoniosa) de algunas observaciones fisiológicas puede abarcarse específicamente en algunos niveles.

Desde esta perspectiva, la neuroanatomía sería una ciencia del tercer nivel que investiga las realizaciones físicas de los aspectos computacionales. La neurofisiología sería una ciencia relacionada tanto al tercer nivel como al segundo, al explorar las modulaciones dinámicas de las respuestas de las unidades del sistema nervioso frente a diversos factores, permitiendo entender las bases o tipo de representaciones neurales. La psicofísica para Marr está más relacionada con el segundo nivel, pero el poder de resolución de estas técnicas tiene claras limitaciones.

Desde la psicofísica se busca comprender la relación entre las respuestas de los sujetos (en neuropsicofísica, también las neuronales), al realizar tareas perceptuales⁹, motoras y cognitivas¹⁰. Las limitaciones se ven reflejadas en la variedad de algoritmos que pueden ser utilizados para un mismo tipo de tarea (aunque la filosofía sea la misma) que pueden redundar en variaciones significativas de los resultados. Esto podría deberse a que los experimentos psicofísicos fijan solamente la variable experimental, tomándose como una constante el funcionamiento del cerebro de un sujeto. Una presunción bastante arriesgada, dado que no sabemos cómo funciona el cerebro.

Marr introduce una interesante reflexión respecto a las diferencias entre el cerebro y una computadora en particular al argumento usual de que mientras el cerebro actúa en paralelo, las computadoras lo hacen en forma serial, para ejemplificar el aporte metodológico de esta distinción de niveles:

“La respuesta a esto, claramente, es que la distinción entre serial y paralelo es una distinción a nivel algorítmico; y en este nivel esta distinción no es fundamental, cualquier programa en paralelo puede ser

reescrito serialmente (pero no necesariamente a la inversa). Entonces, la distinción no proporciona ninguna base para discutir que el cerebro opere muy diferente que una computadora, sino que la computadora puede no estar programada para computar la misma tarea”⁶

Personalmente, considero que el mayor riesgo del modelado puramente teórico es que se formula una hipótesis parsimoniosa a priori de la forma de los procesos que pueden estar ocurriendo, asumiendo que nuestro razonamiento o algoritmo representa, al menos en parte, la forma de funcionamiento del sistema nervioso. Asumir como verdadero un modelo, al momento de enfrentarnos a los datos, podría limitarnos a encontrar (solo prestar atención, o ver) lo que estamos buscando.

1.2.2. Unidades de la red cerebral, neuronas.

Wilhelm Waldeyer en 1890 propuso que la neurona era la unidad básica funcional del sistema nervioso¹¹. Los modelos de redes neuronales son aproximaciones formales a sistemas constituidos por un conjunto de unidades simples (neuronas) interconectadas, de forma tal de poder computar una función compleja. Estas neuronas son unidades discretas, estructuralmente definidas por una membrana y operan funcionalmente como la unidad de señalización mínima. Además, esta teoría establece que las conexiones entre ellas son discretas y altamente específicas.

Pueden encontrarse muchísimos tipos de células nerviosas excitables capaces de procesar una señal eléctrica entrante y codificar una salida. El flujo de información a través de ellas (Véase figura 1.1, A y B) permite modelarlas computacionalmente como transformadores lineales o no lineales de entradas dentro de una red en la que fluye la información, y representar la información como un código neuronal.

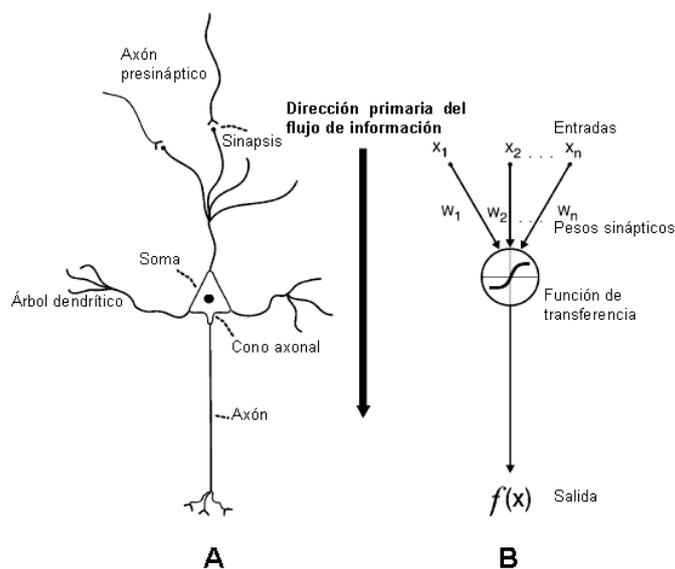


Figura 1.1. Esquema de neurona modelo. Adaptado de¹¹

Warren McCulloch y Walter Pitts en 1943 formularon el primer modelo neural binario no lineal, que en sus formulaciones más simples cualquier unidad puede computar funciones linealmente separables^{12,13}. Estos

modelos tienen vigencia en aplicaciones actuales, pero sobre todo tienen un gran valor histórico, ya que fueron los primeros modelos teóricos que buscaron comprender las propiedades computacionales del sistema nervioso, teniendo en consideración las propiedades de las neuronas. En este modelo la salida de una neurona podía ser un 1 (“prendida”) o un 0 (“apagada”). La salida de una neurona es determinada por las entradas pesadas, tanto excitatorias como inhibitorias. El pasaje de un estado a otro depende de que la suma de estas entradas alcance un valor umbral.

Se asume además que la transmisión de la información es unidireccional. A nivel biológico se describen los procesos neurales que incluyen dendritas y axones. Las modificaciones del potencial suelen ser graduadas en las dendritas y el soma. El cono de la neurona actúa como el integrador, sumando analógicamente estos cambios (como un conversor análogo-digital). En el cono se produce la “toma de decisión” de la neurona. En él la suma de estos potenciales se desencadena un proceso de todo o nada (1 o 0), la generación de un potencial de acción. Estos potenciales de acción se propagan luego por el axón y constituyen la única salida de la neurona. Siendo esta el único mecanismo de transmisión de la información en una red neural. A nivel biológico la realidad es un tanto más complicada.

El origen del procesamiento no lineal de la información en los sistemas biológicos podría tener origen en múltiples etapas de la traducción de la energía de los estímulos a “energía neural” (como modulaciones de potenciales receptoriales), transmisión y procesamiento de la información entrante, en la construcción de las señales de salida del sistema¹⁴, así como en las características propias de funcionamiento del sistema¹⁵.

En la búsqueda de comprender y modelar mejor los procesos biofísicos de las membranas excitables, en los años 50, Alan Hodgkin y Andrew Huxley estudiaron el axón gigante de calamar^{16,17}. Encontraron que las no lineales observados en los sistemas biológicos podrían sustentarse en las propiedades no lineales de sus unidades, las neuronas. Estas presentan canales dependientes de voltaje de su membrana con respuestas no lineales. Modelaron este complejo comportamiento fisiológico mediante ecuaciones diferenciales, regulando las condiciones iniciales y parámetros en base a los datos experimentales, y describieron propiedades de las células excitables que explicaban como de por sí la dinámica de la respuesta de las membranas excitables se apartaba de la linealidad.

1.2.3. Parcelando el problema del cerebro: Un modelo de red, una función.

Los modelos biológicos de redes neuronales son resultado de una simplificación y abstracción de determinadas características o parámetros de las neuronas o redes, según su nivel de aplicación, a fin de explicar aspectos específicos de su comportamiento. Generalmente al aumentar el nivel de abstracción en este tipo de modelos suele difuminarse la relación neurobiológica.

Las redes neurales, tanto los modelos de inspiración computacional como los basados en datos biológicos, han sido utilizadas para estudiar el funcionamiento del cerebro y en el desarrollo de sistemas similares al cerebro. Los modelos de redes neuronales pueden presentar respuestas no lineales a la actividad

de sus unidades, un alto grado de interconexiones, y pueden adaptarse modificando su conectividad por medio de parámetros de aprendizaje¹¹.

En este apartado haremos hincapié en algunas estructuras del SNC (Sistema Nervioso Central) que han sido modeladas. Muchas regiones del SN están organizadas topográficamente, esto es que regiones espacialmente contiguas albergan o representan la actividad de regiones contiguas en el espacio sensorial¹⁴. A modo de ejemplo, pueden mencionarse los mapas retinotópicos en la corteza visual, o la organización de la corteza somatosensorial, donde se encuentran representadas de forma contigua, zonas contiguas de la piel¹. Se ha visto experimentalmente que si bien estos mapas son estables, pueden ser modificados de forma adaptativa, por ejemplo, por desaferenciación¹⁴.

Esta característica de la corteza somatosensorial fue reproducida (entre otros) por un modelo de red neural propuesto por Leif Finkel, Gerald Edelman y John Pearson¹⁸. El modelo estaba compuesto por 1500 unidades con un comportamiento adaptativo. El término adaptativo evoca una propiedad del SN que se ha modelado mediante redes neuronales, la plasticidad. La plasticidad es la capacidad del sistema nervioso de modificar sus conexiones funcionales. Los procesos de plasticidad, de una forma muy similar a como se dan durante el desarrollo¹⁹ pueden ser desencadenados en el adulto por múltiples factores²⁰. En este modelo de la corteza somatosensorial, la estimulación repetitiva de un estímulo en “un dedo”, aumentaba el espacio de la red capaz de responder a “el dedo estimulado”, cubriendo las regiones que anteriormente correspondían a los estímulos de los otros dedos.

El mecanismo que emula la plasticidad y por el cual los modelos neurales consiguen estas modificaciones adaptativas, está basada en la regla clásica de aprendizaje Hebbiano, formulada por Donald Hebb en 1949¹¹. Esta regla se basa en que el peso sináptico de una conexión puede modificarse en función de la actividad concertada (correlativa o coincidente) de la neurona pre y postsináptica. Computacionalmente, aplicar esta regla potencia las actividades neurales correlacionadas, y disminuye las actividades no correlacionadas. En términos matemáticos la formulación más simple es:

$$\Delta w_{ij} = \eta \cdot o_i \cdot o_j$$

Donde Δw_{ij} es el cambio en el peso sináptico, η es la tasa de aprendizaje, o_i y o_j son las salidas (o las tasas de disparo) de las neuronas pre y postsinápticas¹¹. Recordemos que el peso sináptico representa la efectividad de una sinapsis sobre una neurona. La estrategia básica de aprendizaje Hebbiano, y diferentes variaciones de ella, han sido utilizadas en múltiples modelos neurales con base biológica como un mecanismo posible para construir conexiones altamente específicas, dependientes de la actividad¹¹.

1.2.4. Unificando el cerebro exacto y el humano: Neurociencias cognitivas

La expresión ciencias cognitivas surgió en la década de los 50'. Por más detalles del desarrollo histórico puede consultarse Historia de la revolución cognitiva, de Howard Gardner²¹. Actualmente se define bajo el título de neurociencias cognitivas a los programas que estudian los procesos cerebrales que posibilitan las operaciones cognitivas. La participación científica dentro del área es tanto inter como multidisciplinaria, encontrándose aportes desde las ciencias humanas y exactas.

En cuanto a las estrategias experimentales en neurociencia cognitiva, tanto desde patologías como en sujetos no afectados, pueden contarse enfoques desde la psicofísica, la psicología cognitiva, genética, farmacología, electroencefalografía, neuroimágenes, etc.

Desde los aspectos teóricos las neurociencias cognitivas surgen en parte como contrapunto a los modelos simbólicos, aproximándose a los modelos conexionistas o de representación y mapeo neural para explicar el funcionamiento del cerebro. Las posturas conexionistas tuvieron como pioneros a James McClelland, que junto con David Rumelhart en 1986²² publicaron un trabajo fundacional sobre procesamiento distribuido en paralelo. Postura polémica dentro de las neurociencias, en tensión con Marr, de quien comentamos su postura cuando nos referimos a sus reflexiones en el libro Visión, editado en 1982⁶.

Desde los enfoques neuro-psicofísicos es interesante destacar los trabajos de Mouncastel, de gran valor histórico al ser los primeros en estudiar el correlato entre la actividad neural y las sensaciones⁹.

Hasta ahora hemos descrito algunos modelos relativamente reduccionistas, que tratan de reproducir algunas características biológicamente descritas, de procesos en áreas muy específicas del SN. Seguidamente en este capítulo detallaremos algunos modelos de redes para procesos cognitivos complejos, de modelado representacional, que a diferencia de los anteriores dan en cierto sentido, un paso al vacío. Estos modelos se fundamentan en procesos biológicos bien caracterizados, pero en base a abstracciones de estos, formulan hipótesis de funcionamiento de regiones del SN cuyo fundamento biológico es aún provisional, dado el gran número de grados de libertad que no pueden ser controlados por limitaciones técnicas o de marcos conceptuales.

El estudio de ritmos de actividad mediante redes neuronales ha sido utilizado como estrategia para dar explicación al fenómeno de "binding". Donde "binding" refiere a una interpretación holística de las actividades²³, o una representación integrada de la cual puede extraerse información. El problema del binding se presenta en toda ocasión en la que conjuntos de neuronas diferentes representan aspectos diferentes de un objeto, escena o situación. La activación conjunta de rasgos genera eventos de confusión al menos que se introduzca otra variable. Se han realizado varias propuestas basadas en la inclusión de la dimensión temporal²⁴.

En este sentido Charles Gray y Wolf Singer exploraron como los patrones temporales pueden tener un rol en el problema del binding de las representaciones neurales distribuidas²⁵. Propusieron que los disparos de las

neuronas que representan el mismo objeto se dan en sincronía. En su modelo de red neural incluyeron neuronas excitatorias e inhibitorias, y encontraron que la sincronía en los disparos de las unidades podía redundar en oscilaciones. Muchos modelos de redes neurales han sido desarrollados utilizando sincronía y/o actividad oscilatoria como paradigma o código binding de representación.

Pero existen modelos incluso más ambiciosos. Estos tratan de dar cuenta de procesos tan complejos como la cognición humana, la inteligencia, incluyendo la toma de decisiones, la resolución de problemas y el control ejecutivo. Desde una perspectiva biológica, si bien claramente es el cerebro en su conjunto el que lleva a cabo cualquier tarea, se encuentra un rol preponderante de la corteza prefrontal (CPF) y las estructuras subcorticales asociadas²³⁰

Esta afirmación se sostiene en la gran extensión del CPF humano, siendo la más amplia a través de los mamíferos. Además, los pacientes con daño en CPF exhiben un síndrome de dependencia ambiental, que es una pérdida del comportamiento “libre”²³. Otro ejemplo biológico de la importancia del CPF en la realización ordenada de actos con elevada demanda cognitiva es que presenta una baja actividad durante las ensoñaciones en el sueño REM^{26,27}. Estos son los fundamentos biológicos y las características que sugieren que el CPF es crítico para las habilidades intelectuales humanas.

El modelo estándar de funcionamiento del CPF se basa en que el funcionamiento del mismo es importante para mantener la información, sosteniendo la actividad neural frente a potenciales factores distractores (como memoria de trabajo), a diferencia de otras áreas que tienden a variar su actividad con cualquier estímulo ambiental²³. Este mantenimiento intrínseco de la actividad del CPF es postulada como la base biológica de la capacidad de realizar tareas coherentes, de forma temporalmente ordenada. Esta capacidad de focalizar el comportamiento se da mediante la inhibición de la información relacionada a tareas irrelevantes, y se encuentra alterada en pacientes con déficit atencional por un desorden hiperactivo prevalente (ADHD, por sus siglas en inglés) o durante el sueño. A su vez, el funcionamiento del CPF parece estar implicado en el cambio adaptativo de tareas a mantener²³.

Las características antes mencionadas tratan de reproducirse en modelos computacionales de funcionamiento del CPF. Para conseguirlo se modela al CPF como un conversor análogo-digital²⁸. Siendo las señales analógicas las representaciones sensoriales, sobre las que la actividad mantenida del CPF actúa como un interruptor biestable, que determina las actividades del resto de la corteza que redundarán en un comportamiento ordenado. Los cambios de tareas requieren entonces de un mecanismo por el cual se puedan gatillar los cambios en el estado del interruptor²³.

El mecanismo biológico propuesto para la mantención activa es la conectividad recurrente excitatoria mediada por canales iónicos que requieren niveles específicos de despolarización neural para activarse, pero que al activarse, se mantengan abiertos por unos cuantos milisegundos, creando un estado de atractor estable. Un canal de este tipo, por ejemplo, son los canales sensibles a glutamato de tipo NMDA²⁸.

El gatillado rápido del CPF entre los estados biestables se basa en la modulación de la conectividad recurrente excitatoria. Se han propuesto varios mecanismos de gatillado dependientes de los niveles de Dopamina, un neuromodulador importante²⁹.

Los niveles variables de Dopamina que deben llegar al CPF para que el modelo sea razonable tiene su origen en los disparos en fase de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (VTA, por sus siglas en inglés), por encima de los niveles tónicos de actividad basal. Utilizando esta estrategia, el modelo de Durstewitz^{23,28,29} y colaboradores se vale de las características de 2 tipos de receptores metabotrópicos de Dopamina con efectos opuestos: D1, localizado fuera de la hendidura sináptica, sensible a bajas concentraciones de Dopamina, y que estimulan la actividad de la adenilato ciclasa; y D2, localizado en la hendidura sináptica, sensible a altas concentraciones de Dopamina y que inhiben la actividad de la adenilato ciclasa¹.

La activación de D2 en la hendidura por un brote de actividad de VTA produce una desestabilización de la red, permitiéndole al sistema cambiar de estado. Luego, la Dopamina dependiente de la actividad tónica y los niveles remanentes difunden, activando los receptores D2, que provocan una estabilización neta de la red en el estado de memoria de trabajo, en conjunto con una aparente activación indirecta de los receptores NMDA^{23,28}.

Un modelo similar de gatillado fue propuesto para la acción de los ganglios basales sobre el CPF²³. Otros modelos han conjeturado que estos mecanismos de gatillado estarían implicados en el mecanismo de reforzamiento del aprendizaje^{23,30,31}. Todas estas argumentaciones y modelos son sumamente válidos, pero el modelo que proponen es tan aplicable a la corteza frontal de una rata como a la de un humano, dando pocas instancias que permitan distinguir entre un comportamiento ordenado estereotipado o reflejo, esperable para cualquier mamífero con corteza prefrontal, y lo que subyace al proceso de toma de decisiones en humanos.

1.3. La actividad en reposo como una ventana a las potencialidades del cerebro.

El advenimiento de las modernas técnicas de imagenología funcional permite la realización de estudios a macroescala de la dinámica de activación del cerebro, tanto durante la realización de tareas cognitivas específicas^{32,33}, como la actividad espontánea³⁴⁻³⁶. Estos profundos avances de los últimos años han derivado en un crecimiento enorme del conocimiento de áreas del cerebro asociadas a diferentes tareas.

Un aspecto interesante de estas técnicas es que hoy en día se dispone de varios bancos de datos de acceso libre con registros de actividad cerebral en diferentes contextos (ej. NITRC¹). La neurociencia cognitiva parece comenzar a recorrer el camino que ya recorren la bioinformática, la genómica y la biología de sistemas, camino que consiste en tener una gran cantidad de datos multivariados sobre los que es posible (y hasta se diría urgente) realizar teorías y modelos.

¹ http://www.nitrc.org/frs/?group_id=296

Los comienzos de aplicación de las técnicas de imagenología utilizaron el paradigma de la señal evocada; se pide a los sujetos que realicen una tarea de interés y se analiza el cambio en las señales obtenidas en el cerebro. Las señales detectadas durante la realización de tareas específicas solamente dan cuenta de a lo sumo un 5 % del metabolismo cerebral³⁷. En general en los procedimientos tradicionales el resto de la señal se promedia en varias corridas o comparando con controles apropiados. Sin embargo, la realización de análisis más sofisticados sugiere que ese ruido encierra información importante.

Luego de la revisión de los aspectos fundamentales de la imagenología funcional, en este trabajo analizaremos datos experimentales de resonancia magnética en estado de reposo libremente disponibles. La elección de este tipo de datos se fundamenta en que estudios recientes de neuroimagen han demostrado que la actividad cerebral espontánea se correlaciona fuertemente con los patrones de activación medida en respuesta a tareas cognitivas y de comportamiento³⁴.

Hace cerca de 15 años comenzaron a emerger reportes que mostraban una activación coherente de áreas del cerebro incluso en ausencia de tareas específicas. En particular Biswal et al, (1995)³⁸ demostraron que sujetos en reposo mostraban una correlación entre la actividad espontánea del área somato-motora izquierda y el área somato-motora derecha, así como entre estas áreas y regiones motoras mediales. Estos trabajos sugieren que existe una gran cantidad de información, potencialmente relevante para entender el cerebro en las señales aparentemente ruidosas de la imagenología funcional.

Esta correspondencia entre la activación ante tareas o funciones cognitivas y el estado de reposo se ha explorado con múltiples métodos computacionales, y es objeto de intensa investigación en estos días. El que las activaciones espontáneas compartan muchos aspectos de las activaciones evocadas^{34,37} no sólo se ha observado en seres humanos conscientes, sino también durante el sueño³⁹ y la anestesia⁴⁰. La única diferencia es que los patrones en los primeros son transitorios y su tiempo de duración es incierto^{15,41}. Con grabaciones de unos 10 minutos del cerebro en estado de reposo es posible evidenciar redes funcionales análogas a las de un experimento de una actividad concreta⁴¹. Sea como fuere, se ha demostrado que varios de estos patrones de actividad cambian al cambiar los estados cognitivos o comportamentales de los sujetos, siendo estos patrones al menos una firma de dichos estados⁴².

1.4. Los sistemas complejos y las redes complejas

El modelado como redes complejas describe adecuadamente algunos aspectos de un amplio rango de sistemas, desde las redes sociales, la Internet, reacciones metabólicas, modelos de expresión génica, etc⁴³. Considerar al cerebro como una serie de unidades esencialmente indistintas, cuyas propiedades quedan determinadas por sus interacciones, puede ser una aproximación exploratoria válida.

Bajo esta hipótesis, en este apartado recapitularemos el desarrollo de algunos modelos matemáticos de interés para el análisis y evaluación de modelos de redes complejas. Desde los trabajos pioneros de Euler, la búsqueda de representaciones esquemáticas de las relaciones entre objetos ha mostrado ser muy poderosa como forma de demostrar propiedades genéricas de diversos sistemas. Estas representaciones consisten en grafos, objetos matemáticos definidos por un conjunto de vértices o nodos y aristas que los conectan. Recientemente se ha visto que grafos de gran cantidad de vértices pueden ser útiles modelos de sistemas complejos en los que las propiedades que se observan emergen de la interacción de un gran número de componentes⁴³.

En base a estos modelos, ya sea como hipótesis nula para contrastar grafos naturales o como modelos de funcionamiento o crecimiento de los mismos, algunos investigadores han intentado explicar algunos aspectos del funcionamiento del cerebro. Pasaremos revista brevemente a estas herramientas, ya que algunas de ellas son centrales en el trabajo experimental.

En base a los numerosos resultados de la teoría de grafos aleatorios, la modelización de interacciones múltiples en sistemas complejos hasta hace relativamente poco tiempo se realizaba en el contexto de estos grafos. El descubrimiento relativamente reciente de algunas de las cualidades de las redes complejas ha tenido un fuerte impacto en los paradigmas de modelado de redes. Las figuras 1.3 y 1.4 resumen como puede caracterizarse el apartamiento de las redes complejas reales de las predicciones teóricas para los grafos aleatorios.

A lo largo de esta sección haremos hincapié en el desarrollo del modelo de grafos aleatorios de Erdős–Rényi. Luego profundizaremos en el primer modelo teórico descrito que genera redes de pequeños mundos. Finalmente discutiremos como las distribuciones de potencia en el grado se ha utilizado para construir varios modelos de redes libres de escala, que pueden reflejar un modelo universal de crecimiento de redes con esta morfología.

1.4.1. Teoría de grafos aleatorios, modelo de Erdős–Rényi (E-R)

Un grafo G es una lista de N nodos y n conexiones de a pares E , $G=(N,E)$. Las asunciones del modelo de Erdős–Rényi es que comenzando con un conjunto de N nodos, y conectándolos con una probabilidad p , se genera un grafo G con $pN(N-1)/2$ puentes, aleatoriamente distribuidos. Dicho de otra manera, el número total de puentes es una variable aleatoria con una esperanza $E(n)=p[N(N-1)/2]$ ⁴³

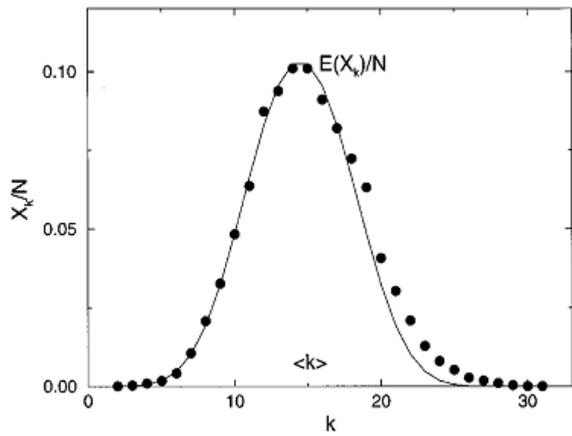


Figura 1.2. Distribución de grados en grafos aleatorios. Simulación numérica de un grafo con $N=10.000$ y $p=0.0015$. Se calculan los nodos con grado k , X_k . En el gráfico se compara (X_k/N) con el valor esperado para una distribución de Poisson $E(X_k)/N=P(K_i=k)$. Extraído de⁴³

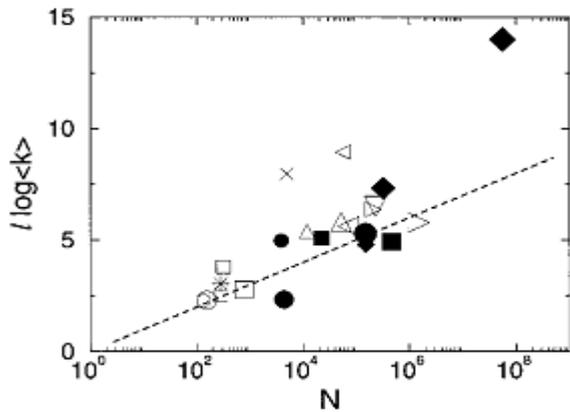


Figura 1.3. Comparación del paso medio entre redes reales (ver anexo 1) y el valor esperado para grafos aleatorios (línea punteada).⁴³

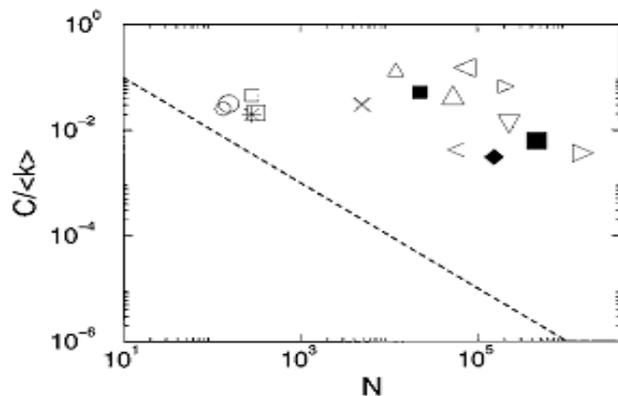


Figura 1.4. Comparación entre el coeficiente de agrupamiento de redes reales de la figura 1.4.1.2., con igual etiquetado y grafos aleatorios. Las redes reales se encuentran el Anexo 1 de⁴³

La teoría de grafos aleatorios estudia las propiedades del espacio de probabilidades asociado a los grafos con N nodos, cuando $N \rightarrow \infty$. Siendo N la única variable, p es una función de N ($p=p(N)$)⁴³.

Para estudiar estos grafos se suele evaluar a que probabilidad de conexión p se cumple o no cierta propiedad (Q). Uno de los más importantes descubrimientos de Erdős-Rényi es que para muchas de las propiedades de interés hay una probabilidad crítica ($p_c(N)$), sobre la cual la mayoría de los grafos cumplen con la propiedad, y por debajo de p_c no la cumplen excepto una pequeña minoría de grafos⁴³.

Desde una perspectiva probabilística se define una probabilidad escalón $P_{N,p}(Q)$, en la cual cierta propiedad de interés definida por el investigador se cumple o no. Entonces, el estudio del grafo se resume a explorar el límite de la probabilidad $P_{N,p}(Q)$, cuando $N \rightarrow \infty$. Si $p(N)$ crece más lentamente que $p_c(N)$ cuando $N \rightarrow \infty$, todos los grafos con una probabilidad de conexión $p(N)$ no presentaran la cualidad Q , y viceversa. Cabe destacar que la probabilidad crítica en un grafo aleatorio es siempre independiente del tamaño del sistema, dado que los grafos son por definición de dimensión infinita, el número de nuevas conexiones puede incrementarse con el tamaño del sistema⁴³. Es en este sentido que la probabilidad de conexión se expresa como una función del tamaño del sistema ($p=p(N)$), p representa la fracción de puentes presentes de los $N(N-1)/2$ puentes posibles. Si el tamaño de un grafo es mayor, con igual p , entonces necesariamente tiene más puentes. Consecuencia de esto es que la aparición de ciclos sea más frecuente en grafos extensos que en grafos más pequeños, teniendo el mismo p ⁴³.

Erdős–Rényi estudiaron en la distribución del máximo y mínimo grado en grafos aleatorios, pero la descripción completa de la distribución de los grados corresponde a Bollobas, en 1981. La cantidad de conexiones de un nodo i en un grafo sigue una binomial de parámetros $N-1$ y p . Además, pueden considerarse variables aleatorias independientes la probabilidad de que un nodo i de la que un nodo j tenga k conexiones. Para evaluar la distribución de la cantidad de conexiones entre los nodos, se estudia la probabilidad de que X_k nodos, con un grado k , tenga un cierto valor ($P(X_k=r)$). El valor esperado viene dado por la esperanza de la variable aleatoria de que un nodo tenga cierto grado, especialmente para valores pequeños de N . Pero dado que no son totalmente independientes, ya que encontramos la aparición de subgrafos, la distribución de grados se asemeja a una distribución de Poisson para N grande (figura 1.2.).

Otra característica de los grafos aleatorios estudiada es el diámetro del grafo (o de su cluster o grupo más grande), que es la máxima distancia mínima entre un par de nodos. La distancia mínima entre pares de nodos es el mínimo número de aristas que deben atravesarse para ir de un nodo a otro. Los grafos aleatorios tienden a tener un diámetro pequeño. Para la mayoría de los valores de p , todos los grafos con el mismo N tienen prácticamente igual diámetro⁴³,

$$d = \frac{\ln(N)}{\ln(pN)} = \frac{\ln(N)}{\ln(\langle k \rangle)}.$$

Otra forma habitual de caracterizar la distancia entre nodos en los grafos es por medio de la distancia promedio entre 2 nodos cualesquiera (ℓ). Es esperable que sea muy similar al diámetro en los grafos aleatorios⁴³,

$$\ell_{rand} \sim \frac{\ln(N)}{\ln(\langle k \rangle)}.$$

Esto es cierto para los grafos aleatorios y para las redes complejas reales. Esto lo observó por primer vez Newman en 2001⁴³, graficando el paso medio promedio multiplicado por el logaritmo neperiano del grado promedio, en función del logaritmo neperiano del número de nodos, para varios N (figura 1.3)

Frecuentemente se evalúa también el coeficiente de clustering. Watts y Strogatz en 1998 definieron el coeficiente de clustering para cada nodo. Seleccionando un nodo i en la red, que tenga k_i puentes que lo conecten con otros k_i nodos, si los nodos adyacentes al original forman parte de un subgrupo, entonces debe haber un número $k_i(k_i-1)/2$ de puentes entre ellos (si el grafo no es dirigido). Entonces, el coeficiente de clustering para un nodo será la relación entre la cantidad de puentes que existen entre los vecinos del nodo i (sin tomar en cuenta a i) (E_i) y el número que cabría esperar si todos estuvieran unidos entre sí, $k_i(k_i-1)/2$.

$$C_i = 2E_i / k_i(k_i-1)$$

El coeficiente de clustering para una red completa queda definido como el promedio de los coeficientes para cada nodo. Para los grafos aleatorios, como los puentes están aleatoriamente distribuidos con una

probabilidad p , $C=p$, la probabilidad de que 2 nodos estén conectados, es la probabilidad de que 2 nodos seleccionados aleatoriamente estén conectados,

$$C_{rand} = p = \frac{\langle k \rangle}{N}$$

Las figuras 1.3. y 1.4. muestran como en el caso de las redes complejas reales (las mismas que en el gráfico anterior) sus valores difieren claramente del valor teórico esperado para los gráficos aleatorios. Esto se debe a que $C/\langle k \rangle$ no es una función de N en las redes complejas. Este comportamiento es característico de las redes de vértices ordenadas, en que el coeficiente de agrupamiento depende solamente del número de coordinación entre los vértices, y no de su tamaño.

1.4.2. Redes de mundos pequeños, modelo de Watts-Strogatz (W-S)

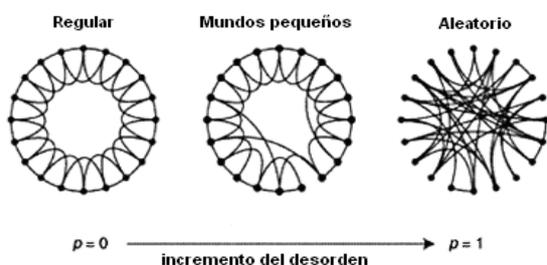


Figura 1.5. Modelo de recableado aleatorio propuesto por W-S. Al aumentar la probabilidad de recableado (p) entre los 20 nodos del anillo regular, que en principio están conectados ordenadamente a los nodos vecinos, la red aumenta su desorden. Llegando a un $p=1$ a ser equivalente a un grafo aleatorio. (W-S, 1998)

El modelo de W-S propone modificar un grafo de vértices ordenados mediante un parámetro (p), hasta convertirlo en un grafo aleatorio. El modelo de W-S fue propuesto en 1998, inspirado en las conexiones sociales. Se basa en que los amigos de un individuo suelen ser en principio cercanos, y algunos pocos lejanos, representados por conexiones de largo alcance.

Es un anillo de una dimensión, con conexiones periódicas, en los que cada nodo está conectado con K nodos cercanos a él. Los nodos inmediatos a cualquier sitio son también los nodos inmediatos de otro, entonces el vértice está agrupado. Este fue el primer modelo en ofrecer un alto C y una corta distancia promedio entre 2 nodos cualesquiera (ℓ).

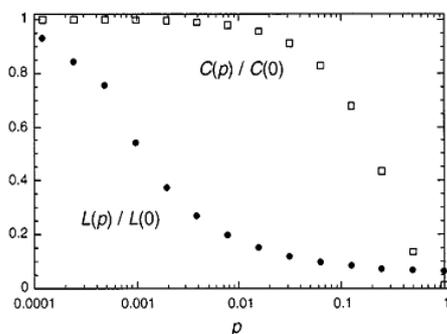


Figura 1.6. Paso medio promedio, $\ell(p)/\ell(0)$ y coeficiente de Clustering, $C(p)/C(0)$ para el modelo de W-S. La caída rápida de $\ell(p)$ corresponde al fenómeno de mundos pequeños. Durante este intervalo $C(p)$ se mantiene constante, indicando que la transición de pequeños mundos no es detectable a nivel local (W-S, 1998).

La evolución de estas redes puede caracterizarse siguiendo las variaciones de $C(p)$ y $\ell(p)$ (figura 1.4.2.2). Para los anillos simples, C escala de forma proporcional al tamaño del sistema. Cuando $p \rightarrow 1$, el modelo converge a un grafo aleatorio, con $\ell(1)$ aproximando a $\ln(N)/\ln(K)$, escalando con $\ln(N)$ y $C(1)$ similar a K/N , decreciendo linealmente con N . Esto implica que un alto C está frecuentemente asociado con un alto ℓ , y un C bajo con un ℓ bajo⁴³.

Lo interesante de estas redes es el cambio de escala de ℓ con el aumento de p , que inicialmente es lineal y luego es logarítmico. Este cambio de escala se produce debido a que hay un punto crítico en el cual las conexiones aleatorias agregadas entre los nodos están conectando partes esparcidas de la red, y esto tiene un fuerte impacto en el ℓ del grafo entero. Una fracción relativamente pequeña de estas conexiones aleatorias es capaz de disminuir drásticamente el ℓ , a la vez que la red localmente se mantiene ordenada. Esta coexistencia de bajos ℓ y altos C caracteriza a las redes complejas naturales, y este es el primer modelo evolutivo que genera redes de tipo de pequeños mundos, si bien se han generado muchas variaciones del mismo con características similares.

Caracterización de redes de pequeños mundos.

Paso medio promedio (ℓ) En un gran número de modelos de redes de mundos pequeños ocurre que el paso medio promedio es una función del tamaño del sistema. Esta dependencia con N indica como p depende del tamaño del sistema.

Coefficiente de agrupamiento (C) Como ya comentamos anteriormente, la otra característica que distingue a las redes de pequeños mundos es que presentan un coeficiente de agrupamiento (C) relativamente alto. En el modelo de W-S, el C se mantiene alto y relativamente constante para un intervalo de p bastante amplio, y para p bajas el C depende solo de la topología, siendo independiente del tamaño de la red.

Distribución de grados ($P(k)$) En el modelo de W-S, el grado de todos los nodos a $p=0$ es K . Al aumentar p e introducir desorden en la red, el grado de cada nodo se distribuye en torno a K . Cuando todos los puentes ($pNK/2$) están desordenados, cada nodo mantiene al menos $K/2$ puentes. De aquí que si K es mayor a 2 no hay componentes aislados en la red, a diferencia de un grafo aleatorio que resultaría en una variedad de agrupamientos aislados con un amplio rango de probabilidades de conexión. La formulación matemática que describe la distribución de grados de este modelo es bien conocida y puede buscarse en Waclau 2007⁴³.

La curva del grado de distribución en este modelo es esencialmente muy parecida a la encontrada en los grafos aleatorios. En la figura 1.7. se muestra un ejemplo para un $K=3$ y varios p . Se observa un pico en $\langle k \rangle = K$, y un decaimiento exponencial para grados mucho mayores. Esto muestra como en una red con una topología altamente ordenada aún, el número de puentes por nodo es aproximadamente el mismo.

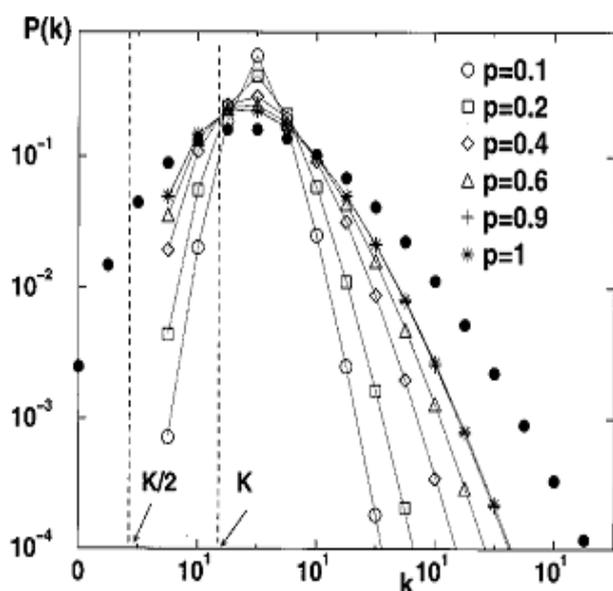


Figura 1.7. Distribución de grados para el modelo por W-S con $K=3$ y varios p . k es siempre mayor o igual a $K/2$ y $\langle k \rangle = K$. El gráfico es resultado de la simulación numérica del modelos con un $N=1000$. Se observa como al aumentar p la curva converge a la esperada para un grafo aleatorio. Extraída de⁴³

1.4.3. Redes libres de escala, modelo de Barabási-Albert (B-A)

El estudio mediante modelado de estas redes se ha restringido en gran parte a dar cuenta de cómo una red en crecimiento puede mostrar esta propiedad, bajo la asunción de que un algoritmo que logre una red de este tipo nos estaría dando cuenta del proceso que genera estas redes observadas. De esta forma puede decirse las estrategias de modelado usadas ponen énfasis en los capturar los procesos dinámicos de la red⁴³. Se piensa a la topología de la red como el resultado de un proceso de ensamblado impuesto por el modelo⁴³.

El modelo B-A se basa en una red en crecimiento con un número inicial m_0 de nodos. A estos se añade un nuevo nodo con m conexiones ($m < m_0$) que lo unen a m nodos preexistentes, a intervalos de tiempo constantes (t). Así, el número total de nodos a cada paso es $N = t + m_0$, y el número total de puentes es mt . Estos nodos se enlazan a la red existente de forma aleatoria pero con una distribución no uniforme. Se define la probabilidad de conexión (π) de un nuevo nodo a un nodo i como una función del grado del nodo i (k_i) perteneciente a la red,

$$\Pi(k_i) = \frac{k_i}{\sum_j k_j}.$$

Esta propiedad dinámica (enlazado preferencial durante el crecimiento) puede modelarse utilizando diversas estrategias analíticas. Al día de hoy, con variaciones, sus supuestos fundamentales siguen siendo idénticos a los de los modelos iniciales. Las simulaciones numéricas de este tipo de red evoluciona en una red libre de escala, en la que la probabilidad de que cada nodo tenga k conexiones sigue una ley de potencia con un exponente $\alpha_{B-A} = 3$. Este exponente es independiente del valor de m , que es el único parámetro del modelo.

La estabilidad en el coeficiente puede estar dando cuenta del proceso de formación, ya que es independiente del tiempo y del tamaño en su asíntota⁴³, lo que es consistente con los resultados de redes reales de diferente tamaño.

Estos modelos se basan en el crecimiento de las redes y la unión preferencial para generar redes libres de escala, y ambas características son imprescindibles, Barabási, Albert y Jeong.⁴³

Caracterización de redes del modelo B-A.

El modelo, como vimos, captura la distribución de los grados de las redes complejas. Pero hablamos también anteriormente de características de las redes reales, como el alto coeficiente de agrupamiento (C), y el pequeño paso medio (ℓ). Seguidamente analizaremos estas características en las redes generadas por el modelo B-A.

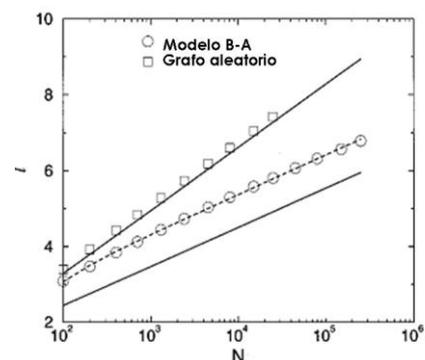


Figura 1.8. Paso medio característico (ℓ) en función del tamaño de la red (N) para B-A con $\langle k \rangle = 4$ (O) comparado a grafo aleatorio de iguales características (\square). Las líneas punteadas son las predicciones teóricas para estos grafos.

Paso medio promedio ($\langle l \rangle$) En el gráfico 1.8. se muestra el paso medio promedio para una red aleatoria y una red de B-A de $\langle k \rangle = 4$ en función del tamaño del sistema (N). Claramente, la topología de una red B-A aproxima más a los nodos que una red aleatoria. Eso se debe a que el proceso dinámico de construcción de la red B-A introduce correlaciones no triviales, que afectan las propiedades topológicas de la red.

Correlación del grado de los nodos. En el modelo de B-A, los nodos con sus conexiones se añaden en el tiempo, esto implica que la cantidad de conexiones de los nodos de la red depende del tiempo en que fueron introducidos, correlacionándose los valores mayores solo para los nodos primarios. Krapivsky y Rander demostraron en 2001 que el modelo B-A, en su desarrollo, introduce espontáneamente correlaciones entre el grado de los nodos conectados, n_{kl} y que no se cumple que si una red tiene una distribución de grados aleatoria.

En la figura 1.9 se muestran los C calculados para el modelo de B-A con $\langle K \rangle = 4$ en función del tamaño del sistema, N en comparación con el C esperado para un grafo aleatorio de igual tamaño. Si bien para los grafos libres de escala el C es mucho mayor, aún presenta una dependencia con N . Si bien esta dependencia es menor que para los grafos aleatorios, difiere de los datos de redes complejas, en que C parece ser independiente del N .

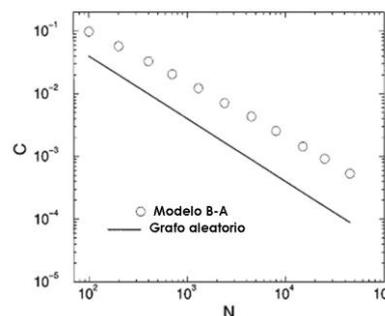


Figura 1.9. Coeficiente de Clusretting en función del tamaño (N) para B-A con $\langle k \rangle = 4$ comparado con $C_{aleatorio} = \langle k \rangle / N$

1.5. El cerebro como un sistema complejo.

Los análisis del cerebro clásicamente definen unidades funcionales interactuando. Es también bajo esta asunción que se estructuran los estudios del cerebro modelándolo como una red compleja. Hemos descrito algunas características teóricas de uno de los niveles más abstractos de los que se ha valido la ciencia para explicar algunas características del cerebro, el modelándolo como una red compleja. Estas redes son un conjunto de nodos equivalentes, y conexiones entre ellos. Los nodos son indistinguibles, y las propiedades que se analizan en el estudio de las diversas estructuras de grafos emergen de las diferentes formas en que pueden relacionarse por medio de puentes que representan algún tipo de interacción.

En el caso del cerebro, como para la mayoría de las redes naturales, sus características son mejor descritas como redes de pequeños mundos, propiedad que comparten con los grafos aleatorios, pero usualmente tienen altos coeficientes de agrupamiento^{44,45,46,47}. Además, como se muestra en la figura 1.4, el coeficiente de agrupamiento de las redes reales parece ser independiente del tamaño de la red. Esto último es característico de los enrejados ordenados, donde el coeficiente de agrupamiento es independiente del tamaño, y depende solamente del número de coordinación. Un ejemplo de esto último es el estudiado por Watts-Strogatz (figura 1.6.).

Otra característica que define a las redes complejas es que la distribución de sus grados es libre de escala. La característica que define las redes libres de escala es que la distribución de grados, $P(k)$, sigue una ley de

potencia, apartándose significativamente de la distribución de Poisson esperada para un grafo aleatorio y de la distribución de las redes de W-S.

La complejidad y la criticalidad son conceptos inseparables^{15,44}. Esto deriva de que la dinámica del sistema se encuentra cercana a un punto crítico de transición de fase de segundo orden, entre el orden y el desorden¹⁵. Esta sección no pretende ser exhaustiva, retomaremos este tema en profundidad en el último capítulo. Pero dado que implica un enfoque sustancialmente diferente de la comprensión del funcionamiento del cerebro, y que surgirá en repetidas ocasiones a lo largo de este trabajo, justificaremos brevemente el enfoque previo a introducir la técnica,

Hay 3 características básicas que debe presentar un sistema complejo^{15,44,48},

- 1- Un extenso grupo de elementos interactuantes.
- 2- La dinámica propia de cada agente debe exhibir cierto grado de no-linealidad.
- 3- Debe entrar energía al sistema.

Se trata de comprender al cerebro como un sistema dinámico, generado por un proceso colectivo situado en un nivel de activación espontánea que lo posiciona en un punto de transición de fase de segundo orden. En estas condiciones un sistema presenta un comportamiento emergente, entendido como una configuración espacio-temporal que no puede ser inferida de la configuración de las partes constituyentes. Para que un sistema se posicione en este estado no es suficiente que un grupo de elementos con una dinámica no lineal interactúen, es necesaria una interacción indirecta generada por la dinámica colectiva.

Las propiedades que surgen del análisis de sistemas en estado crítico muestran muchas de las características del cerebro de las que clásicamente no se ha podido dar cuenta, a saber:

1-En un sistema situado en el punto crítico una perturbación, independientemente de su tamaño (la distribución de grados es libre de escala), tiene un impacto igualmente probable en el sistema. Esto es, una perturbación tanto pequeña como grande logra propagarse por el sistema con igual éxito, sin quedar restringidas a modificaciones apenas locales (interacciones funcionales a larga distancia).

2-El sistema ante una perturbación tiende, naturalmente, a retomar un estado crítico. Esto significa que el sistema retoma una posición permisiva por sus propias dinámicas internas de funcionamiento, sin necesidad de un proceso consiente de toma de decisión u otro.

Para el cerebro, estas características estarían representadas en nuestras experiencias cognitivas y comportamiento. En el capítulo 4 expondremos los resultados experimentales que muestran como el cerebro, tanto ante tareas, en reposo, o más precisamente, como una característica de su funcionamiento, muestra patrones de interacción que se ajustan espontáneamente a los de un sistema en estas condiciones. Pero de hecho, lo novedoso es que estos sistemas recién ahora se estén investigando en el cerebro. Este comportamiento que emerge de forma robusta para los datos del cerebro (evaluados por fMRI, EEG, etc) sin necesidad de imponer ningún tipo de modelo. Incluso se hace más evidente en la medida que se eliminan las restricciones clásicas que suelen imponerse a los datos.

2- Resonancia magnética funcional

2.1 Introducción

Los experimentos en los que se sustenta el presente trabajo están basados en señales obtenidas por resonancia magnética funcional (fMRI). El objetivo de este capítulo es dar el marco conceptual necesario para comprender la generación de la señal biológica, de qué forma se construyen y optimizan las imágenes, y por tanto, como se relaciona la actividad cerebral con la señal adquirida.

Tal como su nombre lo indica, las imágenes de resonancia magnética funcional se valen de potentes campos magnéticos (típicamente de 1.5 a 3 Tesla, o más)⁴⁹ para generar imágenes de tejidos biológicos. La generación de las imágenes requiere diferenciar espacialmente las señales. Para esto se utilizan campos en gradiente, que definen coordenadas x , y y z .

En base a esta cuadrícula del cerebro, a intervalos regulares, se dispara un pulso de radiofrecuencia, que aporta la energía absorbidos por los átomos⁴⁹. La resolución temporal está asociada al desplazamiento de los campos en gradiente por cada rodaja del cerebro⁴⁹. En el caso de la resolución espacial, está asociada a la potencia de los campos magnéticos⁵⁰. Esa técnica es al día de hoy la que proporciona el mejor compromiso entre resolución espacial y temporal para adquirir señales del cerebro⁵⁰.

Se trata de una técnica no invasiva, ya que no requiere ningún tratamiento previo, como la tomografía por emisión de positrones (PET)⁵¹. PET detecta actividad metabólica por emisión de positrones desde moléculas marcadas previamente administradas. Además, los sujetos están plenamente conscientes. Un mapeo funcional por fMRI puede superponerse a imágenes de tensor de difusión (DTI). DTI detecta las diferencias de anisotropía en la difusión del agua, permitiendo seguir e integrar al análisis los grupos de fibras mielínicas⁵².

2.2. Principios físicos de Resonancia Magnética

La resonancia magnética es un fenómeno físico en el cual núcleos de espín semientero tienden a ordenarse de forma de disminuir su energía⁵³. Para esto alinean sus espines en el sentido de un campo magnético externo, para algunos núcleos esto desdobra sus niveles de energía de accesibles en configuraciones energéticamente diferentes. La separación energética entre estados se acentúa mientras mayor sea B_0 .

La separación energética entre los niveles energéticos es de la forma:

$$\Delta E = \hbar \cdot \zeta \cdot B_0$$

\hbar , constante de Planck sobre 2π ; ζ , radio giromagnético [rad/sec*T], constante empírica dependiente de la relación carga/masa del núcleo; B_0 , Campo magnético externo.

Considerando un átomo de Hidrógeno (H), en condiciones normales la energía térmica lo hace girar sobre su eje. Esto genera una pequeña corriente en la superficie del protón que origina una fuerza magnética. Esta provoca un torque sobre el protón en presencia de un campo magnético externo alineado con el espín, denominado momento magnético (μ) y un momento angular de spin provocado por su masa (j) no nulo. Consecuencia de esto, cuando se encuentra en presencia de un campo magnético externo (B_0) inician un movimiento girosκόpico conocido como precesión específico del tipo de núcleo⁴⁹.

El movimiento de precesión (ver figuras 2.1. y 2.2) se realiza a una frecuencia llamada frecuencia de precesión, que es proporcional al valor del campo magnético percibido por el núcleo y cuya frecuencia característica es la frecuencia de Larmor⁴⁹. El ángulo en que difieren el eje del espín y el campo externo determina el momento angular. Las dos orientaciones fijadas por la mecánica cuántica corresponden a un ángulo de $54,7^\circ$ ⁴⁹.

La frecuencia de Larmor es característica para el H (prox. 42 MHz por Tesla)⁴⁹, pero pequeñas variaciones que afecten el campo magnético en el entorno del protón producen desplazamientos medibles. La medida de estos desplazamientos permiten evaluar y clasificar la situación y características de cada tipo de núcleo⁴⁹. En MRI (imágenes de resonancia magnética) los H se agrupan principalmente en dos poblaciones, los que forman las moléculas lipídicas (en grupos-CH₃, -CH₂) y los que forman parte de las moléculas de agua (en grupos-OH)⁴⁹.

En esta situación los núcleos son capaces de excitarse absorbiendo energía de un pulso de radiofrecuencias que coincida con su frecuencia de resonancia (frecuencia de Larmor), saltando al nivel superior. Luego liberan esta energía emitiendo a igual frecuencia que la de excitación. Dado esto en RM se utiliza una misma bobina en las 2 instancias. Estos son los principios explotados a fin de elucidar la estructura de biomoléculas, generar imágenes estructurales, evaluar la movilidad de las moléculas de agua en un tejido, y también en MRI y fMRI⁴⁹.

Luego de la excitación la magnetización va a volver a su posición inicial mediante un proceso de relajación que induce una señal eléctrica en la bobina. La señal de resonancia magnética es detectada como un cambio en la corriente que circula en la bobina luego del pulso⁴⁹.

Con el análisis de la bobina se obtiene la señal T1, y de ella información de la densidad y tipo de núcleos así como la señal T2. T2, o relajación transversal, refleja el tiempo de relajación spin-spin, se produce cuando los protones se desfasan por inhomogeneidades del campo magnético externo o por inhomogeneidad de los campos magnéticos locales de los propios tejidos (interacción spin-spin)⁴⁹.

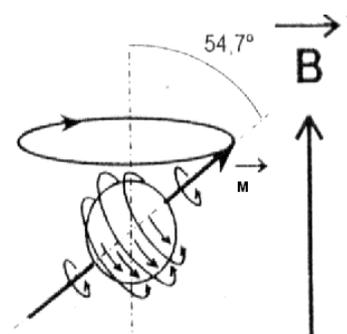


Figura 2.1. Esquema del movimiento de precesión realizado por un protón en presencia de un campo magnético (B). Se indican el ángulo de rotación y el vector de momento magnético (M).

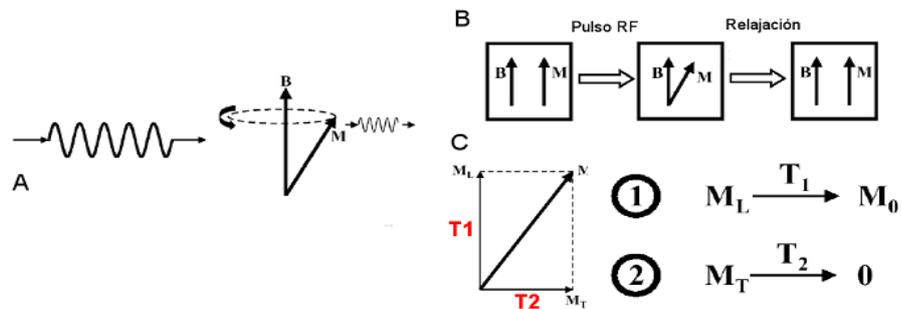


Figura 2.2. Esquema básico de un experimento de RM. A: Absorción y emisión por un átomo en movimiento de precesión (M y giro) en presencia de un campo magnético (B). B: Detallado en pasos de la orientación del vector de magnetización (M) en un experimento de RM. En el primer cuadro M está alineado con B , paralelo en este ejemplo. El pulso de radiofrecuencia (RF) a la frecuencia de Larmor induce la excitación. Luego, durante la relajación se recupera la magnetización original y se emite señal. C: Descomposición de M en sus componentes. Las constantes de decaimiento difieren en más de un orden, por tanto pueden seguirse de manera independiente. El registro de la magnetización longitudinal (M_L) genera contrastes T_1 , el de la magnetización transversal (M_T) genera contrastes T_2 . Figura adaptada de⁹¹

En estos casos los protones pierden la coherencia de fase dando lugar a una disminución de la magnetización transversal. La diferencia entre las señales T_2 y T_2^* , es que en la segunda no se corrigen las inhomogeneidades del campo magnético externo. Eso si se hace en el contraste T_2 enviando después del pulso de excitador, un pulso inversor. Para profundizar puede consultarse⁴⁹.

Los experimentos de resonancia miden la magnetización de un cubo que usualmente ronda los milímetros cúbicos de volumen. Para lograrlo detecta la magnetización global que tiene un componente longitudinal, y un componente transversal perpendicular a B_0 . En este sistema se aplica el pulso de radiofrecuencia que excita los núcleos al nivel de mayor energía (que está menos poblado), tendiendo a anular la magnetización longitudinal. Un pulso que deja igual de poblados los estados se denomina pulso de excitación de 90 grados⁴⁹.

Después de un pulso de 90° la componente longitudinal de la magnetización es nula ($T_1=0$), estando sobre el plano x,y (T_2 máxima). Inmediatamente después de un pulso de RF los spin están en fase, con el tiempo irán desfasándose⁴⁹ (ver figura 2.1, 2.1, y 2.3).

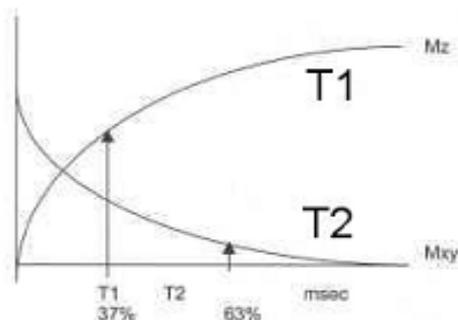


Figura 2.3 Esquema de decaimientos T_1 y T_2 luego de un pulso excitador.⁹¹

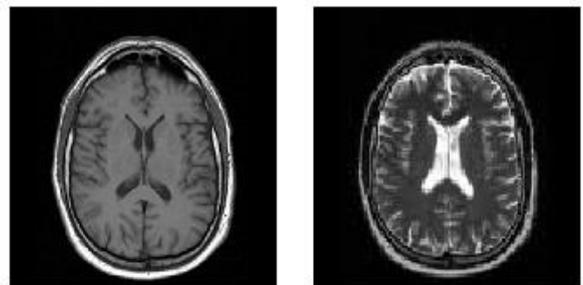


Figura 2.4. Contrastes generados en base a los decaimientos T_1 (izquierda) y T_2 (derecha).⁹¹

En resumen, la señal fMRI es dada porque una vez equilibrado el sistema, los núcleos excitados vuelven a emitir a la frecuencia de Larmor. El primer cambio en la recepción de la señal durante la relajación es debido a la magnetización transversal, dado que los espines rápidamente pierden la coherencia. El proceso de decaimiento de la magnetización transversal presenta una caída exponencial, con una constante temporal típicamente de algunos milisegundos (T_2 ronda los 30 a 150 ms)⁴⁹. Luego, la magnetización longitudinal se recupera más lentamente, con una constante de decaimiento (T_1) siempre al menos un orden mayor a T_2 . Puede considerarse que contribuyen independientemente a la señal de RM. Los signos opuestos de los decaimientos puede observarse esquemáticamente en la figura 2.3., los contrastes que pueden obtenerse entonces son los de la figura 2.4.

2.3. Formación de las imágenes.

El mapeado espacial que se requiere para la formación de imágenes precisa de la focalización del pulso en regiones espaciales diferentes en los ejes x , y y z . Para generar estas asimetrías se usan 3 campos magnéticos en gradiente (ver figura 2.5). Los campos en gradiente se crean mediante pares de bobinas recorridas por corrientes eléctricas en sentidos contrarios⁴⁹.

El valor máximo del campo interviene, entre otros factores, en la resolución espacial máxima y es fundamental para fijar el grosor mínimo del corte. Al afectar la magnitud del campo neto espacialmente, junto con el pulso de radiofrecuencia son los elementos del diagramado de la imagen espacial de RM⁴⁹.

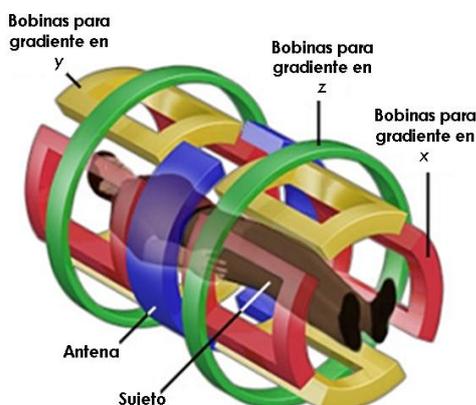
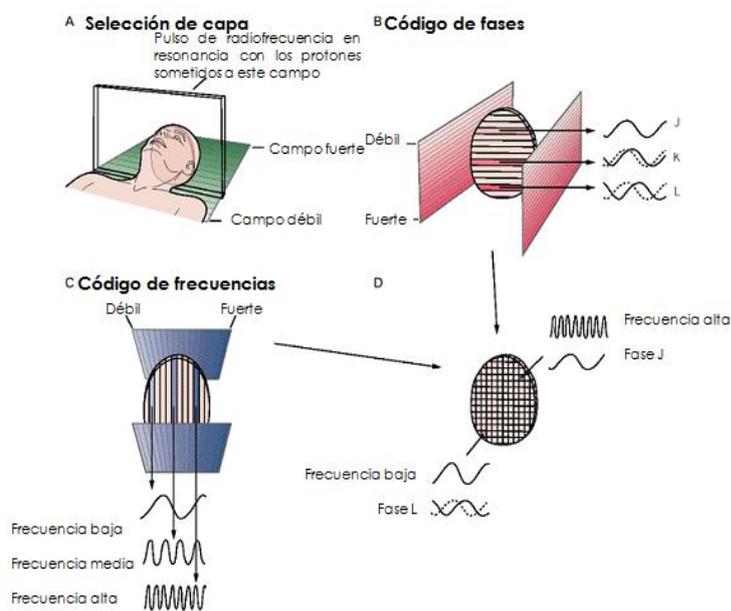


Figura 2.5. Esquema de bobinas utilizadas para generar campos en gradiente en un resonador típico. Campos magnéticos en gradiente, en el eje z paralelo al hueco del escáner, en el eje x e y . Bobina de radiofrecuencia (Antena). Adaptado de⁹¹

La selección de una capa en el eje z se basa en la diferencia entre los niveles de energía a lo largo del eje, que determina los tiempos a los que los núcleos se excitan. Para seleccionar una rodaja se ajusta el pulso de radiofrecuencias (a frecuencia de Larmor), al tiempo en que son excitados los protones de la capa sometida a un campo en gradiente en la dirección z . Así los átomos de una capa seleccionada están en resonancia al tiempo en que reciben el pulso de radiofrecuencia, y por tanto son los de la capa seleccionada los que podrán generar una emisión de RF justo luego del pulso.

Esa secuencia dura pocos milisegundos. Los decaimientos T1 y T2 subsiguientes, sobre todo T2, son muy rápidos. Para obtener las coordenadas espaciales en el plano x-y de la rodaja es preciso someterlo rápidamente a los otros gradientes. Este proceso es conocido como codificación de frecuencia y codificación de fase⁴⁹ (ver figura 2.5 y 2.6).

Cuando se cierra el gradiente de selección del plano z, se abre un gradiente en y, que codifica en fases. Por filas perpendiculares a la dirección del gradiente, los núcleos perciben la misma frecuencia. Los núcleos a un campo magnético mayor se relajan a una frecuencia mayor, por lo que se adelantan en fase respecto a los que están bajo un campo magnético menor. La codificación de frecuencia se realiza a través del gradiente en el eje x (ver figura 2.6).



La señal es desdoblada luego por análisis de Fourier. Las altas frecuencias se corresponden a los núcleos sometidos al mayor campo neto, que se excitan más rápidamente. Las bajas frecuencia corresponden a los núcleos excitados a menor campo. La decodificación de fase que se impuso antes por una variación gradiente y genera una excitación a diferente tasa en el eje y, que va a ocasionar entonces una diferencia de fase en los núcleos del plano. De esta manera, al medir la emisión RF, la señal está etiquetada espacialmente⁴⁹.

Figura 2.6. Esquema de selección de capa, código de frecuencias y código de fases. Figura adaptada de¹

El concepto fundamental es que los diferentes patrones en las frecuencias de excitación van a ser luego tomados en la señal de RM, dependiendo de la distribución de los espines en el espacio. Las características de la señal permiten luego estimar la densidad y distribución de los protones en la imagen.

El volumen completo se construye con el conjunto de datos almacenados ordenadamente (espacio K). Mediante transformada de Fourier, sensible a la amplitud, frecuencia y fase, se constituye sobre una escala de grises el valor de la señal en el voxel correspondiente⁵⁴ (contrastes, ver figura 2.4).

No existe evidencia de que los campos magnéticos o el pulso de radiofrecuencia causen daño de ningún tipo en los tejidos vivos, ni a corto ni a largo plazo.

2.4. Principios biológicos e imágenes funcionales, la señal BOLD

Si bien el cerebro representa entre el 0,8% y 2% del peso corporal, el consumo de oxígeno y glucosa con relación al resto del cuerpo es aproximadamente del 20%¹⁴. La actividad neural tiene consecuencias metabólicas importantes, dado el alto requerimiento energético para el mantenimiento y propagación de señales mediadas por los potenciales de membrana.

La molécula de alta energía más usada en el cerebro es la glucosa, y la extracción de energía es esencialmente aeróbica. De hecho, el metabolismo cerebral tiene un rendimiento de 5.5 moles de O₂ por mol de glucosa, lo que se aproxima mucho al rendimiento ideal de la reacción de combustión aerobia completa de la glucosa, que es de 6 a 1⁴⁹.

Para monitorizar la actividad metabólica del cerebro pueden usarse múltiples técnicas⁵¹. En fMRI se mide la señal BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent)⁴⁹, que es el resultado de los cambios hemodinámicos localizados, inducidos por la actividad neuronal regionalmente incrementada, provocada por un aumento en la actividad sináptica⁵⁵, asociada a la realización de una tarea cognitiva definida o bien durante el reposo.

El cambio en el metabolismo neuronal se correlaciona con los niveles de actividad sináptica^{4,49,55}, y la actividad sináptica con el aumento de la irrigación. El aumento de irrigación, se vincula con aumentos en la hemoglobina oxigenada, y por tanto, los niveles de actividad sináptica pueden ser detectados siguiendo los cambios en la susceptibilidad magnética de la hemoglobina al cambiar de estado de oxidación. Como resultado se modifican los campos locales, y por ende el contraste T2 se ve rápida y dinámicamente afectado. Esta es la estrategia básica de BOLD. El contraste T2 puede usarse para detectar cambios en la actividad cerebral porque sufre modificaciones según los niveles de oxigenación del cerebro.

La oxihemoglobina (Hb) es diamagnética, no tiene electrones desapareados y su momento magnético es cero. La desoxihemoglobina (dHb) es paramagnética, teniendo electrones desapareados y un momento magnético significativo. Este cambio provoca una diferencia de un 20% en la susceptibilidad magnética entre sangre completamente oxigenada y completamente desoxigenada⁴⁹.

La susceptibilidad de la sangre establece una diferencia con la susceptibilidad del tejido e introduce distorsiones en el campo magnético sobre la sangre y el tejido próximo a los vasos. La desoxigenación de la hemoglobina introduce inhomogeneidades microscópicas que afectan el decaimiento de la magnetización transversal (T2)⁴⁹. Esto ocurre porque estas distorsiones afectan el campo magnético efectivo sobre los protones, que se ven apantallados por los efectos de la dHb paramagnética, disminuyendo su frecuencia de precesión. A su vez, estas diferencias dadas por los niveles de dHb se acentúan en una relación lineal con la intensidad del B₀, y es la razón por la cual son necesarios campos tan potentes en fMRI.

La posibilidad de investigar la fisiología del cerebro mediante fMRI comenzó a ser estudiada por Seiji Ogawa en la década de los 80⁵⁶⁻⁵⁸. En 1990 Ogawa y sus colegas demostraron en roedores anestesiados sometidos a niveles crecientes de oxigenación del aire respirado, que bajo un campo de 7T, se veían afectadas las imágenes de resonancia⁵⁷. Observaron la aparición de bandas oscuras en la corteza, y le atribuyeron este efecto a las características paramagnéticas de la dHb. Estos resultados llevaron a Ogawa a especular que los niveles de oxigenación podían ser un buen marcador de áreas con un incremento de la actividad cerebral.

Diseñaron entonces experimentos para elucidar si la actividad incrementaba el consumo de oxígeno, aumentando la cantidad de dHb sin modificar el flujo; o por el contrario, si un incremento del flujo en ausencia de actividad y requerimiento metabólico podía ser la causa de la caída en los niveles de dHb.

Para evaluar el papel del consumo de O₂ en el contraste BOLD midieron simultáneamente la actividad por EEG y el contraste T2* a la vez que manipulaban los niveles de O₂ en el aire que respiraban las ratas. A su vez anestesiaron las ratas con diferentes niveles de halotano, un anestésico frecuentemente usado para anestesia general que deprime la actividad del cerebro. A altos niveles caía tanto la señal BOLD como la de EEG, a bajos niveles aumentaba el contraste BOLD y la señal EEG. Demostrándose entonces que los aumentos de la señal BOLD dependen de la demanda metabólica de oxígeno⁵⁹.

Para evaluar el efecto del flujo sanguíneo en la señal BOLD administraron O₂ 90% solo o junto con un 10% de CO₂, que no tiene efectos magnéticos pero se sabe aumenta marcadamente el flujo sanguíneo. En estas condiciones se perdía el aumento relativo de la señal BOLD, lo que puede explicarse por un aumento del flujo sin existir el requerimiento metabólico⁵⁷

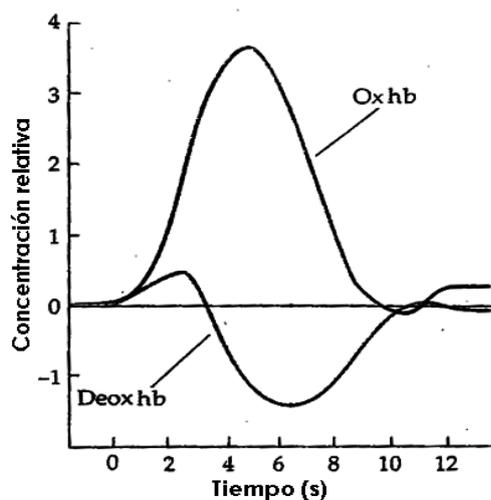


Figura 2.7. Cambios en los niveles de hemoglobina oxigenada (Oxhb) y deoxigenada (Deoxhb) asociados a la actividad neural. Adaptada de Malonek y Grinvald, 1996.⁶⁰

En resumen, el contraste BOLD depende del total de dHb presente en una región, lo que depende del equilibrio entre la demanda y consumo del O₂. Un interesante experimento que demuestra el tipo de relación entre los niveles de dHb/Hb y los niveles de actividad neural son los realizados por Malonek y Grinvald en 1996⁶⁰.

Estos autores expusieron la corteza visual de gatos a una fuente de luz, y analizaron el espectro de la luz reflejada. De esta forma lograron distinguir las diferentes contribuciones de dHb y Hb ante la estimulación con imágenes de líneas en una orientación adecuada para el área analizada.

Los perfiles encontrados se muestran en la figura 2.7, donde se observa que poco después del estímulo hay un aumento en los niveles de dHb (aprox. 2 segundos después del estímulo), seguido por un pico en los niveles de Hb, y simultáneamente una depresión grande en los niveles de dHb aproximadamente unos 6 segundos después del estímulo⁶⁰.

Además encontraron que los aumentos de Hb podían extenderse incluso más allá de las regiones en que podía asociarse a un aumento por la demanda metabólica. Los resultados de estos experimentos indican que el metabolismo exigido por la activación deliberada es aeróbico, así como también que los niveles de dHb son un excelente indicador espacial de las zonas de actividad.

Por otro lado, la inespecificidad de los niveles de Hb con las zonas de activación indica que la estructura y funcionamiento del sistema circulatorio del cerebro, muestran una respuesta poco informativa respecto de las áreas específicas de demanda metabólica.

En resumen, una mayor cantidad de oxígeno es direccionada a las áreas con altos niveles de actividad. Pero, dado que la señal BOLD sigue los niveles de dHb, los experimentos de MR estarían dando cuenta de la supresión del aumento en la dHb de las áreas con actividad intensa⁴⁹.

Los resultados antes mencionados explican por qué la señal BOLD se incrementa en las áreas asociadas a las tareas cognitivas a explorar. Lo que se evidencia es entonces un aumento de la irrigación focalizado hacia las áreas de mayor actividad. La señal BOLD en fMRI mide los niveles de dHb en un voxel a lo largo del tiempo. Ahora, estos niveles no dependen exclusivamente de la extracción de oxígeno de la sangre, sino también de las características del flujo sanguíneo en el cerebro⁴⁹.

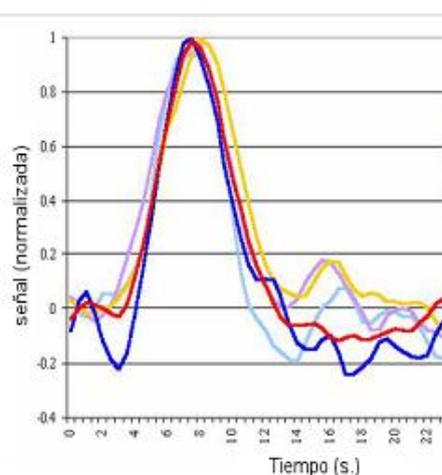


Figura 2.8. Ejemplo de respuestas BOLD inducidas, medidas en diferentes áreas de la corteza, en función del tiempo. Adaptada de ⁹¹

Los cambios hemodinámicos ante un estímulo, a diferencia de las respuestas de las neuronas corticales sensoriales (milisegundos), tiene una latencia de 1 o 2 segundos⁴⁹. Estos cambios en la señal desencadenados por la actividad neural son conocidos como respuesta hemodinámica (HDR, por sus siglas en inglés, ver figura 2.7 y 2.8).

La señal BOLD puede caracterizarse en una serie de etapas⁴⁹: En los primeros 1 a 2 segundos se observa una pequeña deflexión, atribuida al incremento relativo de los niveles de de dHb en la sangre, y que ha sido comprobado en varios estudios de espectroscopia óptica en animales (figura 2.7).

En 1995 los experimentos del grupo de Menon comprobaron este mismo efecto en fMRI, para esto presentaron un patrón visual flasheado durante 10 segundos mientras recolectaban los datos en un resonador de 4.0 T, a un TR de 100 ms, encontrando la misma caída. Siendo a su vez la región de la caída mucho más acotada a la región visual primaria estimulada, que la asociada a la subida de la señal BOLD. Esta especificidad en la caída inicial fue corroborada más recientemente en la corteza visual de gatos, estimulando columnas específicas de orientación.

Luego de esta latencia, los altos niveles de actividad, y demanda metabólica, inician un proceso de aumento en la señal, asociada a un incremento del influjo de sangre oxigenada. Esto disminuye dramáticamente la relación Hb/dHb, generando el pico de la señal⁴⁹. Cuando la actividad deliberada es extendida en el tiempo, consecuentemente este pico se extiende, adquiriendo una forma de plateau⁴⁹.

Por otra parte, dada la dependencia directa del aumento de la irrigación sanguínea por actividad exclusivamente sináptica⁵⁵, es una pregunta a explorar su implicancia en las significativas variaciones de la magnitud del pico en diferentes áreas de la corteza. El pico es mucho menor en áreas corticales evolutivamente más recientes. Tampoco se han estudiado las variaciones del pico relacionadas o permitidas por las propias dinámicas de la actividad espontánea o basal. Con esto me refiero a las modulaciones de la actividad espontánea independientes de la actividad sináptica (dadas por las glías, etc), y que son determinantes para mantener los niveles de actividad celular.

La eventual realización de estos estudios tendrá también un fuerte impacto en la comprensión de los mapas de activación obtenidos por fMRI, y posiblemente en las interpretaciones electrofisiológicas de los capos receptoriales de diferentes neuronas. El no tener estos factores en cuenta posiblemente esté actualmente generando la pérdida de información de otras posibles relaciones, invisibles a un aumento del flujo determinado por la actividad sináptica.

Una vez que la actividad neural cesa la señal decae y se mantiene un intervalo de tiempo por debajo de la línea de base. Esta respuesta es conocida como subimpulso. A nivel de los procesos biofísicos que cursa, esta caída puede deberse a que durante el intervalo posterior al estímulo, el flujo sanguíneo tuviese un incremento no compensado por el eflujo. Al cesar la demanda metabólica esto provocaría un exceso de sangre oxigenada provocado por un incrementado del volumen sanguíneo y un aumento de volumen en las venas de la zona⁴⁹.

La resolución espacial de los experimentos de fMRI (el tamaño de cada voxel) viene dado por la extensión y el ancho de cada capa y el número de elementos a registrar en la matriz de cada capa, generalmente de 64 X 64 o 256 X 256. Cuando se registra el cerebro entero, los voxeles suele tener un volumen de unos 4 a 5 mm³ para las imágenes funcionales, y 1 o 2 para las imágenes estructurales⁴⁹.

Este tamaño de voxeles es óptimo para minimizar la relación señal-ruido (S/R). Dado que se miden las cantidades relativas de dHb, si se reduce un voxel a la mitad, el cambio en la señal BOLD será la mitad de grande, disminuyendo la relación S/R. Esto sería incompatible con el registro de áreas que modifican muy débilmente la señal respecto a la línea de base, como ser los lóbulos prefrontales durante tareas cognitivas⁴⁹. Un tamaño mayor de voxeles introduciría errores debidos a encerrar un área parcial respecto a las modificaciones de requerimiento metabólico o incluso por el hecho de encerrar otros tipos de tejido diferente al nervioso, cuyos protones, si bien no afectan la señal BOLD, contribuyen al ruido. Otra razón para usar estos tamaños de voxel es incrementar el tiempo de adquisición⁴⁹.

2.5. Adquisición de datos experimentales.

Los experimentos clásicos de resonancia se basan en el diseño de tareas en bloques que son realizadas por el sujeto a intervalos regulares. En base a este diseño se modela la señal BOLD esperada, y mediante una regresión lineal de los datos adquiridos se mapean las áreas de la corteza asociadas a la tarea, más comúnmente conocidos como mapas de activación.

Una estrategia que más recientemente comenzó a utilizarse para explorar la conectividad funcional del cerebro es la resonancia magnética en estado de reposo. En estos experimentos se instruye a los sujetos a mantenerse lo más quietos posible, cerrar los ojos, no pensar en nada sin dormirse. Discutiré más profundamente las bases y avances en estos estudios en los capítulos 3 y 4. Los datos utilizados en este trabajo son de este tipo y sus características específicas se describirán en el capítulo 5.

2.6. Preprocesado de imágenes de fMRI.

Esta sección es apenas una introducción general, dado que profundizaremos en varias de las fuentes de artefactos, así como en las estrategias y parámetros utilizados para su eliminación en el capítulo 5, puntualizando los parámetros y programas utilizados en nuestro trabajo.

Uno de los problemas fundamentales que presenta esa técnica en los experimentos con tareas, es que la actividad deliberadamente inducida es realmente pequeña (5% aprox.)⁴⁹ comparada con la intensidad total de la señal. Incluso más problemático es que estas modificaciones deliberadas son mucho menores que otros cambios provocados por variabilidades espaciales y temporales inducidas por la técnica *per se*, no asociadas a la tarea específica.

Esto se debe a que la señal de RM colectada es una corriente en la bobina de recolección, y esta cantidad refleja los cambios en la magnetización causados por el pulso de radiofrecuencia (señal), así como también las fluctuaciones térmicas en la muestra y en el hardware (ruido). La relación señal ruido se define como el cociente entre la intensidad de la imagen en la región a mapear y la intensidad de una región de la imagen

fuera de esta⁴⁹, dado que las fluctuaciones inespecíficas se encuentran uniformemente distribuidas en la imagen. Utilizando esta relación se evalúa el desempeño del escáner.

Para las imágenes estructurales se define la relación contraste/ruido, siendo el contraste dependiente del decaimiento a evaluar (T1), y es esencialmente uniforme en un tipo similar de tejido. Para las imágenes funcionales se evalúa el contraste dinámico en la señal T2*, el fSNR (fSNR, functional Signal to Noise Ratio).

En los experimentos clásicos el fSNR refiere a las diferencias de amplitud en la señal BOLD asociada a la realización de una tarea en bloques. Esta variación es diferente para distintas áreas de la corteza. Así, por ejemplo, un área asociada al procesamiento cognitivo de alto nivel como el giro fusiforme del lóbulo temporal, al ser estimulado con rostros puede mostrar diferencias correlativas al estímulo de 1,1% por encima de la línea de base. Si el estímulo es una un objeto o una herramienta, esa diferencia puede llegar a ser de apenas un 0,3% entre las 2 condiciones (Tarea/pausa)⁴⁹. Es parte de las funciones del preprocesado aumentar la relación señal/ruido lo más posible.

Experimentalmente se puede aumentar la fuerza del campo magnético, a sabiendas de que representa un compromiso con la pérdida de señal de las estructuras ventrales del cerebro⁴⁹. También pueden colectarse más datos. Paralelamente se puede disminuir el ruido, utilizando un buen diseño experimental para distinguir las señales relativas a una tarea del ruido no relacionado.

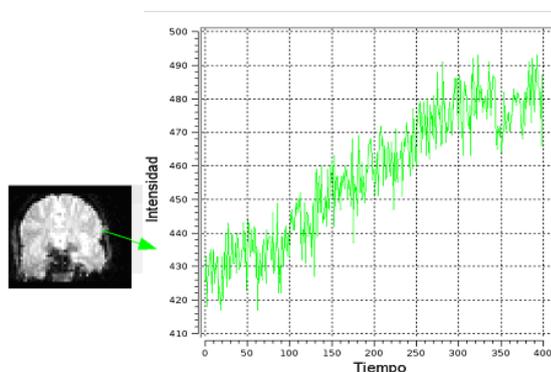


Figura 2.10. Efecto de la temperatura en la amplitud media de la señal BOLD a lo largo del tiempo del experimento. Adaptada de⁹¹

En cuanto al ruido térmico, este provoca un aumento en la intensidad media de la señal a lo largo de la corrida del experimento, generado por el aumento de la temperatura (ver figura 2.10). Edelstein y colaboradores encontraron en 1986 que este ruido incrementa linealmente su incidencia en la amplitud de la señal con la fuerza del campo de base⁴⁹. Su variación es uniforme en el cerebro, y por lo tanto es independiente de la localización espacial del voxel. No obstante, depende de la amplitud de la señal, aumentando la desviación de la distribución gaussiana centrada en la intensidad media del voxel a lo largo del tiempo.

A estas fuentes de ruido independientes del sujeto pueden sumarse todas las asociadas a las inhomogeneidades estáticas de los campos en gradiente, que se corrigen durante el preprocesado que comentaremos más adelante (ver figura 2.11), y otras dependientes del ruido del sistema.



Figura 2.11. Ejemplo del efecto de las inhomogeneidades del campo magnético en los contrastes y su corrección mediante transformadas discretas de coseno. Adaptado de clase SPM ⁹².

Otra fuente de ruido intrínseca de las medidas de fMRI es la provocada por causas fisiológicas y movimientos. Los movimientos de la cabeza son particularmente corruptivos y comunes en fMRI, así como los movimientos a menor escala provocados por actividades fisiológicas oscilatorias regulares, como el ritmo

cardíaco y la respiración (desarrollado en capítulo 5).

Globalmente, para minimizar las fuentes de ruido y distorsiones, se realiza un preprocesado estandarizado de las señales recolectadas en todos los experimentos de fMRI. Este preprocesado es aplicado de forma generalizada a todos los datos de fMRI de manera similar, independientemente del diseño experimental particular. Para esto se utiliza software al que se puede acceder libremente^{61,62}.

3- Herramientas para el estudio de la organización macroscópica del cerebro

3.1. Introducción

Comenzaremos definiendo la conectividad funcional en fMRI como las interacciones dinámicas o dependencia estadística, de cualquier tipo, entre áreas del cerebro cuya mínima resolución es un voxel. En un voxel se encierra un gran número de neuronas (unas 90.000 a 100.000 por milímetro cúbico de corteza)⁴.

Los voxeles interactúan a larga distancia de manera estable, o temporalmente invariante en los experimentos, mediante la conectividad anatómica, dada por grandes grupos de axones de proyección.

Dado el fuerte impacto en nuestro conocimiento acerca del cerebro, pero también en todas las estrategias de análisis y modelado, en este capítulo resumiremos las principales herramientas utilizadas para el análisis de la conectividad anteriormente definida, tanto funcional como anatómica.

3.2. Modelado del cerebro utilizando redes complejas: Las herramientas.

El análisis de grafos para estudiar algunos aspectos del cerebro, particularmente para el análisis de datos de fMRI, se ha vuelto muy popular. Como ya comentamos, una red es una manera de describir un conjunto de elementos que interactúan. Formalmente un grafo G es una lista de nodos y conexiones de a pares.

En los experimentos de fMRI los nodos suelen representar alguna parcelación espacial definida a priori, o por la definición de la técnica, y los puentes representan alguna medida de la interacción entre ellas. Estas conexiones pueden ser pesadas (indicando la fuerza de la conexión) o dirigidas (indicando el sentido de la interacción)⁶³. Generalmente el tamaño de los datos implica tener que seleccionar de alguna manera sistemática la información. Para esto suelen aplicarse parcelaciones *a priori*⁶⁴ y usarse umbrales a las medidas de interacción. Estas estrategias son habitualmente arbitrarias, definiendo matrices binarias no dirigidas.

Dado que en la definición de las interacciones se encierran las propiedades a explorar, comenzaremos este capítulo comentando diferentes tipos de análisis que pueden hacerse. Las medidas de interacción se realizan sobre las series temporales extraídas a la definición espacial utilizada. Estas series pueden compararse por diversas estrategias de procesamiento de series temporales, como ser información mutua, coherencia, correlaciones lineales, componentes principales, componentes independientes, componentes probabilísticamente independientes, etc.

3.2.1. Construcción de redes por correlación lineal.

En este trabajo se definieron las redes por correlaciones lineales (interacciones) umbralizadas entre las series temporales de todos los voxeles correspondientes a la sustancia gris (nodos). El coeficiente de correlación lineal, o coeficiente de Pearson (r) entre dos señales temporales ($x(t), y(t)$) se describe como,

$$r = \frac{\langle (x - \langle x \rangle)(y - \langle y \rangle) \rangle}{\sigma_x \sigma_y}$$

Donde $\langle x \rangle$ e $\langle y \rangle$ son las intensidades de señal media de x e y respectivamente. $\langle (x - \langle x \rangle)(y - \langle y \rangle) \rangle$ es la señal media en el tiempo para las señales x e y , σ_x y σ_y son las desviaciones estándar para las señales. El coeficiente de correlación puede adoptar valores entre -1 y 1 , y su valor indica la fase en que varían las 2 señales. Un valor de -1 implica que siempre que una señal aumenta, la otra señal disminuye, un coeficiente de 1 lo opuesto. Si la correlación entre 2 señales es nula, no hay una relación lineal entre variación de las señales a los largo del tiempo.

El uso de esta medida para evaluar conectividad funcional implica ciertas asunciones sobre las características de la señal que es importante destacar:

1- Implica esperar que el tiempo de promediado no está asociado a variaciones de las interacciones, o dicho de otra forma, se espera que la interacción entre los nodos sea estática. Puede pensarse que en estado de reposo, así como en estados farmacológicos, pero en los que no hay factores dependientes del tiempo no determinados, las correlaciones puedan ser una medida adecuada de interacción.

2- Además de ser homogénea en el tiempo, las relaciones funcionales que podemos evidenciar son puramente lineales. Cualquier par de señales pueden tener una distribución normal de las intensidades en el tiempo, y sin embargo, la estructura temporal de las interacciones encerrar información que se vuelve invisible en su estructura ante el promediado temporal, o pueden introducir correlaciones espurias, o que al menos no reflejar de forma fiel la interacción existente.

3- Cuando asumimos que 2 señales están correlacionadas, esto no implica ningún tipo de causalidad. De hecho, una correlación positiva entre 2 señales puede ser causada por una tercera que las provoca, o incluso puede ser imposible de determinar efectivamente en las escalas temporales de resonancia.

Para explorar interacciones no lineales debe recurrirse a otros tipos de análisis de similitud entre las señales, como por ejemplo la información mutua. La causalidad puede ser evaluada mediante cálculo de correlaciones parciales u otros test de causalidad. Todas estas estrategias suelen ser computacionalmente mucho más costosas, limitando su aplicación a parcelaciones espaciales en pocas regiones.

En nuestro caso trabajamos con correlaciones lineales a una definición espacial de voxels. El resultado son matrices pesadas para grafos del orden de 10^4 nodos. Para trabajar con estos datos se hace imprescindible reducirlos. Se impone entonces un umbral al coeficiente de correlación r , por debajo del cual las interacciones se consideran irrelevantes, y sobre el cual las interacciones van a considerarse significativas.

Teniendo en cuenta las características del método, eso no evita poder extraer importantes conclusiones de este tipo de análisis. En el presente trabajo consideramos las correlaciones independientemente de su signo, a 3 diferentes umbrales, siendo las correlaciones positivas o negativas consideradas como componentes de la misma red.

3.2.2. Análisis de componentes independientes (ICA) y probabilísticamente independientes (PICA)

En el dominio espacio-temporal, un estudio de fMRI de todo el cerebro revela patrones complejos de correlaciones y anticorrelaciones de largo alcance que puede reducirse a un pequeño número de prototipos utilizando la técnica mencionada más arriba, el Análisis de Componentes Independientes (ICA). El ICA asume que todos los datos de un experimento de fMRI consisten en un set de componentes espacialmente sobrepuestos, con un patrón espacial y temporalmente independiente^{65,66}. Dicho de otra manera, ICA busca los componentes mínimos que describen los cambios en la activación total en todos los tiempos.

Estas técnicas presentan algoritmos con pequeñas variaciones que logran hacer hincapié en una mayor definición espacial o temporal de los componentes. En cualquier caso, la aplicación de ICA da como resultado la identificación de sets de voxels que tienen fluctuaciones similares en el correr del tiempo de su señal BOLD. Y estos pueden estar distribuidos en diferentes partes del cerebro.

La descomposición en componentes probabilísticamente independientes, PICA, es similar a ICA, con la única diferencia de que suma un factor de variabilidad gaussiano (η), pero ambas variantes descomponen una matriz de tiempo por voxels (datos de fMRI), a series temporales no gaussianas y mapas espaciales de los componentes^{36,67}.

Utilizando PICA en 2005 se definieron las redes de reposo (RSN) en el cerebro⁶⁷. Las características del algoritmo de PICA utilizado para definir las RSN, donde las series temporales se describen en un vector x ,

$$x_i = A s_i + \eta_i.$$

A es una matriz $p \times q$, siendo p las señales y q los componentes ocultos, por tanto con $q < p$. Las series temporales para cada componente son los s_i . El ruido gaussiano que distingue este algoritmo de ICA es η . Todo el desarrollo del algoritmo consiste en encontrar la matriz inversa de A , W , que cumple con,

$$\hat{s} = Wx$$

Asumiendo que los s_i y η_i son mutuamente independientes. Por un desarrollo más profundo de los mecanismos usados para obtener esta matriz puede consultar Beckmann *et al* 2005.

Las redes así definidas pueden mapearse sobre el cerebro en función de su correlación con cada componente. Estos resultados se exponen en el próximo capítulo.

3.3. Parámetros de clasificación de redes

Clásicamente, los primeros modelos teóricos para describir redes se enmarcaban en los estudios de sobre grafos aleatorios de Paul Erdős y Alfréd Rényi. Luego surgieron otros modelos, como los de Watts-Strogatz Barabási-Albert, y muchas variaciones de ellos. Como se discutió anteriormente, del modelado de redes surgen varias definiciones de interés frecuentemente estudiadas durante el modelado del cerebro, que resumiré a continuación,

Redes de mundos pequeños⁴³: Bajo este concepto se encierra la propiedad que presentan algunas redes extensas de mantener una distancia muy corta para conectar 2 nodos. La distancia entre 2 nodos se define como el número mínimo de puentes que debe recorrerse para unirlos. En una red en crecimiento, se dice que una red tiene la propiedad de mundo pequeño si la mediana de las distancias mínimas entre pares de nodos crece menos rápido que el número de nodos. Esta propiedad es característica de la mayoría de las redes complejas, y puede ejemplificarse con las conexiones de citas científicas, las conexiones de vuelos, de actores en Hollywood, etc. Esta propiedad está también presente en las redes completamente aleatorias^{43,63}.

Clustering: Representa el grado de agrupamiento interno de subgrupos de nodos. Para evaluarlo Watts y Strogatz en 1998 definieron el coeficiente de clustering que ya hemos definido en el capítulo 1.

El coeficiente de clustering para una red conexa queda definido como el promedio de los coeficientes para cada nodo. Para los grafos aleatorios, como los puentes están aleatoriamente distribuidos con una probabilidad p , $C=p^{43}$.

Distribución de grado: Generalmente la cantidad de puentes que salen de un nodo no es igual para todos los vértices de un grafo. Estas variaciones se evalúan por medio de una distribución, $P(k)$, que informa sobre la probabilidad de que un nodo aleatoriamente seleccionado tenga exactamente un número k de conexiones⁴³. Técnicamente para que la probabilidad tenga sentido se asume que uno tiene un ensemble de grafos generados por el mismo proceso y se pregunta en el ensemble que fracción de los nodos tiene un degree k . En los grafos aleatorios, como las conexiones están aleatoriamente distribuidas, esta distribución se asemeja a una distribución de Poisson con un máximo en $P(\langle k \rangle)$, siendo $\langle k \rangle$ el promedio del grado (degree) de todos los nodos.

Para un gran número de redes complejas, la distribución se aleja de la esperada para un grafo aleatorio, y suele ser descripta por una ley de potencia⁴³ del tipo $P(k) \sim k^{-\zeta}$

Estas redes son conocidas como redes libres de escala, debido que si uno cambia la escala (multiplica k por una constante) la distribución resultante se puede factorizar en una constante por la distribución original. Esta distribución indica la posibilidad de la existencia de nodos muy conectados, denominados “Hubs”⁴³. Una de las características de la resistencia es que fortifican la estructura y la estabilidad de las redes, haciéndolas muy resistentes a la eliminación aleatoria de nodos, si bien son muy sensibles a los ataques dirigidos sobre estos hubs. La presencia de estos nodos hace muy difícil generar componentes no conexos del grafo original ante el ataque aleatorio, además, su presencia tiene una fuerte influencia en la propagación de la información sobre la red⁴³.

Estos parámetros son de suma importancia para caracterizar las redes experimentales. Suelen utilizarse con fines clasificatorios dada la compleja topología de las redes naturales. Para analizar y relacionar la estructura de las interacciones en redes naturales se han desarrollado métodos variados, de bajo costo computacional, y que permiten extraer información a la que puede dársele un sentido biológico, funcional o de procesamiento de la información. A un análisis de estos dedicaremos gran parte de este capítulo.

3.4. Modelos estadísticos sobre redes complejas.

Los grafos de conectividad funcional pueden ser analizados de manera descriptiva, como un camino para comprender las características del sistema. De forma general las redes funcionales extraídas del cerebro, incluso a diferentes escalas espaciales y temporales, tanto en tareas, reposo, anestesia, etc, presentan un grupo de características comunes. Un escueto resumen de estas encontramos en Fraiman *et al*⁶⁸

1- Densas correlaciones locales y pocas interacciones de largo rango, presentando propiedades de Mundos Pequeños.

2- A una resolución adecuada las redes presentan una distribución de grados libre de escala.

3- Las redes presentan una tendencia de los nodos con similar grado a conectarse directamente.

4- Coexisten correlaciones y anti-correlaciones de largo alcance.

5- Los patrones de correlaciones de larga escala, estudiados por medio de los grafos asociados, son independientes del estado del sujeto. Esto es, son equivalentes ante la ejecución de tareas, en estado de reposo, frente a condiciones de anestesia, etc.

6- Gran parte de los datos observados en las dinámicas funcionales del cerebro no logran ser explicados adecuadamente por una descripción de la conectividad anatómica subyacente.

Estas características han sido y son exploradas de diferentes formas, pero ninguno de los enfoques actuales ofrece una explicación consistente a todas estas al mismo tiempo. En esta sección explicaremos como estas son también propiedades emergentes del modelo de Ising, y como esto podría dar cuenta de una posible configuración que necesita adoptar el cerebro para funcionar, independientemente de la tarea a realizar.

El modelo de Ising considera un enrejado con N sitios, y asume que cada sitio i tiene una variable s_i asociada, donde s_i puede valer $+1$ ó -1 . Cualquier configuración particular del enrejado vendrá dada por el set de variables asociadas a cada sitio, y la energía en ausencia de un campo externo será,

$$E = -J \sum_{i,j=nn(i)}^N s_i s_j$$

Donde $N=L \times L$, L es el tamaño del enrejado, J es una constante de transformación y la sumatoria en j corre en todos los sitios cercanos a i . Al aplicar este modelo en problemas de mecánica estadística, se define al enrejado como un sistema cuya configuración tiende a ordenarse por las interacciones de los sitios (partículas), y este ordenamiento depende de las variaciones impresas en ellas por las fluctuaciones térmicas del ambiente⁶⁸.

Este modelo es equivalente al modelo de Hopfield de redes neuronales, al agregarle temperatura⁶⁹. Resulta interesante destacar que las variaciones energéticas en el modelo de Hopfield con la temperatura han sido investigadas como una potente herramienta probabilística para la elección óptima de mínimos globales.

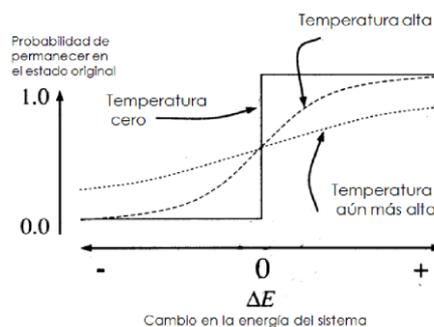


Figura 3.10. Probabilidad de cambiar de estado en función de la temperatura. A una temperatura de 0 se comporta como una red de Hopfield. Figura adaptada de ⁶⁹

En el modelo de Hopfield la dinámica de la red la estaciona en mínimos locales de energía. El agregado de la variable temperatura permite controlar el proceso de manera que llegue a los mínimos globales. Como muestra la figura 3.1, si se utilizan funciones de tipo termodinámico, la probabilidad de transitar a un nuevo estado no es solo función de la diferencia de energías sino también de la temperatura. A mayor temperatura las probabilidades de ocupación se vuelven menos dependientes de las diferencias de energía, por lo que es posible que el sistema abandone el mínimo local, relajándose a un nuevo estado; la disminución de la

temperatura favorece el encuentro de un nuevo mínimo. Esto aumenta la probabilidad de llegar a mínimos globales.

En Fraiman *et al*⁶⁸ se generaron grafos con la evolución temporal del modelo de Ising aplicando el algoritmo Metropolis Monte Carlo en condiciones de conexiones periódicas en 2D. El modelo fue evaluado para enrejados de $L=200$, cada punto temporal corresponde a $\Delta t=L \times L$, lo que da la posibilidad de que al correr a lo largo de todo el enrejado el estado del sitio pueda cambiar. Con un $J=1$, a diferentes temperaturas T , pero posterior a la termalización del sistema, se obtuvieron 2000 configuraciones separadas por un Δt . De ellas se extrajeron las series temporales del estado de cada sitio, de los que generaron y exploraron las características del grafo asociado⁶⁸.

El comportamiento de ese modelo a bajas temperaturas ($T=2$) refleja un ordenamiento en el cual los sitios se encuentran alineados. Por encima de una temperatura crítica ($T=3$) el sistema se encuentra desordenado, estando el estado de los sitios distribuidos de forma aleatoria. En la temperatura crítica ($T_c=2.3$) tiene una estructura de fractal, donde se observan grupos de sitios alineados de todos los tamaños, a la vez que muestran correlaciones temporales de largo rango⁶⁸.

Los grafos así obtenidos fueron comparados a los grafos de conectividad funcional extraídos por correlación lineal, positiva y negativa, para las series temporales de cada voxel en experimentos de rs-fMRI (resting state funcional MRI).

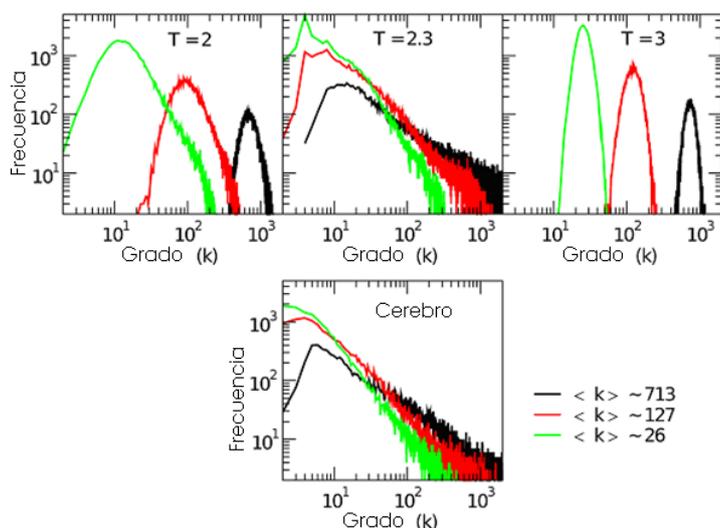


Figura 3.2. Distribución de grados para redes de correlación positivas. Arriba, para el modelo de Ising a $T=2$, $T=2.3$ y $T=3$ para valores de $\langle k \rangle$ similares a 26, 127 y 713. Abajo, distribución de grados para las redes de correlaciones positivas extraídas del cerebro, a iguales $\langle k \rangle$. Figura extraída de⁶⁸

Las conclusiones más importantes que pudieron extraerse con esta estrategia es que las redes extraídas para el modelo de Ising a temperatura crítica son indistinguibles de las redes de conectividad funcional extraídas del cerebro. Exploraron varias características de las redes complejas. Una de ellas, la distribución de grados (ver figura 3.2), muestra claramente como el modelo de Ising presenta propiedad de pequeños mundos solo a temperatura crítica. Para todos los grafos (cerebro con correlaciones positivas y negativas, e igualmente para Ising) se exploró la relación del coeficiente de clustering con el grado de los nodos, resultando muy similares⁶⁸. Además, solo a esta temperatura es equivalente con las redes en estado de reposo.

Estas características en común podrían interpretarse como que la configuración funcional del cerebro implica un arreglo permisivo. En el modelo queda formalmente expresado como el punto crítico de transición de fase de segundo orden. Punto en el cual el sistema presenta un comportamiento emergente basado en la máxima variabilidad del ordenamiento y relaciones de las actividades de sus unidades constituyentes. El hecho de que resultados similares se encuentren a diferentes resoluciones espaciales y temporales, así como farmacológicas, en tareas o en reposo, estaría dando cuenta de un principio muy general de organización del cerebro^{15,68}.

3.5. Análisis de Comunidades y modularidad.

En el estudio de las redes complejas es frecuente la búsqueda de estructura de comunidades, esto es, la de grupos de nodo más densamente conectados entre sí que con el resto. El análisis de comunidades tiene la ventaja de que los resultados son biológicamente interpretables. Describiremos a continuación algunas estrategias utilizadas para detectar comunidades y evaluar modularidad en redes complejas, dado que son frecuentemente usadas en la investigación porque son sumamente informativas y fáciles de interpretar. Estas estrategias fueron utilizadas en nuestro trabajo experimental.

Una forma de extraer información respecto a la organización interna de una red es calcular la modularidad. Algunos autores la usan como una medida de la segregación de la información en una red nerviosa⁷⁰. Frente a una red con i particiones, la modularidad (M) se define como la fracción de conexiones internas de las subredes (e_{ii}) respecto a la sumatoria de las conexiones entre las subredes⁶³.

$$M[\{i\}] = \sum_i e_{ii} - \sum_i n_i^2, \text{ donde } n_i = \sum_j e_{ij}$$

Donde e_{ij} es la fracción de conexiones de puentes en el módulo i , que se conectan al módulo j . En la sumatoria se contempla el caso $j=i$. La modularidad para una partición definida puede tomar valores entre 0 y 1. La modularidad de una red refiere a la partición que da un M máximo.

Debido a que el cálculo de todas las posibles particiones es excesivamente costoso, se han desarrollado una gran variedad de algoritmos para estimar las particiones óptimas de una red. Las estrategias comúnmente usadas pueden clasificarse como aglomerativas o corrosivas, dependiendo del tipo de análisis.

En los algoritmos aglomerativos se parte de tomar cada nodo como una comunidad independiente, y en un proceso iterativo que evalúa la modularidad en cada paso, se fusionan los nodos o comunidades de forma de optimizar el valor original. En este trabajo utilizamos el algoritmo aglomerativo propuesto en 2007 por Ken

Wakita y Toshiyuki Tsurumi⁷¹ basado en el algoritmo de Clauset, Newman y Moore (CNM)⁷², y que describiremos en profundidad en el capítulo 5.

Las estrategias corrosivas se basan también en un proceso iterativo, pero que tiene su origen en un grafo totalmente conexo como única comunidad. Por medio de diferentes parámetros se seleccionan puentes a cortar. En este trabajo se realizó una variación del algoritmo corrosivo de Radicchi *et al*⁷³ que se describirá también en el capítulo 5.

4- Organización macroscópica del cerebro, de los datos a los modelos

4.1. Introducción

En este capítulo resumiremos los principales resultados por técnicas de neuroimagen de los análisis de conectividad, por medio de herramientas clásicas y alternativas. Cabe destacar que gran parte de las estrategias de análisis de fMRI apuntan a seleccionar la información biológicamente relevante de las señales, así como los modelos pretenden que las características relevantes tengan un rol preponderante en la dinámica de los sistemas modelados. En este capítulo haremos hincapié en el hecho de que los modelos anteriormente mencionados se basan en supuestos teóricos para extrapolar las cualidades de las unidades funcionales del SN, estos modelos hoy cuentan con datos objetivos de funcionamiento o niveles de organización superiores.

En este sentido, sobre la mitad de este capítulo se buscará bajar desde los datos experimentales a sus consecuencias en los modelos antes mencionados. En este punto resaltaremos los supuestos y estrategias de análisis de señales utilizados para extraer información de los datos de fMRI, de DTI (Diffusion tensor imaging) y DSI (diffusion spectrum Imaging), por más información sobre estas técnicas consulte⁵¹. Los primeros brindan información sobre la dinámica de funcionamiento y/o procesamiento de la información en el cerebro, los segundos sobre la estructura anatómica sobre la cual se desempeña.

Más adelante se ejemplificarán las diferencias existentes entre las redes funcionales y de conectividad anatómica, pero cabe destacar que el análisis de estas redes refleja aspectos muy diferentes del funcionamiento del cerebro. Pueden pensarse como que conocer las calles (conexiones) en un mapa da una información muy parcial del tránsito en ellas (actividades neuronales).

Concluimos esta monografía con un breve resumen de las teorías desarrolladas en base adaptaciones de modelos de redes neuronales, así como a inferencias desde los datos experimentales, para explicar el comportamiento emergente del cerebro como un todo.

4.2. Modelado del cerebro utilizando redes complejas: Los datos

Los estudios de conectividad, tanto funcional como anatómica, son técnicas exploratorias basadas en datos objetivos. Es con el fin de explicar estos datos es que se buscan formulaciones concretas que puedan dar en alguna medida una explicación. Es explorando las inferencias del modelo que mejor se ajuste a los datos, que se busca dar comprensión a las dinámicas observadas. Las características concluyentes, predictivas, o “realmente reales” de estos resultados deben ser evaluadas en función de las limitaciones de los modelos usados para seleccionar las características informativas de los datos, así como de los modelos aplicados para interpretarlos, que fueron en gran medida descriptos en los anteriores capítulos.

En esta sección resumiremos algunos trabajos importantes, remarcando las herramientas usadas y los importantes resultados obtenidos. De modo general, la conectividad anatómica da cuenta de cómo se relacionan de forma estable las diferentes unidades de la red-cerebro, en un parcelado definido. Sobre ese esqueleto estático se desarrollan interacciones dinámicas, que se asocian al flujo de información en el cerebro así como a sus dinámicas de funcionamiento. De estas dinámicas da cuenta la conectividad funcional.

Un resultado general, de acuerdo a Sporns et al 2004⁷⁴, es que las redes anatómicas presentan muchas de las características de las redes de mundo pequeño, pero no las de redes libres de escala. Por otro lado algunas redes funcionales obtenidas en diversas escalas temporales muestran globalmente la propiedad de ser libres de escala.

4.3. Conectividad estructural.

La conectividad estructural o anatómica en imagenología se determina en experimentos de DTI, que evalúan la anisotropía de la difusión del agua. Una característica de las células de Schwann mielinizantes es un gran exceso de membrana fuertemente empaquetado. Las características hidrofóbicas de las grasas, sumado a su empaquetamiento, provocan que las moléculas de agua circundantes deban encontrarse de forma muy ordenada para estabilizarse. Las características diferenciales de libertad de movimiento del agua generan contrastes que permiten evaluar la conectividad anatómica dada por gruesos paquetes de fibras, como las fibras de proyección.

Utilizando técnicas de DSI se generó un mapa de 1000 áreas anatómicas del cerebro con un tamaño promedio de 1.5 cm².⁷⁵ Exploraron varios parámetros de las redes complejas, y realizaron un análisis de comunidades optimizando la modularidad. Encontraron 6 comunidades que optimizaban la modularidad (ver figura 4.1).

Encontraron 6 módulos, 4 conectados con sus cortezas contra laterales, en áreas frontales y temporo-occipitales. Los otros 2 comprenden regiones bilaterales de la corteza medial, y están centrados en el cíngulo posterior y en la corteza del precuneo y la corteza pericalcarina. Evaluaron dentro de estos módulos

el posicionamiento de los nodos conectores, regionales más interconectados a su módulo y provinciales más conectados a otros módulos.

Encontraron que los nodos regionales seguían espacialmente un patrón antero-posterior medial sobre la corteza (figura 4.1, A). Incluyendo de manera bilateral la región rostral y caudal de la corteza cingulada, el lóbulo paracentral y el precúneo. Vistas a una alta resolución estas ROIs (Regiones de interés) se corresponden con los nodos de gran conectividad de las regiones posteriores mediales y de la corteza parietal (figura 4.1, B).

Los nodos provinciales se encontraban en la corteza frontal (ej. medioorbitofrontal) y temporoparietal (ej. En la parte alta del surco temporal superior), o en módulos occipitales (ej. Calcarina). La mayoría de las regiones núcleo se encuentran en los 2 módulos mediales. Además, si se combinan estos nodos, recae sobre ellos el 70% de las conexiones.

Un estudio a menor escala revela patrones de conectividad evidenciados por otras técnicas, como ser comunidades que abarcan las vías visuales dorsales y ventrales de la corteza. Un estudio similar para la corteza frontal revela comunidades centradas en la corteza orbital medial y frontal lateral⁷⁵.

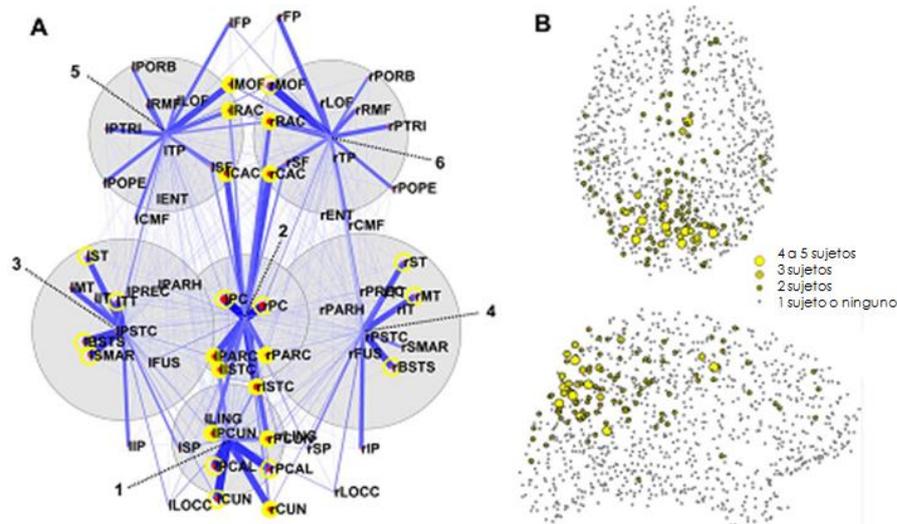


Figura 4.1. Modularidad y clasificación de los hub. A. Plano dorsal, los nodos representan subregiones anatómicas. La posición espacial de las regiones corresponde a las coordenadas del centro de masa calculadas para cada participante. Se muestra para un sujeto los 6 módulos encontrados por optimización de la modularidad centrados en sus centros de masa (círculos grises) y con un tamaño proporcional a su número de miembros. Los puentes corresponden al promedio de la densidad de conexiones entre las regiones del módulo y de otros módulos. Las coordenadas corresponden al centro de masa del nodo conector. En círculos amarillos se representan los conectores regionales, sin amarillo los conectores provinciales. B. Nodos conectores obtenidos de un análisis de las matrices de conectividad de alta resolución. El tamaño de los puntos refleja la representatividad en los diferentes sujetos de la conectividad como conector de las ROIs.⁷⁵

De forma general, la red de conexiones anatómicas resultante presenta una distribución libre de escala y es también una red de mundos pequeños. Como se mencionó anteriormente este tipo de redes presentan un paso corto pequeño entre 2 nodos aleatoriamente seleccionados. Existiendo además una relación entre las áreas anatómicamente más conectadas con áreas determinantes en los análisis de conectividad funcional.⁷⁵

4.4. Conectividad funcional.

La conectividad funcional en experimentos de resonancia magnética refiere al análisis las relaciones entre las actividades cerebrales, medidas como una respuesta hemodinámica a tareas o en estado de reposo, independientemente de sus correlatos anatómicos. Es importante destacar que si bien a un análisis anatómico del cerebro puede atribuírsele un significado de base física concreta al momento de analizarlo como una red compleja, esto no necesariamente debe aplicarse *a priori* a la dinámica funcional del mismo. Si bien es un campo fuerte de investigación la relación o dependencia entre la estructura anatómica y la conectividad evaluada desde una perspectiva funcional.^{76,77}

En este sentido, la conectividad funcional explora la dependencia estadística de la actividad entre grupos de neuronas mediante correlaciones lineales o parciales, coherencia espectral, información mutua, etc. Un ejemplo claro de que la información que puede substraerse en la exploración anatómica y funcional es esencialmente diferente, es que los patrones funcionales fluctúan diferentes escalas temporales, mientras las redes anatómicas se mantienen constantes⁷⁶.

La conectividad funcional, como ya comentamos, representa algún tipo de interacción dinámica entre los elementos del cerebro. En este sentido, a grandes rasgos, hay dos variables a definir:

1- Como definiremos las unidades funcionales, en este sentido clásicamente se han utilizado particiones anatómicas. Aquí comentaremos resultados obtenidos definiendo como unidades funcionales desde regiones anatómicas bastante amplias hasta evaluadas en función de la resolución de la técnica, voxel a voxel.

2- Definir las interacciones a evaluar: En este sentido, los métodos clásicos evalúan generalmente interacciones lineales, mientras algunos métodos alternativos buscan explorar también otros tipos de interacciones no lineales.

Separaremos esta sección por los métodos y resultados, indicando las definiciones espaciales en cada caso. A pesar de los cambios de escala, surge en todos de forma robusta que estas redes presentan propiedades de mundo pequeño, a la vez que su distribución de grados son de redes libres de escala. Comenzaremos con los métodos clásicos, cerrando el apartado con algunos resultados que reflejan en un modelo biológico las potencialidades y limitaciones de ese tipo de análisis.

Un análisis de conectividad funcional por metodologías de análisis de componentes independientes, componentes principales, o técnicas de gatillado, encierra una información esencialmente similar a la que puede extraerse por un análisis clásico de comunidades en redes complejas por correlaciones lineales umbralizadas arbitrariamente y ante un parcelado espacial *a priori*. Por último describiremos las estrategias alternativas de análisis, así como algunas de sus limitaciones, sus principales resultados, y algunas preguntas abiertas. Las estrategias alternativas eliminan todas las arbitrariedades de los análisis clásicos, a la vez que logran resultados más robustos y fisiológicamente mejor interpretables.

4.4.1. Métodos clásicos para evaluar conectividad funcional.

Los métodos que describiremos a continuación se basan en el promediado de las señales temporales. Las redes son extraídas por correlaciones lineales o variaciones del tipo de correlación, pero reflejan siempre interacciones lineales a diferentes escalas espaciales.

4.4.1.1. Conectividad funcional basada en particiones anatómicas.

El “reparto” de funciones en áreas especializadas de la corteza es un hecho bien conocido y caracterizado desde enfoques experimentales de estimulación y registro, la segregación de funciones se toma al día de hoy como un principio de funcionamiento del sistema nervioso¹.

Como comentamos anteriormente es posible generar por DTI y DSI redes de conectividad anatómica. En este sentido, una forma habitualmente utilizada para la reducción de datos es generar un parcelado de la corteza. Para estas regiones, definidas *a priori*, y de diferentes definiciones, se calcula la señal funcional media, y con estas señales medias se calculan las redes de conectividad funcional. Luego estas redes pueden caracterizarse y analizarse mediante diversas estrategias.

Utilizando la parcelación espacial AAL (Automated Anatomical Labeling)⁶⁴ Meunier *et al* en el año 2009 estudiaron la organización jerárquica modular de las redes funcionales del cerebro⁷⁸. Para esto estudiaron las redes funcionales extraídas de 18 sujetos sanos, en estado de reposo, parcelaron las señales por AAL, y aplicaron un algoritmo que por el método de Louvain (ver más adelante y en⁷⁸) detecta la estructura modular a varios niveles jerárquicos.

Con las señales filtradas a las frecuencias informativas de rs-fMRI (<0.1 Hz) de cada región se generó una matriz de adyacencia mediante correlación lineal. El umbral de correlación impuesto fue elegido en función de la cantidad total de puentes (8000) óptima para minimizar los costos computacionales. Sobre esta matriz se extrajeron los módulos y se optimizaron evaluando su calidad determinando el valor Q, definido por Newman⁷²,

$$Q = \frac{1}{2m} \sum_{C \in \mathcal{P}} \sum_{i,j \in C} \left[A_{ij} - \frac{k_i k_j}{2m} \right]$$

Donde A es la matriz de adyacencia, m es el número total de puentes, y k es el grado de un nodo. Los nodos i y j corren en los N nodos del grafo, y C corre en los módulos de la partición P. La modularidad cuenta el número de puentes entre los pares de nodos que pertenecen a un módulo a comunidad, y lo comparan con el número esperado de puentes en un grafo aleatorio equivalente. La modularidad evalúa entonces que tan bien una partición concentra el número de puentes en su módulo.

El algoritmo iterativo utilizado para evaluar la calidad de la partición es un proceso aglomerativo en 2 pasos. Al comenzar se toma cada módulo como independiente, y así la primera partición P tiene N módulos. Luego se suman otros nodos aleatoriamente seleccionados, manteniendo el origen de selección, y se observa si la calidad definida por Newman (Ver ecuación de Q) aumenta. Si es el caso se genera una nueva red en la cual se colapsa a los nodos en un módulo, y se repite el proceso hasta encontrar una partición óptima. Los

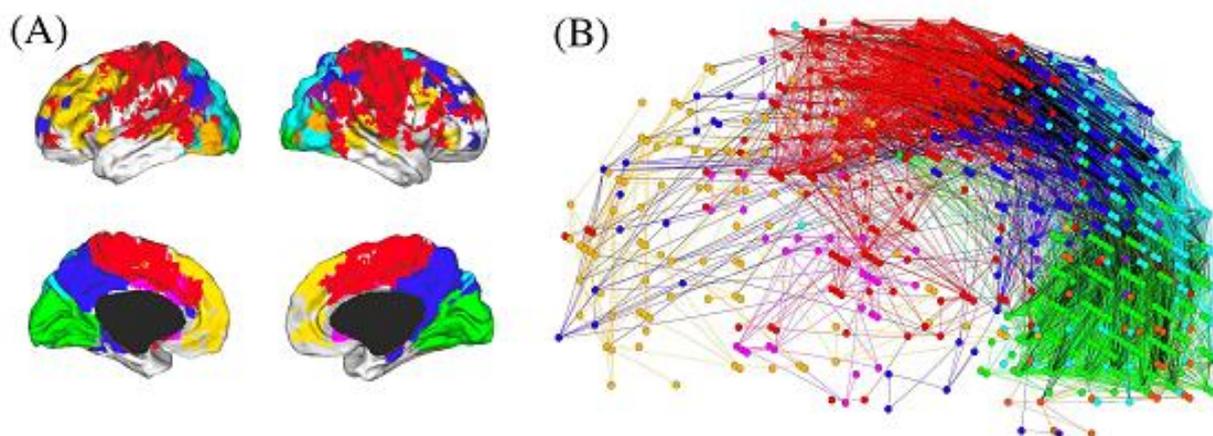


Figura 4.2. Modularidad jerárquica para las redes funcionales del cerebro humano. A. Mapeado en superficie cortical de la estructura de comunidades de alto nivel jerárquico de modularidad. Todos los módulos están compuestos por al menos 10 nodos. B. Representación anatómica de la relación entre los nodos correspondientes a cada módulo (frontal a la derecha, occipital a la izquierda). Figura extraída de⁷⁸

submódulos, como las encontradas en los módulos occipitales, representan subparticiones óptimas previas a la optimización global. Estos resultados nos indican que en la organización del cerebro existen niveles más bajos no triviales de organización.

Para generalizar los resultados entre diferentes sujetos, analizaron la información mutua entre la estructura de módulos de cada uno de ellos, encontrando las redes más significativas de todos los sujetos (Figura 4.2).

Encontraron fielmente representados en todos los sujetos 5 módulos de alto nivel (figura 4.2):

1-Occipital medial (verde); Corresponde al área visual primaria, la corteza del polo occipital y la corteza medial occipital. Más adelante hablaremos de las redes de reposo, este módulo se corresponde ampliamente con las RSN1 y 2.

2-Occipital lateral (amarillo); Corresponde a áreas visuales secundarias, las áreas dorsales y ventrales de la corteza occipital lateral. Similar a RSN2

3-Central (rojo); Es un módulo de alto nivel jerárquico. Abarca áreas somato sensoriales y motoras, además se extiende hacia el lóbulo temporal. A un nivel de jerarquía menor la corteza medial y lateral segrega, así como también la corteza pre central post central y la parte superior del temporal, formando sub módulos. Un patrón similar a la RSN4

4-Parieto-frontal (azul); Este módulo se corresponde con áreas asociadas a tareas atencionales. El módulo se corresponde ampliamente con la RSN5, o default mode network. Comprende la parte medial posterior de la corteza parietal y la parte posterior del cíngulo. Se extiende también a estructuras inferiores del lóbulo temporal medial y a áreas inferiores del parietal y del prefrontal lateral dorsal.

5-Fronto-temporal (turquesa); Comprende la parte dorsal y ventral de la corteza prefrontal lateral, y áreas superiores del lóbulo temporal. A altos niveles jerárquicos está organizado simétricamente, a bajos niveles se descompone en varios sub módulos. Un patrón similar a la RSN6

En los módulos occipitales encontraron una sub organización modular, en los que los módulos comprenden regiones de corteza de asociación multimodal⁷⁸.

Una vez obtenidas las particiones modulares óptimas, caracterizaron también las posibles funciones de los nodos por sus conectividades. Así, los nodos fueron evaluados en función de su grado intra modular (z_i) e inter modular (P_i),

Conectividad intra-modular,

$$z_i = \frac{k_{ni} - \bar{k}_n}{\sigma_{k_n}}$$

Donde k_{ni} es el número de puentes entre el nodo i y otros nodos de su módulo y el siguiente término es el promedio de k_{ni} para todos los nodos del módulo. El divisor es la desviación estándar. Si z es grande, el nodo presenta un alto número de conexiones intra-modulares.

Conectividad inter-modular,

$$P_i = 1 - \sum_{n=1}^N \left(\frac{k_{ni}}{k_i} \right)^2$$

Donde k_{ni} es el número de puentes entre el nodo i y otros nodos fuera de su módulo y K_i es el grado total de i . Si P se aproxima a 1, el nodo está fuertemente conectado a otros módulos. Si se aproxima a 0, esta exclusivamente conectado a nodos de su módulo.

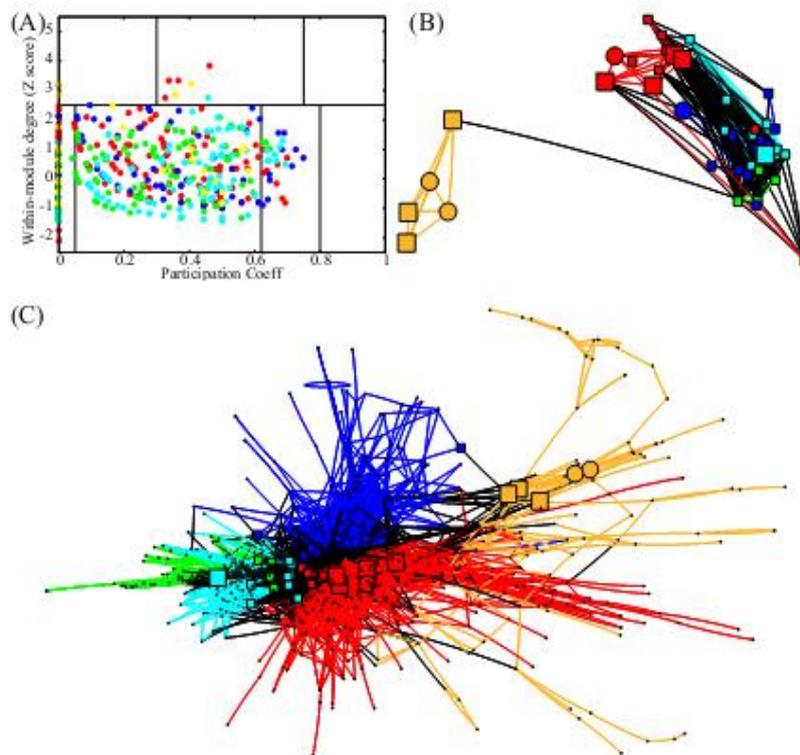


Figura 4.3. Rol topológico de los nodos de la red, conectividad intra e inter modular. A. Gráfico del plano P (grado intermodular), z (grado intra modular). Las líneas representan los valores de clasificación entre hubs/no hubs, conectores/provinciales/periféricos/huérfanos. B. Representación anatómica de los hubs provinciales (círculos), hubs conectores (cuadrados grandes) y nodos conectores (cuadrados pequeños) para los 5 módulos de alto nivel de modularidad jerárquica. C. Representación topológica de la red, se muestran más próximos los nodos más conectados. Figura extraída de ⁷⁸

Definiendo con estos parámetros un plano, cuyas particiones fueron usadas para clasificar los nodos (figura 4.3, A). Así, los Hubs (que tienen $z_i > 2.5$) son clasificados como provinciales si $0 < P_i < 0.3$, estos nodos tendrían un rol preponderante en el procesamiento de la información dentro de su módulo; como conectores si $0.3 < P_i < 0.75$, importantes para la transmisión de la información entre módulos; como huérfanos si $0.75 < P_i < 1$.

Para los nodos que no son hubs, si $0 < P_i < 0.05$ se clasificaron como ultra periféricos; si $0.05 < P_i < 0.62$ se clasificaron como periféricos; si $0.62 < P_i < 0.8$ se clasificaron como nodos conectores; para P_i mayores se consideraron como nodos huérfanos. En la siguiente figura se indican los resultados a un alto nivel jerárquico, utilizando los mismos colores de referencia que en la figura 4.2.

Observaron que la mayoría de los nodos (más del 54% con $P=0$) no presentan conexiones inter modulares. En la figura 4.3 B se muestran los nodos en su localización en el cerebro. La representación en la figura 4.3 C se representan cercanos los nodos con características similares de conectividad, y puede observarse claramente que la mayoría de los nodos son ultra periféricos. Los conectores inter modulares están más presentes en los módulos posteriores, en regiones de corteza de asociación. Se observa también que el

módulo frontotemporal es el menos densamente conectado a otros módulos, y que el módulo occipital medial tiene relativamente pocos nodos conectores.

Utilizando una metodología similar (partición anatómica AAL y análisis de modularidad), en el año 2010 Balenzuela *et al* estudiaron las variaciones de la modularidad normal entre un grupo de 12 sujetos no afectados y otro de 20 pacientes con dolor crónico²⁰. A diferencia de Meunier *et al*, en este trabajo se extrajeron las redes funcionales en función de su coactivación mutua, pero mediante correlación parcial y los grupos de sujetos fueron asimilados a una única matriz de adyacencia promedio.

Encontraron 6 comunidades robustas en ambos grupos, que guardan correspondencias con las encontradas en reposo y las anteriormente mencionadas²⁰. Lo importante a destacar es que estas estructuras se ven modificadas en pacientes con dolor crónico. Sea cual fuere su interpretación, estos enfoques de por si nos sirven para aproximarnos al funcionamiento y comprensión del cerebro. Pudiendo de por si representar o extraer información de patologías, como el dolor crónico.

4.4.1.2. Conectividad funcional basada en voxeles.

Una forma de analizar la conectividad funcional a gran escala es por medio de la correlación lineal de la actividad de los voxeles. Estos representan la mínima resolución espacial de la técnica, y en un experimento que monitorea el cerebro entero se registran el orden de 10^4 sitios. Los costos computacionales de este tipo de análisis son altísimos, y hacen necesario reducir arbitrariamente los datos para lograr procesarlos. Suelen imponerse umbrales arbitrarios por encima de los cuales una correlación se evalúa como significativa (1), o no (0), generando grafos no pesados, no dirigidos.

En el trabajo de Eguíluz *et al*, de 2005 se extrajeron las redes funcionales por correlación, de sujetos que escuchaban música o ejecutaban una tarea de golpear con el dedo. Las tareas fueron en bloques, y la señal de inicio y pausa se realizó por diferentes vías sensoriales (verbalmente, y por señas visuales).

En todos los casos los resultados fueron consistentes y robustos, encontrándose que: la distribución de grados de la conectividad funcional (con un coeficiente exponencial cercano a 2) y la probabilidad de encontrar una conexión en función de la distancia mostraron ser redes libres de escala. El paso medio característico era corto, equivalente al de una red aleatoria. El coeficiente de agrupamiento es varios órdenes superior al esperado en una red aleatoria. Las redes funcionales tienen las propiedades de redes libres de escala y de redes de mundo pequeño (ver figura 4.4).

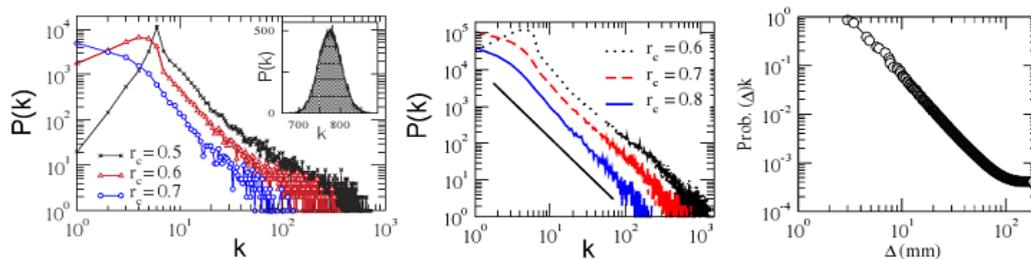


Figura 4.4. Redes funcionales extraídas por correlación lineal entre voxeles a umbrales 0.5, 0.5 y 0.7. a) Distribución de grados de un sujeto normal. Arriba, a la derecha, distribución de grados esperada para un grafo aleatorio de iguales dimensiones. b) Distribución de grados para los mismos umbrales, promediada en 7 sujetos. c) Probabilidad de encontrar una conexión entre dos voxeles en función de su distancia anatómica (Δ). Figura adaptada de Eguíluz 2007⁴⁶.

Estos resultados son reproducibles con datos de resonancia magnética en estado de reposo, incluso con series temporales de un largo menor a la mitad de las usadas en Eguíluz, como fue nuestro caso.

Dados los elevados costos computacionales de evaluar la conectividad funcional utilizando los voxeles, es frecuente que se apliquen varias formas de reducir previo al análisis los datos, como por ejemplo las aproximaciones anteriormente descritas.

4.4.2. Metodologías alternativas para evaluar conectividad.

Alternativa, o complementariamente, puede hacerse uso de múltiples técnicas computacionales para explorar los datos de fMRI, que no necesariamente implican adoptar un modelo de las variaciones de la señal BOLD usando como única hipótesis la activación de voxeles en función del tiempo ni parcelaciones espaciales *a priori*. Estas técnicas permiten identificar regularidades asociadas a la dinámica del funcionamiento del cerebro, tanto en situaciones de reposo como ante experimentos con tareas.

Como ya comentamos, la dimensión de los datos hace necesario reducirlos previo a su análisis por algún mecanismo. Una forma de hacerlo es mediante regiones seleccionadas en función de un paradigma experimental (ROIs, regiones de interés, por sus siglas en inglés), esta es la primera metodología alternativa que expondremos, si bien hemos comentado anteriormente resultados de este tipo.

Las redes de reposo están bien establecidas en el humano, en muy diferentes estados, en tareas y en reposo, esto evidencia de que los patrones extraíbles en un análisis de conectividad funcional por metodologías de análisis de componentes independientes, componentes principales, o técnicas de gatillado, encierra una información similar a la que puede extraerse por un análisis clásico de comunidades en redes complejas por correlaciones lineales umbralizadas arbitrariamente y ante un parcelado espacial *a priori*. Sin embargo, las estrategias alternativas eliminan todas las arbitrariedades de los análisis clásicos, a la vez que logran resultados más robustos y fisiológicamente mejor interpretables. En esta sección profundizaremos en las metodologías alternativas para evaluar conectividad funcional.

4.4.2.1. Conectividad funcional basada semillas (ROIs).

Metodología frecuentemente utilizada para analizar la actividad del cerebro y reducir los datos es el análisis de conectividad funcional basado en semillas. Una semilla es un voxel o grupo de voxeles definidos *a priori*, que son utilizados como ventana para extraer, por correlación u otros métodos, los grafos asociados que representan la relación de la semilla con el resto de las áreas de la corteza. Hemos mencionado varios trabajos importantes en este sentido en humanos, como Biswal *et al* 2005, así que en esta sección comentaremos modelos farmacológicos en ratas a fin de lograr una interpretación comparativa respecto a los análisis de conectividad general que comentamos en la sección anterior.

Variaciones farmacológicas, análisis de ROIs

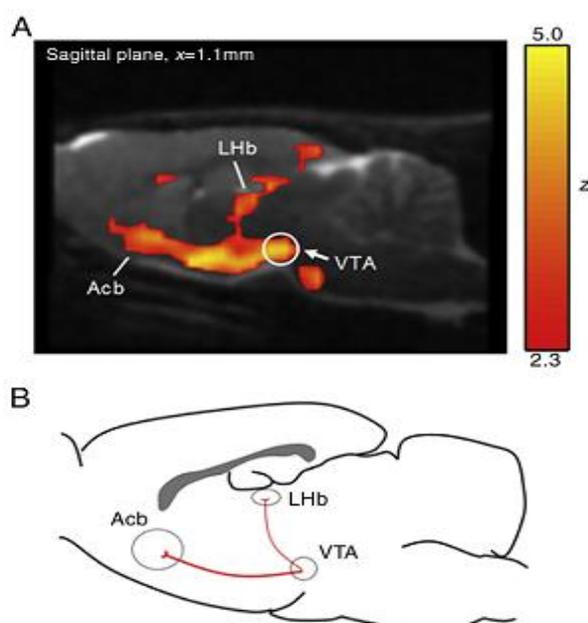


Figura 4.5. Mapa de la respuesta a D-Anfetamina promediado entre varios sujetos, observado desde VTA (área tegmental ventral). El patrón de conectividad es consistente con la vía dopaminérgica mesolímbica, extendiéndose por fuera del estriado. Figura extraída de⁷⁹

La elección adecuada de las ROIs ha sido particularmente bien explotada en modelos de ratas bajo efectos farmacológicos, para explorar los sistemas neuromoduladores implicados en la acción de las drogas.

Las anfetaminas estimulan la liberación de dopamina desde VTA (área tegmental ventral)⁷⁹. Las proyecciones de VTA van a estructuras del cerebro medio, particularmente al estriado y el núcleo accumbens. Eligiendo a VTA como ROI, y por medio de correlación se evidencian estas vías (ver figura 4.5). Se siguieron entonces los efectos de estas vías definiendo como ROI el núcleo accumbens, en este caso se observa no solo un solapamiento con VTA, y también una extensión a la corteza prefrontal medial.

De forma similar se han seguido las vías de la serotonina⁷⁹. En ambos sistemas la aproximación experimental mediante ROIs genera resultados más sintéticos que los encontrados mediante mapas generales de amplitudes medias de señales entre grupos control y de tratamiento^{70,79}.

Esta aparente inconsistencia puede interpretarse de diferentes maneras. El promediado de la señal en una ROI implica buscar estructuras con una correlación que en mayor medida repite la actividad del área seleccionada. En este sentido, es esperable remarcar circuitos anatómicamente evidenciados. Por otro lado, el

que los mapas generales produzcan correlaciones más “sucias” podría estar dando cuenta de que el funcionamiento global del cerebro, en su conjunto, precisa además de estos circuitos no evidenciables en un análisis de ROIs. Esto puede implicar una dinámica de funcionamiento con cierto nivel de coherencia global, imposible de estudiar mediante estas metodologías. En la próxima sección profundizaremos en estas dinámicas.

4.4.2.2. Redes de reposo (RSNs)

Se ha demostrado que en estado de reposo, un análisis de PICA muestra de forma consistente como las señales pueden descomponerse en componentes independientes con un patrón espacial similar. Esto sugiere que los componentes pueden estar reflejando redes funcionales en el cerebro. Cabe destacar que los mapas espaciales de los componentes independientes se superponen a regiones de vías conocidas ante tareas y por estimulación. Muestran un elevado nivel de solapamiento, especialmente sobre áreas caracterizadas como de asociación entre vías sensoriales.

Además de englobar áreas que se encuentran más estrechamente relacionadas en análisis de comunidades por correlaciones lineales, que hemos comentado anteriormente⁷⁸. Por tanto los mapeados espaciales de estos componentes (Ver figura 4.6) reflejan consistentemente los procesos de integración de la información entre sistemas conocidos de procesamiento de la información en el cerebro, sin necesidad de imponer ningún tipo de estímulo o tarea concreta.

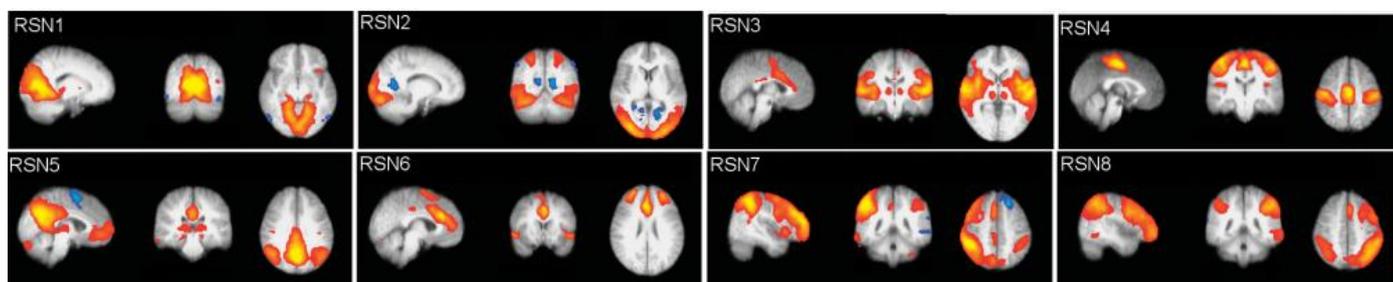


Figura 4.6. Redes de conectividad funcional en reposo para sujetos sanos por PICA, mapeadas en cerebro de referencia MNI152, vistas sagital, coronal y axial. En tonos cálidos se representa la correlación positiva con la componente independiente. En tonos fríos las anticorrelaciones. Figura adaptada de⁶⁷

Las áreas corticales correspondientes a cada una de estas redes son⁶⁷:

RSN1, áreas visuales mediales de la corteza visual: Incluye corteza visual primaria (V1) y tálamo geniculado lateral, estructuras cuya conectividad anatómica está bien caracterizada por DWI (por detalles verⁱⁱ) así como otras regiones del procesamiento primario de la información visual y algunas regiones del precuneo, etc.

RSN2, áreas visuales laterales: En esta red encontramos las cortezas visuales secundarias: La extensión lateral del polo occipital hasta la unión temporo occipital. Además, esta red presenta una tendencia dorsal se sus activaciones en el parietal superior. Todas estas regiones han sido reportadas en experimentos con tareas por su coactivación ante tareas que requieren atención visual.

RSN3, áreas auditivas: Abarca el tálamo auditivo, la corteza auditiva primaria y secundaria, extendiéndose hasta la parte lateral superior del temporal y la insular.

RSN4, áreas sensorio-motoras: Estas áreas fueron las primeras en estudiarse en estado de reposo, evidenciando las características de conectividad funcional consistente con su funcionamiento ante tareas³⁸. Incluye la corteza somatosensorial primaria y secundaria, así como las áreas motoras primaria y suplementaria (giros pre y postcentrales).

RSN5, red por defecto (DMN): Esta red, a diferencia de las demás RSN, mapea en regiones cuya actividad decrece ante la realización de tareas que exigen atención y su función está en discusión actualmente. Mapea en áreas simétricas de la corteza parietal posterior y la unión parietooccipital, precuneo, corteza cingulada posterior y polo frontal. La desactivación de áreas incluidas en esta red (como el área motora suplementaria) ha sido relacionada a procesos de representación del entorno. Esto es consistente con estudios que muestran que daños en algunas de estas áreas parietales laterales posteriores lleva a nociones espaciales deficitarias. Resultados similares se han encontrado en la corteza homóloga del macaco. Esto podría sugerir que esta red está implicada en la unión y salida de las pistas visuales espaciales⁶⁷.

RSN6, red de control ejecutivo: Las áreas incluidas en esa red han sido clásicamente identificadas con los procesos cognitivos que enfocan nuestro comportamiento en forma coherente. Específicamente, las áreas son: corteza prefrontal superior, media y ventrolateral, giro cingulado y paracingulado anterior. Además, en esa red se encuentra una región del tálamo que conecta con la corteza prefrontal.

RSN7 y RSN8, vía visual dorsal: Tiene un elevado grado de solapamiento con la RSN2 (visual secundaria), así como la RSN4 (sensorio-motora). Además, estas dos componentes no son simétricas y corresponden se solapa a las vías visuales dorsales. Las áreas corticales son: occipital lateral, parietal inferior (bilateral, común), cisura bilateral intraparietal y giros frontales medio y superior.

ⁱⁱ <http://www.fmr.ox.ac.uk/connect/>

A grandes rasgos es evidente la correlación entre las redes de reposo y las redes de procesamiento de la información definidas por múltiples otros métodos^{1,14}, su correlación en experimentos de fMRI fue corroborada³⁴. Si bien los cursos temporales de estos componentes varían de un sujeto a otro, pueden separarse correctamente mediante la aplicación de ICA sin ninguna otra entrada de información acerca de la tarea específica realizada.

En el trabajo de Smith 2009 se estudiaron los mapas de activación extraídos de BrainMapⁱⁱⁱ para unos 30.000 sujetos, en más de 7.000 mapas de activación, de unos 1.600 trabajos, que a la fecha de esta publicación representaban el 19% de los estudios de fMRI³⁴. Esos mapas se clasificaron en función del paradigma cognitivo en 66 categorías. Paralelamente se generaron datos encadenados consecutivamente de los volúmenes con los mapas de activación derivados de cada experimento.

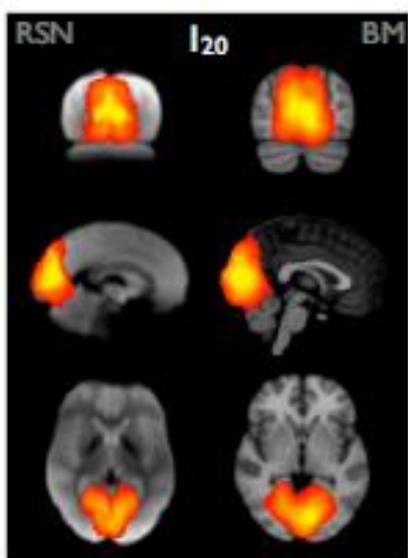


Figura 4.7. Correspondencia entre la red de reposo visual (RSN1) extraídas para sujetos sanos las extraídas del análisis de datos ficticios generados con mapas de activación de BrainMap (BM) descompuestas en 20 componentes.

Sobre estos datos se aplicó ICA, siendo el tiempo sustituido por el número de experimento, para determinar las redes incluidas. A su vez se estudió la conectividad en sujetos en estado de reposo con la misma estrategia. Se muestra como ejemplo el resultado obtenido para la RSN1 en la figura 4.7.

En la figura 4.6 se observa un alto solapamiento entre las redes obtenidas por ICA para todos los sujetos y las RSNs obtenidas en estado de reposo. En el trabajo de Smith *et al* se analizaron 10 componentes obtenidos por ICA, y su relación con los paradigmas experimentales. Se extrajeron los componentes de los volúmenes asociados al desarrollo de las tareas etiquetadas en los 66 dominios comportamentales y se cuantificó su relevancia respecto a los más de 7.000 mapas de activación de BrainMap obtenidas de todos los experimentos.

De esta manera se evaluó el peso de la red separable por ICA en función de la tarea impuesta en los experimentos. Demostrando que, efectivamente, los experimentos con una tarea específica, como por ejemplo de percepción visual, muestran en suma activaciones de los mismos componentes visuales que se observan en las redes de reposo relacionadas (ver figura 4.8).

ⁱⁱⁱ <http://www.brainmap.org/>

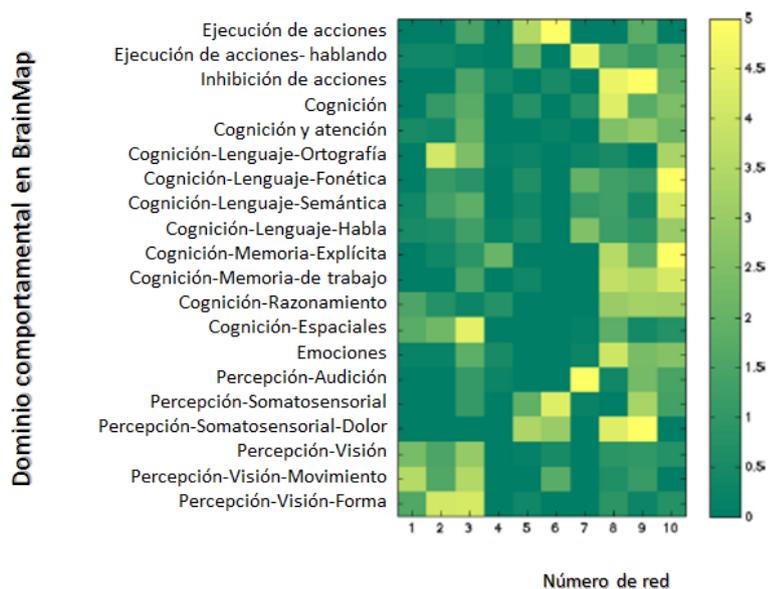


Figura 4.8. Mapeo de las 10 redes funcionales primarias y sus dominios de comportamiento (de un total de 66 tipos) para cada uno de las 7.342 imágenes originales de BrainMap.³⁴

Estos resultados sugieren de forma robusta que los experimentos con tareas seleccionan mediante un paradigma mucho más complicado (que implica experimentos en bloques, la simulación de la señal BOLD, regresión por el modelo general lineal de los componentes asociados a la tarea, selección de parcelación espacial, etc) los mismos componentes que pueden analizarse en estado de reposo mediante una descomposición por ICA.

4.4.2.3. Análisis de activación por gatillado, r-Beta

Un método alternativo se basa en el promedio de la señal BOLD en una región de interés (objetivo) activada por los incrementos en la actividad espontánea en otra área del cerebro (la semilla). Las semillas son seleccionadas mediante un procedimiento general de aislamiento de los nodos más conectados: Selección de la RSN, cálculo de las correlaciones cruzadas entre todos los nodos de la red y reconstrucción de la red umbralizada a cierta densidad de enlaces. Luego se mapea sobre la superficie del cerebro los componentes de la red en función de su grado normalizado para todos los sujetos, y aquellos voxeles que muestran un grado normalizado medio más alto son seleccionados. En pacientes con dolor crónico, mediante comparaciones entre grupos de pacientes/sujetos sanos, se han podido identificar regiones funcionalmente más conectadas, “hubs” dentro de cada RSN usando una técnica que permite reducir el conjunto de datos a analizar sin asumir una parcelación anatómica previa⁸⁰.

En estado de reposo la señal BOLD genera picos cuyos promedios (rBeta, promedios de la señal BOLD de reposo disparados por eventos) se pueden utilizar para estimar la conectividad funcional en estado de reposo (figura 4.9).

El análisis de las respuestas promedio provocadas por el aumento o disminución espontánea en la señal BOLD es suficiente para apreciar la conectividad funcional en una variedad de circunstancias, proporcionando una medida de la interacción entre áreas del cerebro, comparable a los resultados obtenidos durante la ejecución de tareas.⁴¹

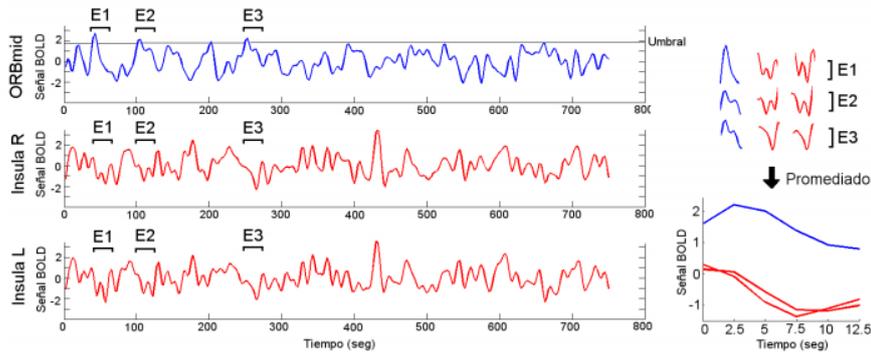


Figura 4.9. Ejemplo del procedimiento de cálculo de los promedios $r\beta$ en un sujeto sano. Se selecciona una semilla (ORBmid, corteza orbito medial, coordenadas en⁹³), se impone un umbral (1.5 SD en el ej). Se seleccionan regiones objetivo (Insula derecha e izquierda). Cuando la semilla supera el umbral, se promedian las señales en una ventana temporal de 12.5 segundos en ella y en las regiones objetivos. En el caso ejemplificado se observan 3 eventos, E1, E2 y E3. En estos eventos la tendencia de la semilla es a aumentar su señal y en las regiones objetivo a disminuir. Figura extraída de ⁹³

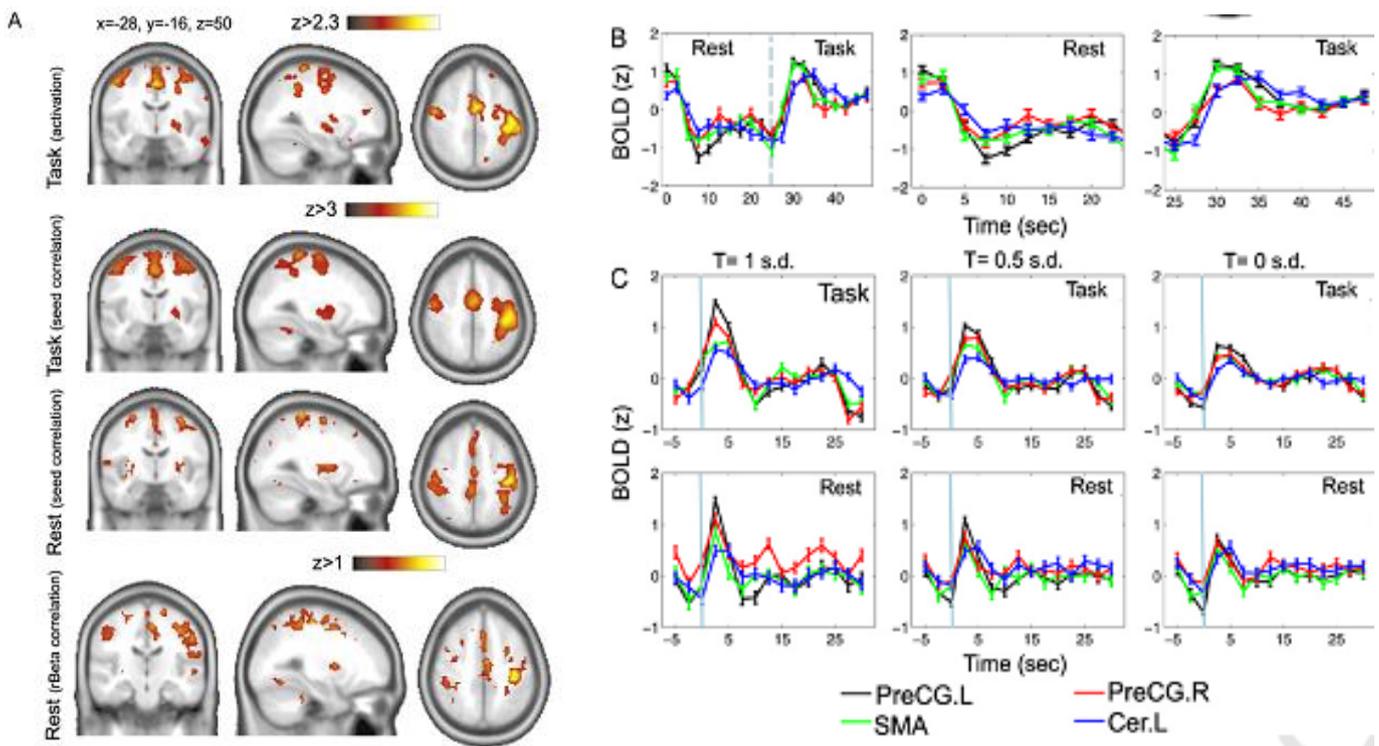


Figura 4.10. A. Mapas funcionales construidos para un sujeto usando diferentes paradigmas. Activación por tareas: mapa de activación correspondiente a una tarea de golpear con el dedo utilizando el modelo general lineal. Correlativo a la tarea: PreCG.L como semilla para la misma tarea. Correlativa en reposo: PreCG.L como semilla durante reposo. Correlación $r\beta$ en reposo: PreCG.L como semilla (umbral a 1D.E.), se mapea el promedio de las señales gavilladas para el resto de los voxes. B. Señal BOLD promedio evocada en PreCG.L, PreCG.R, SMA y Cer.L. A la derecha el ciclo completo tarea/reposo de la tarea de golpear con el dedo, en medio y a la derecha detalles del intervalo de realización de la tarea y de reposo. C. Promedio de la señal BOLD evocada por incrementos de PreCG.L. a 3 diferentes umbrales en las mismas áreas que en B. Los paneles superiores corresponden a la realización de la tarea, los inferiores durante reposo. Las barras verticales indican el inicio de los eventos, que ante la realización de tareas fueron aproximadamente 140 y 30 en reposo. Figura extraída de⁴¹

Un ejemplo de esto es el caso en pacientes con dolor de espalda crónico⁴¹, más allá de la sensación de dolor agudo muestran alteraciones cognitivas, depresión, trastornos del sueño y toma de decisiones. Todas estas diferencias cognitivas y comportamentales están asociadas a alteraciones de la dinámica cortical observada por fMRI, evidenciable tanto por la estimulación externa, ejecución de tareas simples que exigen la atención, y modificaciones de la dinámica de las redes de modo automático (default mode network, DMN), o uso de semillas y análisis de correlación en estado de reposo.⁴¹

4.4.2.4. Estudio de la conectividad funcional mediante la caracterización de un proceso dinámico: Avalanchas

Podría resumirse el desarrollo de las técnicas expuestas hasta este punto como un avance progresivo en cuanto a las libertades que se permiten a los datos de fMRI previo a su interpretación. Esencialmente, hasta ahora, hemos logrado prescindir de las parcelaciones a priori, y de los umbrales arbitrarios. Pero restan aún algunos supuestos, a saber, el condicionamiento a la exploración de relaciones lineales, ya sea por medio de promediados temporales o de aislar componentes linealmente independientes. Cabe entonces reflexionar acerca de las preguntas abiertas que generan los resultados anteriormente comentados, así como el sesgo en los mismo, pero aún más importante, la importancia y el tipo de información que estamos obviando y sus posibles implicancias en una aproximación al funcionamiento del cerebro.

Dado que las relaciones espacio-temporales se pierden en los promediados, esto demuestra cómo se pierde información importante respecto a la dinámica de funcionamiento del cerebro. Esto puede implicar que una modificación espacio temporal de las dinámicas del funcionamiento del cerebro, que puede incluso mantener las características globales en un análisis de las redes complejas, e incluso un mapeo espacial

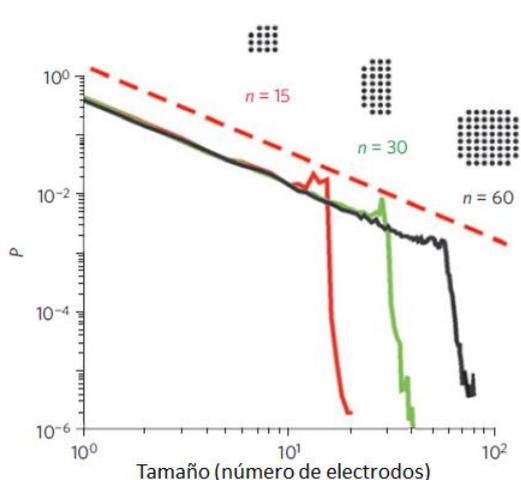


Figura 4.11. Distribución de tamaño de avalanchas neuronales en cultivos corticales maduros. Sigue una ley de potencias con un exponente de cerca de $3/2$ (línea discontinua). Aextraído de ¹⁵

esencialmente similar sobre las áreas corticales, y que incluso se desempeñe sobre las mismas bases anatómicas, puede estas siendo “invisible” a las estrategias clásicas y alternativas de análisis hasta ahora descritas.

Alternativa o complementariamente puede estudiarse la actividad del cerebro mediante la caracterización de un proceso dinámico. La actividad espontánea sobre una red compleja como el cerebro se denomina avalanchas neuronales. Las avalanchas son picos de actividad marcadamente superiores a la actividad promedio en el tiempo, acotados a un grupo de elementos acotados a un área.

La distribución de neuronas activas en un instante dado tiene la forma de una ley de potencia⁸¹. Estos y otros resultados sugieren que potencialmente otras formas de abarcar el problema del cerebro, más allá de los paradigmas conexionistas clásicos, sean válidos.

A fin de estudiar las dinámicas espacio-temporales de las activaciones corticales puede hacerse uso de múltiples técnicas. Los primeros en describir las avalanchas corticales fueron Beggs y Plenz^{81,82}. En cultivos de corteza madura se registró la actividad espontánea con un diferente número de electrodos (ver figura 4.11). Las avalanchas de actividad presentan un número variable de unidades activas, siendo mucho más probable encontrar un pequeño grupo de neuronas activas que uno grande. Muestran una distribución libre de escala de pendiente cercana a $3/2$, que es la predicción teórica para los procesos de ramificación crítica.

Además, el tiempo de vida de las avalanchas exhibe una ley de potencia inversa, con un exponente de 2, que es el esperado para una cascada de actividad. Iguales resultados se han encontrado en registros *in vivo* en corteza de monos y gatos adultos³⁹. Se han registrado desde etapas tempranas del desarrollo en las capas superficiales de la corteza, dependientes de un balance entre actividad inhibitoria y excitatoria, así como de los niveles de dopamina¹⁵.

En Tagliazucchi *et al*⁴⁸ se resumen los resultados experimentales que describen las características de las avalanchas y como estas se enmarcan en una dinámica consistente con la criticalidad:

1- El hecho de que la ley de potencia para los tamaños ($P(s)=Cs^{-\alpha}$), la probabilidad de encontrar una avalancha de tamaño ks es $P(ks)/P(s)=k^{-\alpha}$, independiente de s . O sea, cambiando la escala de tamaños a la que medimos, no cambia la abundancia relativa de las avalanchas.

2- Esta distribución tiene una cola pesada, eso implica que no hay un tamaño de avalanchas típico (además su distribución no sigue una ley de Poisson). Dado que α es menor a 2, la varianza diverge, y la regla de fluctuación del sistema es dinámica.

3- La vida media de las avalanchas es típicamente de una duración mucho menor que el intervalo entre ellas. Este es un marcador de los sistemas auto-organizados. La probabilidad de que una avalancha sea precedida o seguida por una avalancha principal sigue la ley de Omori para las réplicas de sismos.

Las avalanchas se extienden espacialmente como un fractal. Son interpretadas como excitaciones colectivas que ocurren a un nivel basal de actividad. Como patrones espacio-temporales estables de actividad, como un repertorio potencialmente reclutable para generar comportamientos. Esto indica que las avalanchas no pueden estar determinando por un efecto de conexiones recurrentes excitatorias o por un proceso de resonancia estocástica⁴⁸.

Es una pregunta abierta, y a explorar, las implicancias de este tipo de variaciones en patologías y en circunstancias farmacológicas que afectan claramente la experiencia cognitiva o el funcionamiento global del cerebro.

4.4.3. Modelos biológicos como una ventana a la interpretación.

Como vimos, importante información acerca de la organización del cerebro puede extraerse de las estrategias de caracterización y exploración básica de los grafos extraídos de las activaciones del cerebro por correlación lineal u otras metodologías similares. Esta información encierra las interacciones funcionales lineales de las diferentes áreas del cerebro. Esto explica por qué es esencialmente la misma que puede extraerse de los experimentos con tareas, que clásicamente han explorado las respuestas lineales a los estímulos, dejando apenas espacio para las no linealidades, clásicamente, en las etapas de transducción⁸³.

En este sentido consideramos de interés, previo a la introducción los modelos de funcionamiento global y dinámico del cerebro, resaltar algunos interesantes resultados en un modelo biológico tan importante para la biología como la rata. Todos los resultados que enumeraremos a continuación en un análisis clásico de la conectividad funcional, pero acompañado de varias estrategias experimentales que dan cuenta del posible significado biológico de los resultados.

Además, estos resultados pueden estar dando cuenta a escala de algunos aspectos básicos simplificados del funcionamiento el cerebro. Trasladar estos resultados al cerebro humano es probablemente un exceso mucho mayor que investigar la estructura de una proteína homóloga, claramente. Pero haciendo las salvedades del caso, evolutivamente es de interés comparar las características de un cerebro más básico en cuanto a su funcionamiento, o dependiente frente a los estímulos del ambiente. Es en principio importante ser extremadamente cautos al dar interpretación a estos resultados.

En el cerebro humano pueden definirse por su activación coherente a bajas frecuencias redes (RSNs), las ratas presentan también áreas que pueden ser separadas por su actividad coherente. Estas redes han sido demostradas por análisis de ROIs, y presentan simetría bilateral. El cerebro humano presenta un área relativamente extensa del cerebro que disminuye su actividad en tareas que demandan atención o exigen procesamiento cognitivo (red por defecto, DMN), ya las hemos comentado anteriormente, siendo más activas en situación de reposo. En ratas no se ha observado ningún área con una actividad similar⁷⁹.

De especial interés resulta la presentación de los modelos farmacológicos, ya que las escalas de tiempo en que se desempeñan los cambios en la actividad inducidas por drogas (frecuencias típicamente por debajo de los 0.15 Hz)^{70,79} se aproximan a los de las fluctuaciones espontáneas de la actividad del cerebro humano en reposo (<0.1 Hz)³⁶. Estando relativamente caracterizados los sistemas de neurotransmisores reguladores afectados por diferentes fármacos^{1,14}.

Variaciones farmacológicas de la conectividad funcional en ratas.

Por medio de un análisis de correlación lineal se señalan de cada voxel se obtuvieron grafos no dirigidos de conectividad funcional para el cerebro de rata (mediante un umbral determinado por arbitrariamente para generar una densidad de conexiones del 2%). Estas redes retenían un grafo conectado, de tamaños similares a pesar del fármaco aplicado (anfetamina, 9898; fluoroxetina, 11459; nicotina, 11607; solución salina, 9917)⁷⁰.

Se partitionaron los grafos en estructuras de comunidades, por medio del algoritmo aglomerativo 'Fast Community'^{iv} maximizando la modularidad. Para la cada comunidad se evaluó la diferencia entre el número de conexiones internas (k_{in}) y externas (k_{out}), normalizada, definiendo como nodos internos los que presentaban un $k_{in} \gg k_{out}$, y periféricos los que presentaban un número similar, de forma equivalente a la usada en el algoritmo de Radicchi *et al.* Se obtuvieron solo 2 comunidades bilateralmente simétricas, con una distribución diferente a la esperada para un grafo aleatorio. Las áreas comunes incluidas en estas comunidades independientemente de las condiciones farmacológicas se muestran en la figura 4.12.

Las áreas comunes a las redes tienen una clara correspondencia con áreas anatómicamente muy conectadas⁷⁰.

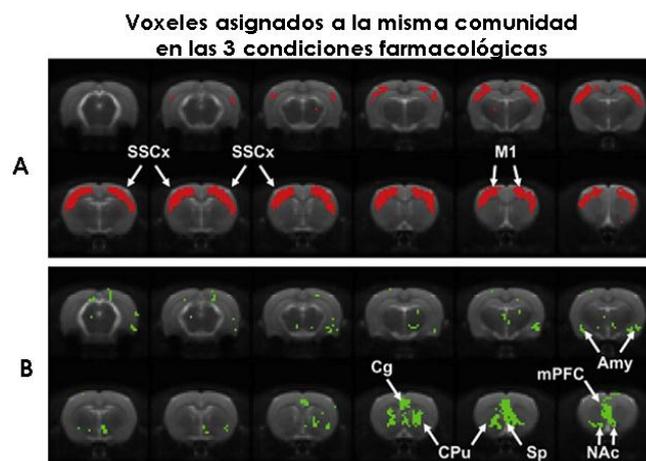


Figura 4.12. Voxeles asignados a la misma comunidad en las diferentes condiciones farmacológicas. A. La correspondencia anatómica de estos voxeles es: M1, motor; SSCx, somatosensorial; y áreas parietales. B. Correspondencia anatómica: Cg, cíngulo; mPF, prefrontal medial; CPu, partes del caudado y del putamen; NAc, accumbens; Sp, Septum; Hipotálamo y Amy, amígdala.

Los cambios de integración con otras comunidades vistos como las modificaciones en el k , dependen de la droga (ver figura 4.13). Se observa que para estas drogas, el k aumenta para la red somato-sensorial y motora con anfetaminas, presentando fuertes interacciones con comunidades del área prefrontal y mesolímbica dopaminérgica (área tegmental ventral, VTA).

^{iv} <http://www.cs.unm.edu/~aaron/research/fastmodularity.htm>

De modo general se observa una mayor localización y concentración espacial de las redes funcionales ante las diferentes situaciones farmacológicas, provocada probablemente por una mayor frecuencia de actividad concertada entre áreas espacialmente cercanas y una pérdida de las actividades concertadas, de menor tamaño en un promediado general, de largo rango (ver figura 4.12). Todas estas modificaciones se dan en lapsos de tiempo cortos, que hacen poco probable la presunción de modificaciones anatómicas.

En otros trabajos se ha estudiado específicamente los efectos de antagonistas de los receptores de dopamina D3, un receptor de la familia D2, de localización sináptica, sensible a altas concentraciones de dopamina y que inhiben la actividad de la adenilato ciclasa¹. Específicamente este receptor es blanco de muchos tratamientos de adicciones⁷⁰. Se localiza principalmente en las estructuras mesolímbicas del cerebro, incluyendo en núcleo acumbens. Se ha demostrado que las anfetaminas provocan variaciones en la conectividad funcional subyacente a esos circuitos⁷⁹.

Para investigar el papel de este receptor se administró un bloqueante específico a un grupo de ratas y a otras la solución soporte. Luego, a ambos grupos se les suministró anfetaminas. Se obtuvieron los grafos de conectividad funcional por correlación entre los voxeles, imponiendo umbrales, y luego de aplicar los filtros de frecuencia adecuados. Las principales diferencias encontradas entre los grupos estuvieron asociadas al VTA, una región rica en estos receptores. Específicamente en las conexiones funcionales entre VTA y la parte más baja del hipocampo, la corteza entorrinal y el área CA1, el área CA3, el tálamo dorsolateral y lateral medial, al punto de invertir el signo de las correlaciones entre VTA y estas áreas⁷⁹.

Tanto el tálamo como el hipocampo pertenecen a los circuitos límbicos, y están envueltos en los procesos de adicciones, siendo moduladores del flujo de actividad que accede a la corteza frontal. La corteza frontal está implicada en la orientación y ordenación del comportamiento. En este sentido, la reversión de las conexiones funcionales entre VTA y el tálamo dorsal, y la reducción de la correlación con el estriado ventral, sugieren que los efectos de los antagonistas del receptor D3 en estas estructuras podrían reflejar los comportamientos de búsqueda de la droga⁷⁹.

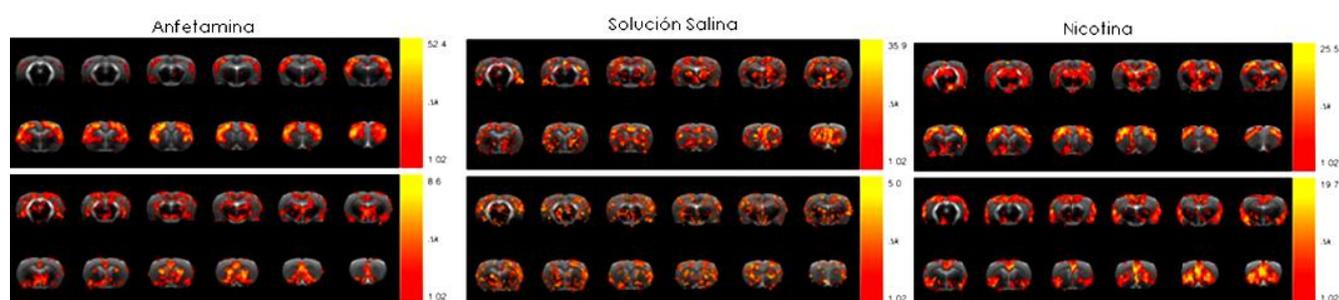


Figura 4.13. Estructura de comunidades (para las 2 comunidades más grandes) en las 3 condiciones farmacológicas (indicadas sobre el cuadro). El color es asignado en función del Δk .

4.5. Modelos y representaciones de la actividad cerebral

Es de común acuerdo que los complejos patrones espacio-temporales de actividad del cerebro son la base de su comportamiento adaptativo. La instauración de los patrones de actividad espontánea se da muy temprano durante el desarrollo, y se mantiene robusta en diferentes estados farmacológicos o de conciencia. Asumidos los datos, resta darles un marco y una interpretación adecuada.

La constatación de la presencia de patrones coherentes espontáneamente generados motiva varias preguntas. Es claro que esta actividad debe estar relacionada con las funciones del cerebro. Por un lado cabe preguntarse si se trata de una actividad que refleja otros procesos cognitivos tales como procesar información basal o la información internamente generada (recuerdos, metas, pensamientos) o si además, detrás de esta actividad se esconde algún principio general de organización.

Mencionábamos más arriba el papel del ruido en sistemas no lineales, que puede ir desde cambiar la función de umbral lo que podría tener consecuencias fisiológicas, a mejorar la capacidad de detección de algunas señales (resonancia estocástica). Incluso si este fuera el “objetivo” del “ruido”, el SN y las desviaciones fisiológicas han sido fuertemente moldeados por la evolución como para decirles ruido o no atribuirles un significado funcional concreto, más allá del potencial como “margen de error”. Si pensamos al SN como un sistema diseñado para hacer distinciones entre percepciones, sobre un continuo perceptual, las respuestas lineales o escalonadas podrían tener un rol bruto en el procesamiento. Pero no necesariamente exclusivo. Pero además, cualquier teoría sobre el cerebro debe dar sustento a la necesidad de soportar estados segregados mientras se permite la percepción consciente de una única escena indescomponible. Los modelos conexionistas tienden en sus bases a fallar en este punto, hoy están surgiendo modelos que dan una solución natural a este problema.

Por otra parte, la teoría de la información nos dice que la información no puede ser comunicada a un dispositivo que no tiene una representación del mundo. Esto debido a que la medida de la cantidad de información transmitida es la reducción de la incertidumbre del individuo sobre el estado del mundo. Un receptor que no tiene representación de los estados del mundo no puede tener incertidumbre sobre ellos, y por lo tanto, tampoco una distribución de probabilidad definida sobre estos estados. En este sentido se proponen varias perspectivas para el análisis de las representaciones internas del mundo en base a los patrones de actividad neuronal espontánea detectada en estudios a macroescala. Resumiremos dos de ellas, redes neuronales e hipótesis de criticalidad.

4.5.1. Adaptación de modelos: Redes neuronales

Las relaciones entre conectividad anatómica y funcional son un punto de fuerte investigación actualmente⁷⁷, y podrían indicar ciertos aspectos de la dinámica que a su turno conduzcan a mejores teorías de funcionamiento del cerebro⁷⁶. Como comentamos anteriormente el desarrollo teórico de modelos permite hacer inferencias y predicciones de los parámetros fundamentales que permiten diferentes tipos de comportamiento, tanto hablando de sistemas esquemáticos como de funciones cognitivas. Estos modelos teóricos han esperado muchos años por la existencia de datos objetivos que los pongan a prueba.

En base a las características observadas en las activaciones cerebrales en reposo, se ha intentado encontrar modelos teóricos que ajusten a los datos. Recientemente Honey y colaboradores han utilizado modelos que pretenden dar cuenta de las medidas de fMRI en reposo^{76,77}. En este trabajo se estudiaron las redes anatómicas y funcionales (modeladas) del macaco. Las redes anatómicas fueron obtenidas de estudios de la corteza de macaco. Las redes funcionales fueron modeladas y analizadas a diferentes escalas temporales (minutos, segundos y cientos de milisegundos -por enganche de fase-).

Sobre la estructura estática se modelaron las redes funcionales por un modelo no lineal de actividad neural espontánea. Las unidades del modelo utilizado para las redes funcionales describen poblaciones locales densamente interconectadas, incluyendo neuronas excitatorias e inhibitorias. El comportamiento de estas unidades en el modelo queda determinado por los canales de membrana dependientes de voltaje y de ligando. Los canales de sodio y calcio utilizados en el modelo presentan respuestas no lineales, con una conductancia dependiente del voltaje sigmoideal. Los canales de potasio presentan respuestas más complejas. Estas unidades interactúan a largas distancias por medio de la introducción proyecciones piramidales, simulando corrientes sinápticas inducidas por glutamato.

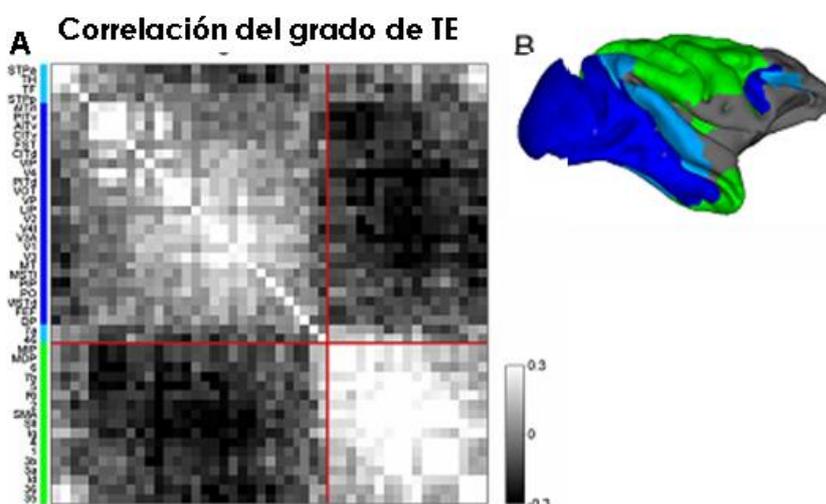


Figura 4.14. Clusters funcionales anticorrelacionados. A. Matriz de grado de correlación en ganancia y pérdida del umbral funcional en 960.000 puntos temporales (segundos). B. Mapeado anatómico de los clusers anticorrelacionados. Adaptado de⁷⁶

Una vez parametrizado el modelo en función de datos biológicos realistas, el comportamiento global presenta oscilaciones auto organizadas y patrones espacio temporales asimilables a una retroalimentación excitatoria⁷⁶. En resumen, este modelo está basado en que las dinámicas neurales son dependientes de las conductancias para poblaciones locales de actividad.

Las interacciones interregionales fueron medidas por entropía de transferencia en las series temporales de diferente duración umbralizadas (para generar el mismo número de puentes que las anatómicas), una medida que permite capturar los patrones de interacciones dirigidas y el flujo de información a escalas de minutos o segundos.

La entropía de transferencia para las unidades de este modelo presenta un patrón dependiente del tiempo. Indicando una reconfiguración de las redes funcionales independientemente de que las conexiones anatómicas sean constantes⁷⁶. Estos cambios dependientes del tiempo en la entropía de transferencia introducen variaciones en la topología de las redes funcionales.

En escala de segundos, encontraron patrones de correlación y anticorrelación similares a los observados en reposo, específicamente encontraron 2 cluster anticorrelacionados, correspondientes a la región prefrontal y la parietal, cuyos hubs pudieron asociarse a los hubs anatómicos (figura 4.14). Además, las redes funcionales a escala de segundos mostraron clusters más variables, y en los que la centralidad de los nodos individuales varía en el tiempo, generando asociaciones interregionales.

En una resolución temporal de milisegundos, se exploraron las variaciones pequeñas en los episodios de enganches de fase interregionales (medida como una entropía de transferencia en la conectividad funcional por sobre la anatómica). Para lograr esto observaron los cambios en los potenciales de membrana a lo largo del tiempo en regiones de la corteza, y en conjunto con un modelo de la respuesta hemodinámica esperada.

De las señales BOLD estimadas se extrajeron los grafos funcionales por correlación lineal, revelando 2 cluster anticorrelacionados similares a los observados en el modelo, por evaluación de la entropía de transferencia. Particularmente, en una medida de escalas temporales de milisegundos. Estos modelos son aun preliminares, pero logran dar cuenta de parte de los resultados de la presencia de redes funcionales utilizando modelos basados en la conductancia.

4.5.2. Inferencias desde los datos: Hipótesis de criticalidad.

Desde este enfoque se entiende a la mente como una propiedad colectiva emergente de la interacción de millones de agentes. Anteriormente hablamos de las avalanchas corticales y la topología de las redes de conectividad funcional. Vimos cómo estas redes, independientemente de la escala temporal o espacial, incluso de las redes anatómicas, muestran todas las propiedades de las redes complejas, en resumen: En un rango amplio de umbrales, son redes libres de escala con un exponente de aproximadamente 2; Presentan

propiedades de redes de pequeños mundos; Muestran correlación en el grado de los nodos (nodos con similar grado tienden a estar conectados más fuertemente). La propiedad de pequeños mundos y libre de escala, en conjunto, representan la presencia de interacciones funcionales de largo rango entre las regiones cerebrales.

Estos resultados son consistentes con lo que hemos expuesto para los patrones de correlación y anticorrelación en áreas lejanas de la corteza, las RSN, o los resultados por r-Beta, que no hacen más que evidenciar un promediado de la dinámica cortical. Si se observa una filmación de un cerebro en estado de reposo, lo que se ve es la dinámica temporal de estas interacciones, las avalanchas de actividad.

Estas avalanchas propias de un sistema crítico reflejan un proceso “a medio hacer” en el cerebro, una exploración de patrones meta estables de actividad. No es sorprendente que el acotarlos a la realización de una tarea refleje la representación espacial de un promedio de la selección de estos patrones. El funcionamiento general en un punto crítico provee al cerebro de la capacidad de alternar de manera flexible la exploración de estos patrones⁴⁸. De hecho, como ya comentamos, la única diferencia entre las redes evidenciadas durante una tarea o en estado de reposo, es que en las segundas la duración y presencia de los eventos es impredecible, mientras en los primeros se influencia deliberadamente⁴¹.

Los comportamientos emergen de las dinámicas del sistema, y claro que tienen una dependencia directa con sus unidades. Sin embargo, su “campo de aplicación” difiere, por lo cual puede y debe ser evaluado a una macroescala. Si observamos los procesos perceptuales, por ejemplo, la discusión ha estado clásicamente centrada en si la codificación cortical en áreas de procesamiento primario depende de cambios en la frecuencia de disparo o en los intervalos entre espigas⁸⁴⁻⁸⁶, no logrando dar cuenta de los fenómenos de percepción per se, más allá de umbrales perceptuales, en cierta medida, definidos de forma arbitraria⁸⁷.

Teniendo en cuenta el proceso dinámico en el que se encuentra naturalmente la corteza, puede pensarse que en un régimen crítico el amplio rango dinámico en el que se encuentra el sistema optimiza en varios órdenes de magnitud el dilema de la percepción humana sin introducir ninguna definición ad hoc⁴⁸.

Otro problema de las neurociencias que resuelve perfectamente un sistema en estado crítico es el de integración y segregación de la información. Mientras los enfoques clásicos solucionan frecuentemente la integración mediante la coordinación en el cableado anatómico, pero falla para explicar los procesos de segregación. En un sistema en estado crítico las interacciones de corto rango pueden ser anatómicas o de cualquier tipo, pero las de largo rango emergen en la dinámica colectiva, espontáneamente⁴⁸.

No parece descabellado pensar que probablemente, la comprensión de muchas de las funciones cognitivas necesiten de “alejar la lupa”, comprendiendo las dinámicas globales que les dan origen. La actividad espontánea del cerebro, en ausencia de entradas o salidas deliberadas es un hecho conocido. Esta descrita su gran importancia en el desarrollo embrionario y en la consolidación de las conexiones funcionales en el SN. Sin embargo, en los cerebros adultos y sanos suele relegársele a un papel secundario en el procesamiento de la información. Como ya hemos expuesto, esta actividad espontánea refleja patrones temporalmente arrítmicos

y espacialmente robustos, de apariencia bastante poco trivial. Las redes que pueden extraerse del funcionamiento del cerebro son libres de escala, característica que parece ser ubicua en la naturaleza¹⁵.

Mecanismos de generación de este tipo de redes hemos comentado en varias instancias en este trabajo, y pueden encontrarse muchos incluso más complejos. Cabe destacar que incluso con elementos simples interactuando en un corto rango pueden generarse (emerger) interacciones de largo alcance, y estos mecanismos han sido descritos en variedad de condiciones⁴⁸, y se enmarcan en el campo de las transiciones de fase y los fenómenos críticos. El hecho que en las cercanías de un punto de transición exista un gran número de estados meta-estables, provee al cerebro del máximo repertorio de comportamientos de manera flexible, independientemente de cómo este estado se alcanza o mantiene⁴⁸.

Esto puede resultar *a priori* chocante para las neurociencias tradicionales, pero la coherencia de la explicación misma vuelve casi una obligación atender con detenimiento los resultados experimentales, y reflexionar algo más profundamente en sus posibles mecanismos de generación, mantención e implicancias.

4.6. Discusión y conclusiones generales de la literatura consultada.

El hecho de que las interacciones de larga distancia emergentes en esta dinámica puedan ser en gran medida independientes de la conectividad anatómica nos da otra importante lección de hasta qué punto podemos sesgar nuestros análisis sobre el funcionamiento del cerebro desde un paradigma puramente conexionista. Teniendo en cuenta el desarrollo del modelado expuesto en el capítulo 1, y sin pretender desmerecer de ninguna manera el papel de las conexiones deterministas evidenciadas de los diferentes circuitos neuronales, caracterizados tanto desde la neurofisiología como en experimentos de neuroimágenes, sería bueno asumir que no explican por completo, ni tienen herramientas para teorizar de forma completamente concluyente, sobre procesos cognitivos que implican al cerebro en su totalidad.

Muchas de los resultados que hemos presentado simplemente no cuadran con las estrategias que clásicamente se han utilizado para comprender el funcionamiento cognitivo del cerebro. En los trabajos antes mencionados, y en varios estudios de las dinámicas corticales en estado de reposo, se sugiere la influencia de los niveles de dopamina en la mantención del cerebro en un punto crítico. La dopamina no solo tiene una fuerte influencia como neuromodulador sobre las neuronas, sino también sobre las glías. Las estrategias clásicas tampoco incluyen un importante componente del cerebro, clásicamente tan relegado como la actividad espontánea, las glías y la gran variedad de interneuronas, y su papel en las modificaciones dinámicas de los campos receptivos de las neuronas.

Hay medidas de que las escalas temporales de los procesos, por ejemplo, de toma de conciencia o de decisiones son esencialmente mucho más grandes que los esperados por un procesamiento en las redes caracterizadas (ver capítulo 1). Además, la explicación fragmentada desde diferentes circuitos con diferentes tiempos de procesamiento no logra dar cuenta de cómo nuestra experiencia cognitiva es unificada y

coherente. Es probable que en una exploración de las dinámicas del cerebro como un todo podamos aproximarnos a estas esquivas cuestiones.

Dado que la coherencia y cohesión (o incoherencia, según el caso) de nuestra experiencia cognitiva es continua e independiente de las tareas que realicemos, así como gran parte de nuestro comportamiento es en gran medida inconsciente, es esperable que estas dinámicas sean estables y sumamente importantes para dar cuenta de nuestro comportamiento coherente (o incoherente). El hecho de que incluso mantengan varias de sus características básicas en diferentes estados de conciencia nos hablan de un principio incluso más general de funcionamiento, que refleja algo que los paradigmas básicos de la teoría de la información infirieron desde hace muchos años: para lograr hacer inferencias probabilísticas del mundo, es necesario contar con algún tipo de representación del mundo exterior.

En este sentido, las características del mundo como un sistema complejo, que emergen en tantos análisis de redes complejas, como hemos comentado, estarían dando cuenta del porqué nuestro cerebro necesariamente funciona de esta manera.

De sumo interés sería analizar los puntos de conexión entre estas dinámicas robustas y el establecimiento de los circuitos caracterizados durante el desarrollo, así como en sus modificaciones plásticas durante la adolescencia y edad adulta, en los diferentes estados de conciencia y patologías que alteran el funcionamiento global del cerebro. Se sabe, por ejemplo, que los sistemas neuromoduladores están implicados en muchos de estos circuitos que afectan el funcionamiento global del cerebro, pero poco se sabe aún de cómo afectan las dinámicas de funcionamiento global. Mucho trabajo hay aún por hacer para aproximarnos a una concepción desprejuiciada y general del funcionamiento del cerebro, pero vale destacar que las herramientas clásicas de análisis eliminan, o al menos esconden como un “error” información que podría ser muy importante en este sentido.

Estas configuraciones, por supuesto, de base biológica, podrían ser fundamentales para el posicionamiento y mantención del cerebro en un estado crítico, óptimo para su funcionamiento. Bien podrían ser otras, pero en cualquier caso han sido ignoradas desde el plano teórico. En cuanto al plano experimental, los resultados son contundentes, pero la escala espacial dificulta abstracciones más generales. Las técnicas de imagenología, con todas sus limitaciones, han sido óptimas para evidenciar las características emergentes del funcionamiento del cerebro. Entendido no solamente como un gran número de neuronas, sino como unidades integrales de procesamiento. Es probable que un estudio detallado de este fenómeno, que de hecho existe debe ser abarcado por las neurociencias con responsabilidad y no simplemente evitando el desafío.

Seguramente de las tensiones generadas dentro de las neurociencias, que desde sus diferentes perspectivas tratan de dar cuenta del funcionamiento del cerebro, confío se alcanzará un punto desprejuiciado que englobe todos los resultados experimentales. Es probable que incluso este día no sepamos cómo funciona el cerebro. Pero sin lugar a dudas, estaremos más cerca.

5- Desarrollo experimental

5.1. Objetivos generales.

Motivados por las intrigantes preguntas que pueden contestarse desde estas metodologías, y el fácil acceso a datos y programas, el objetivo principal de este trabajo es profundizar en la comprensión de algunas de las técnicas computacionales que permitan analizar los patrones de actividad espontánea cerebrales en sujetos sanos. Como se mencionó en este trabajo, el estudio mediante modelado de redes complejas del cerebro permite de forma objetiva extraer información relevante, en principio como un sello de las características funcionales del cerebro. Pero potencialmente como una metodología que, partiendo de datos y recogiendo el desarrollo teórico de los modelos, nos permita inferir cualidades o principios de organización del cerebro.

El presente trabajo tiene como objetivo general realizar una puesta a punto de los mecanismos de preprocesado y análisis de datos de resonancia magnética funcional. Se busca explorar estrategias clásicas por la evaluación de las redes mediante un análisis de las características de los grafos. Evaluar modularidad y estructuras de comunidades con diferentes parámetros espacio-temporales a los indicados en la bibliografía. Hemos mencionado trabajos que usan la estructura de comunidades como marcadores de patologías, o como robustas características jerárquicas de organización del cerebro en sujetos normales. A saber, utilizamos definiciones espacialmente en una resolución de voxeles, temporalmente en datos más cortos que los habituales.

Además, dado la amplia e inhomogénea literatura, decidimos realizar un análisis completo del set de datos experimentales a fin de enriquecer la comprensión y discusión respecto a las diferentes estrategias de análisis, sus posibilidades e información arrojada. Para esto realizamos análisis alternativos para evaluar conectividad funcional, como ser ICA y caracterización de avalanchas.

5.1.1. Objetivos específicos

Un listado de los objetivos específicos es:

- 1- Poner a punto técnicas de preprocesado y análisis de señales de rs-fMRI.

2- Explorar las *características y propiedades de las redes* de conectividad funcional, a diferentes umbrales, con una definición espacial de voxeles (sin imponer parcelaciones) por un método clásico. En el presente trabajo se utilizaron datos sensiblemente más cortos (6.4 minutos, contra los 10 usados habitualmente), y se evaluaron todos los vóxeles independientemente. Esperando obtener una mejor resolución espacial fina de las redes de conectividad locales, con un bajo costo computacional.

3- En los trabajos presentes en la bibliografía suele utilizarse parcelados anatómicos a priori, a fin de reducir los costos computacionales, lo que puede introducir errores o en cualquier caso implica restringir los datos de forma parcialmente arbitraria. En el presente trabajo la propuesta fue evaluar las *características de las comunidades* evidenciables en un estudio de conectividad funcional por un método de análisis clásico (correlaciones lineales), sin imponer *a priori* ningún tipo de parcelado anatómico. Para esto utilizamos un algoritmo aglomerativo, basado en optimizar la modularidad y un algoritmo corrosivo, con condiciones de comunidad.

4- En la actualidad existen estrategias alternativas para el estudio dinámico de la conectividad funcional, prescindiendo de la condensación de los datos mediante correlaciones lineales u otros. Estas estrategias permiten obtener resultados biológicamente interpretables sin imponer a los datos ningún tipo de restricción espacial. En el presente trabajo la propuesta fue evaluar las *características de las comunidades* evidenciables en un estudio de conectividad funcional por un método de análisis alternativo (proceso de puntos), sin imponer *a priori* ningún tipo de parcelado anatómico.

5.2 Métodos y resultados.

Para cumplir con nuestros objetivos analizamos datos de fMRI de sujetos sanos y en reposo. A continuación describiré las características de los datos utilizados (5.2.1) así como las etapas del preprocesado y sus resultados (5.2.2). Las imágenes preprocesadas fueron transformadas a un formato compatible con Matlab. Realizando la correlación lineal entre las series temporales de cada voxel construimos grafos a una definición de voxeles. Se analizaron en MATLAB las características y comunidades presentes en los mismos (5.2.3 y 5.2.4). Los análisis de conectividad alternativos (5.2.5 avalanchas) se realizaron en MATLAB y visualizaron en FSLview. Se detallarán más adelante.

5.2.1. Descripción de los datos de fMRI en reposo.

Se trabajó con 2 grupos de datos. Para el análisis de comunidades y caracterización de los grafos los datos fueron descargados desde la página NITRC^v, desde la base de datos del 1000 Functional Connectomes Project (ver figura 5.1). Los datos utilizados corresponden a sujetos sanos normales, de un espectro de edades amplio, y fueron obtenidos en Nueva York, y son propiedad de Milham, M.P. y Castellanos, F.X.. Los datos tenían una duración de aproximadamente 6.5 minutos (192 puntos temporales, con un TR de 2 segundos). Los sujetos fueron instruidos a mantenerse en reposo, con los ojos cerrados, sin dormirse. Se registró la actividad BOLD, en un resonador de 3 T. En las etapas de preprocesado fueron utilizados solamente los sujetos adultos y análisis se utilizaron los sujetos adultos. Se utilizaron los datos de 5 sujetos aleatoriamente seleccionados para los análisis de comunidades.

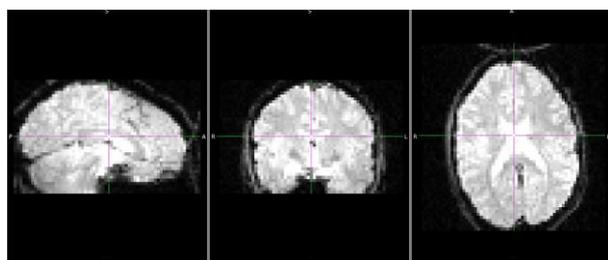


Figura 5.1. Datos crudos correspondientes un volumen (un punto temporal) de resonancia en estado de reposo. Los datos corresponden a un sujeto sano adulto. Descargados de http://www.nitrc.org/projects/fcon_1000/. Vistos en FSLview.

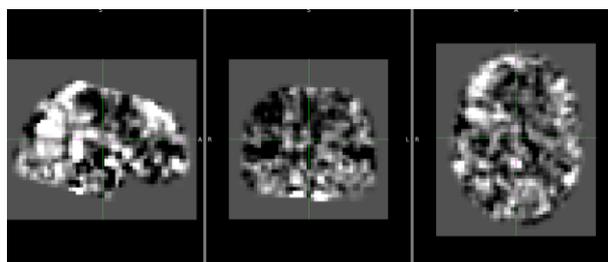


Figura 5.2. Datos preprocesados en el espacio estándar MNI152 correspondientes un volumen (un punto temporal) de resonancia en estado de reposo. Los datos corresponden a un sujeto sano adulto. Datos cedidos por el Dr. Dante Chialvo. Vistos en FSLview.

En el análisis del primer grupo de datos se usó para el pre-procesado el software SPM8 (Statistical Parametric **M**apping), desarrollado por el instituto de Neurología del University College London^{vi}. El mismo funciona dentro de MATLAB (MATrix LABoratory), un software matemático frecuentemente utilizado en el laboratorio.

Para el análisis de avalanchas los datos fueron cedidos por el Dr. Dante Chialvo. Los datos corresponden a sujetos sanos (ver figura 5.2), en reposo. Los datos tenían una duración de aproximadamente 9 minutos (244 puntos temporales, con un TR de 2.5 segundos). Los sujetos fueron instruidos a mantenerse en reposo, con los ojos cerrados, sin dormirse. Se registró la actividad BOLD, en un resonador de 3 T. El preprocesado de estos datos se realizó en el software FSL. Los parámetros fueron iguales, con la única diferencia que estos fueron llevados previo a su análisis al espacio estándar MNI152, para su mejor visualización.

^v <http://www.nitrc.org>

^{vi} <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

5.2.2. Preprocesado.

Durante las etapas del preprocesado los datos de fMRI son interpretados como una matriz de 4 dimensiones, cuyos componentes son los voxeles que constituyen el volumen del cerebro, con el registro de la actividad de cada voxela lo largo del tiempo. A continuación describiremos brevemente la serie de procedimientos computacionales aplicados para reconstruir las imágenes previas a su análisis estadístico. Estos procedimientos tienen 2 objetivos principales, por un lado remover de los datos aquellas variables que no son de interés y por otro prepararlos para un posterior análisis estadístico⁴⁹.

5.2.2.1. Preprocesado temporal.

5.2.2.1.1. Tiempos de rodaja.

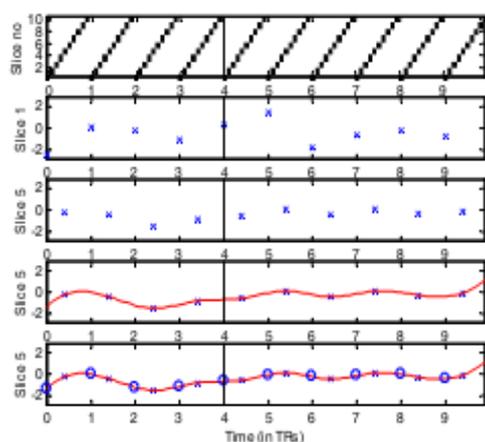


Figura 5.3. Esquema del proceso de interpolación realizado durante la corrección temporal de las señales de fMRI⁹²

Los datos de fMRI son adquiridos usando pulsos secuenciales que seleccionan rodajas específicas del cerebro a registrar (ver capítulo 2). Esta selección puede hacerse en rodajas contiguas, ascendentes, descendentes o saltadas a fin de evitar la excitación entre rodajas. El tiempo que lleva pasar del registro de un volumen al siguiente se denomina TR. En total se suelen obtener unas 30 rodajas con un TR de 1,5 a 3 segundos, dependiendo de la capacidad del escáner. Estas diferencias temporales hacen que la corrección sea necesaria para que todos los datos de un volumen correspondan a los mismos puntos temporales.

A tales efectos se utiliza una rodaja como referencia durante el preprocesado y se realiza una interpolación de los puntos temporales correspondientes a las rodajas cercanas (ver figura 5.3). La señal de estas rodajas cercanas se utiliza para estimar la amplitud de la señal de RM para cada rodaja. Esta metodología es óptima para reducir el ruido relacionado a la variabilidad de los datos de fMRI. Esta corrección asume que los datos se encuentran acotados a una banda de frecuencias que no es afectada por estas pequeñas variaciones durante la corrección.

En el software SPM 8 o FSL, para realizar las correcciones temporales debemos ingresar los datos de fMRI. FSL automáticamente detecta el número de volúmenes, en SPM hay que ingresarlo, junto con el TR del experimento. También hay una pequeña diferencia temporal al saltar de un volumen a otro, el TA, que se calcula como $TR - (TR / \text{número de rodajas})$, el orden de las rodajas y la posición de la rodaja de referencia deben ingresarse.

5.2.2.1.2. Filtrado temporal.

Para variaciones asociadas a artefactos se utilizan filtros de diferentes frecuencias, que buscan preservar la señal de interés. Su objetivo principal es aumentar la relación señal-ruido en las imágenes funcionales. Estos filtros pueden ser aplicados a las series temporales de cada voxel, o datos de 2 y 3 dimensiones.

Los filtros temporales se basan en que una señal temporal puede por medio de una transformada de Fourier descomponerse en sus frecuencias, ranqueadas en función del peso de cada una de ellas en la señal.

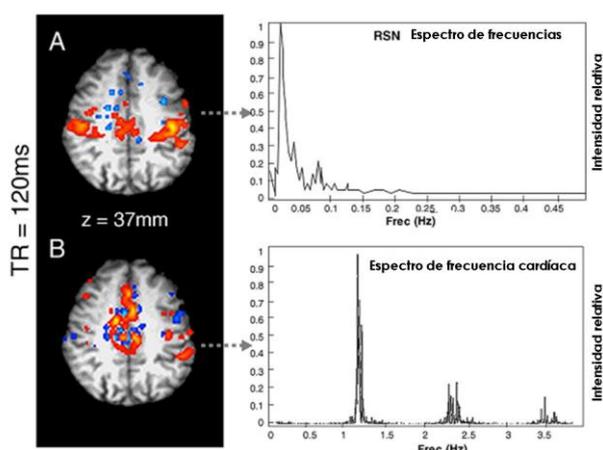


Figura 5.4. Señales BOLD con un TR=120ms, Redes de reposo y problemas de aliasing. En A y B se muestra la distribución espacial de los componentes extraídos por PICA (Power independent component analysis), en A para la red de la corteza motora, en B para el ritmo cardíaco. Figura extraída de ³⁶

Así, midiendo, o conociendo la frecuencia cardíaca promedio (~1 a 1,5 Hz), o la respiratoria (~0,2 a 0,3 Hz), pueden generarse filtros que atenúen las señales en los dominios de frecuencia característicos de estas señales que no son de interés (ver figura 5.4).

Además, estas frecuencias son de suma importancia al momento de realizar el diseño experimental de un experimento de tareas en bloques.

El rango de frecuencias obtenidas está acotado a la frecuencia de Nyquist, que corresponde a la mitad de la frecuencia de muestreo ($1/TR$).

Un caso particular del filtrado temporal es el de la resonancia en estado de reposo. En este tipo de experimentos se conoce que la banda de frecuencias oscilatorias que reflejan la actividad basal del cerebro está acotada a ondas lentas, de entre 0,1 y 0,01 Hz a un TR de unos 120 ms (figura 5.4)³⁶. Tanto en FSL (FEAT, herramienta de preprocesado completo) como en SPM (dentro de los parámetros de corrección temporal) estos parámetros se ingresan al momento de preprocesar las imágenes.

5.2.2.2. Preprocesado espacial.

Una de las más destacables características del fMRI es su buen compromiso entre la resolución temporal y espacial, siendo la resolución espacial su principal ventaja frente a otras técnicas, como la Electroencefalografía (EEG). Esta buena resolución espacial descansa no solo en las características de la técnica, sino, en gran parte, en un correcto preprocesado de las imágenes. Las correcciones espaciales son importantes no solo para las imágenes funcionales (contrastes T2), sino también para las imágenes estructurales (T1).

En esta sección analizaremos las correcciones necesarias para adaptar las imágenes funcionales. Respecto a las imágenes estructurales, profundizaremos en la segmentación de la imagen guiada por las características y tipo de tejido. Finalmente comentaremos los pasos necesarios para generalizar los análisis, mediante la normalización de las imágenes a un espacio estándar, incluyendo una breve descripción acerca de la forma en que se genera esta imagen promedio.

5.2.2.2.1. Realineamiento de movimientos de cabeza.

Si bien los sujetos son instruidos a mantenerse lo más quietos posibles, y se les coloca una máscara para evitar movimientos pronunciados de la cabeza, es imposible eliminar absolutamente los desplazamientos pequeños. Dado que el registro se realiza respecto de la localización espacial absoluta dentro del escáner, desplazamientos pequeños (del orden de los milímetros) ocasionan grandes fluctuaciones aparentes en la intensidad media de la señal de un voxel.

Estas modificaciones erróneas se ven particularmente potenciadas en las regiones de transición entre los contrastes de diferentes tejidos, y en el límite del volumen. Por este motivo las contaminaciones relativas al movimiento suelen generar patrones de anillo rodeando el cerebro. Otro importante error introducido por los movimientos de la cabeza es el debido a las pequeñas diferencias que ocasiona en los patrones de excitación secuenciales de cada rodaja. Esto provoca que algunas zonas, luego de moverse, no reciban el pulso, y que otras se exciten más de una vez, derivando en errores en los tiempos de excitación.

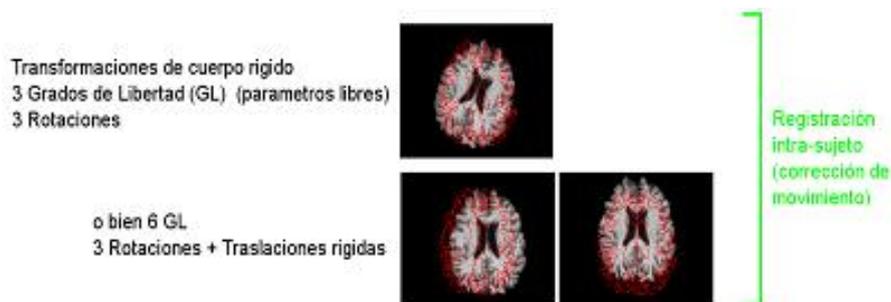


Figura 5.5. Esquema de las transformaciones realizadas durante la corrección de los movimientos de la cabeza efectuados por un sujeto durante un experimento de fMRI. Extraído de⁹¹

A fin de corregir los errores que continúen presentes, debidos a pequeños desplazamientos del orden de milímetros, el procedimiento a seguir busca ajustar las series de imágenes del cerebro a una posición común. Para esto se usa un volumen completo del cerebro como referencia, generalmente el que se obtiene primero, y se ajustan a este el resto de los volúmenes. Como las dimensiones del cerebro no cambian, se realizan transformaciones de cuerpo rígido (tanto en SPM como en FSL).

Estos algoritmos se basan en que los volúmenes a corregir mantienen las mismas dimensiones, entonces por medio de transformaciones de rotación y traslación buscan superponer de forma exacta todos los volúmenes de un mismo cerebro en cada punto temporal utilizando el volumen de referencia (ver figura 5.5.). El supuesto de cuerpo rígido es de forma general válido para los experimentos de fMRI, si bien pequeñas inhomogeneidades del campo pueden provocar pequeñas variaciones en el escalado de las imágenes, dependiendo de su posición dentro del escáner.

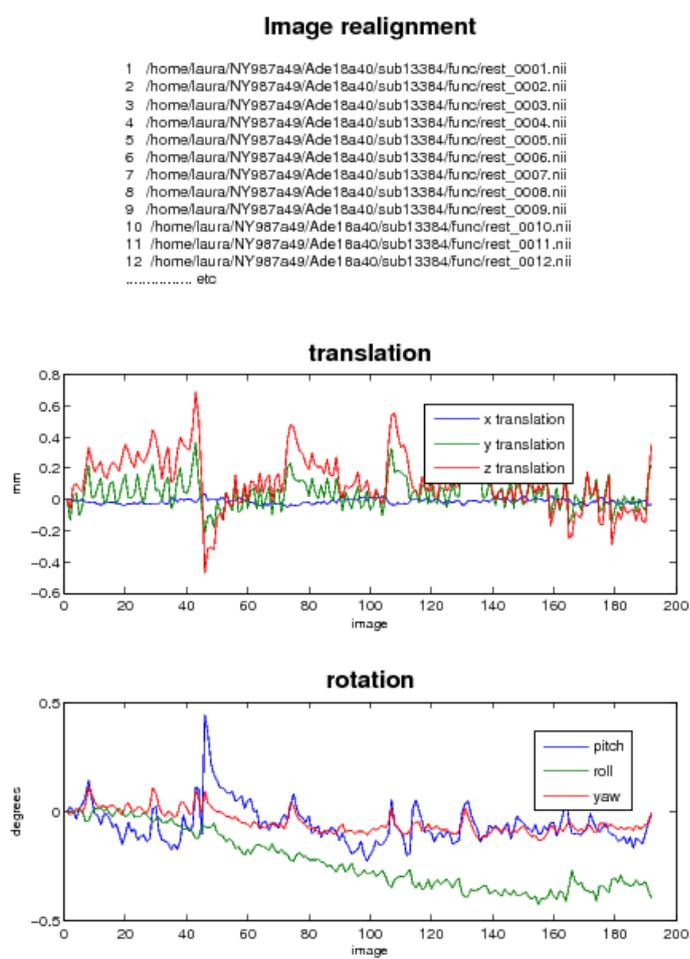


Figura 5.6. Ejemplo de resultado obtenido en la correcciones del movimiento de cabeza efectuados por un sujeto arrojado por el software SPM8

El resultado de esta etapa del preprocesado son los volúmenes corregidos y las matrices, tan largas como la cantidad de puntos temporales, y que para cada eje x , y y z , así como para cada ángulo de pitch, roll y yaw, muestran los desplazamientos frente al volumen de referencia (ver figura 5.6). Es criterio de selección el que los desplazamientos no superen el tamaño de registro del voxel.

Cada uno de estos desplazamientos es evaluado mediante una función de costo que se minimiza iterativamente. Por medio de estos parámetros se corrigen todas las imágenes funcionales a un espacio común.

En SPM8, el software utilizado en esta tesis para el preprocesado de las imágenes, los parámetros para realinear y reposicionar las imágenes indican la calidad del realineamiento en función del costo computacional y tiempo de análisis.

Aún luego de la corrección en las posiciones de la cabeza, los efectos del movimiento pueden haber contaminado las señales de algunos voxeles afectados. A fin de eliminar estos efectos suelen usarse los vectores de movimiento espacial como regresores lineales sobre las series temporales de los voxeles.

5.2.2.2.2. Corrección de imágenes funcionales y anatómica.

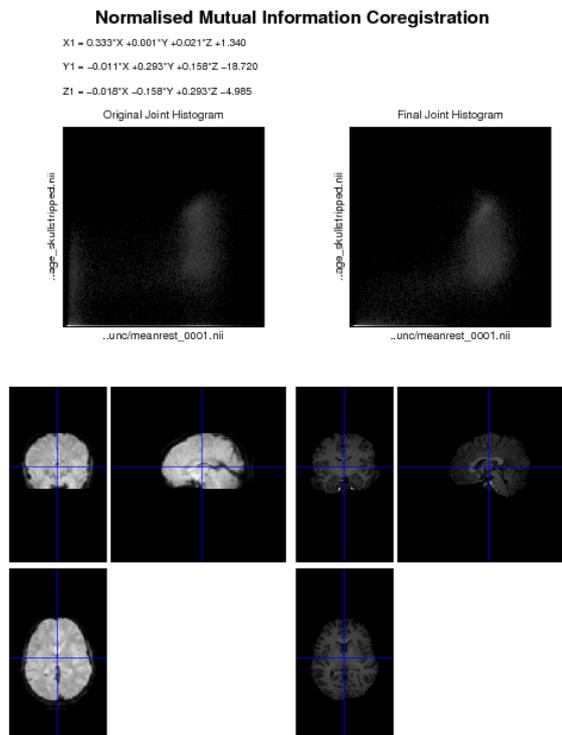


Figura 5.7. Ejemplo de resultado obtenido de corrección de imágenes funcionales respecto a las anatómicas, en su espacio nativo. Resultado para uno de los sujetos experimentales arrojado por el software SPM8

Luego de realizadas las correcciones en el plano temporal y espacial de las imágenes, para lograr una referencia anatómica precisa de los datos de fMRI es necesario referir las señales a la imagen estructural de alta resolución. El contraste T1 suele tener voxels de una definición de 1 mm^3 , mientras que las imágenes funcionales tienen una definición menor.

Para superponer estas imágenes de diferente origen y resolución se aplican técnicas similares a las usadas para realinear las imágenes funcionales, a diferencia de la función de costo. Para el corrección de la imagen anatómica y las funcionales la función de costo suele basarse en la información mutua (ver figura 5.7), aunque dependiendo del experimento pueden usarse algoritmos algo más complejos. En nuestro caso usamos la información mutua en SPM8.

5.2.2.2.3. Segmentación de imágenes estructurales.

Los contrastes T1 como ya se ha mencionado, contienen información estructural que permite distinguir entre diferentes tipos de tejido, así como diferentes regiones del tejido neural. Es posible separar en este contraste las áreas de materia gris de la materia blanca y el líquido cefalorraquídeo. Es de gran importancia lograr separar adecuadamente las áreas grises del cerebro, y para lograrlo se evalúan los histogramas de las señales T1 de todos los voxels

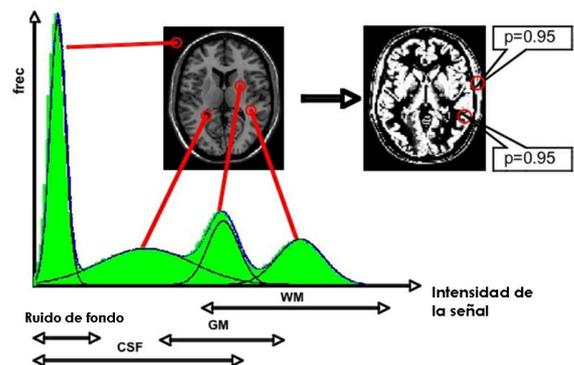


Figura 5.8. Esquema básico del proceso de segmentación. Se muestran los histogramas de intensidad de las frecuencias de señales anatómicas (T1) típicos para los diferentes tipos de tejido (CSF, líquido céfalo raquídeo; GM, materia gris; WM, materia blanca) y el ruido. La imagen a la derecha muestra el mapa de probabilidades de tejido en función del histograma de intensidad. Modificado de Structural Brain Mapping Group.

(ver figura 5.8^{vii}). Las solas diferencias entre los picos de estas señales sirven para aislar estos componentes. Este trabajo es realizado automáticamente por el software SPM, ingresando las imágenes anatómicas a segmentar.

5.2.2.2.4. Suavizado espacial.

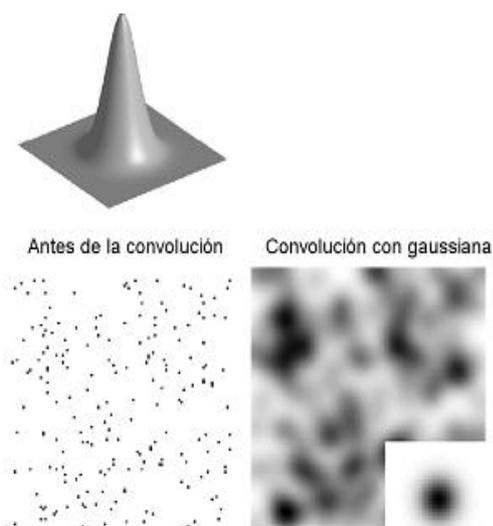


Figura 5.9. Representación de la aplicación de un núcleo gaussiano a un área de puntos. Arriba se muestra la función Gaussiana a aplicar. Abajo el área antes y después de la convolución.⁹²

Cuando las posiciones de la cabeza están realineadas, frecuentemente se realiza un suavizado espacial de las señales de fMRI. Este suavizado permite minimizar los bordes abruptos y matizar distorsiones espurias, lo que facilita el promediado de varios sujetos.

Para suavizar las imágenes los algoritmos del SPM8 y FSL realizan una convolución de las señales con un núcleo gaussiano (ver figura 5.9). En nuestro caso usamos un núcleo gaussiano de 5 mm, dato que se ingresa en SPM o FSL para esta etapa del preprocesado. El objetivo de estos filtros es eliminar las correlaciones espaciales espurias generadas por voxeles continuos en los experimentos de fMRI. Este filtrado introduce el riesgo de reducir parcialmente la relación señal-

ruido.

En resumen, considerando las implicancias y como afecta el suavizado las pruebas de significancia estadística de correlaciones en activaciones, el resultado de un filtro espacial es reducir la resolución espacial del experimento. Teniendo esta baja de la resolución en cuenta, el resultado global es un aumento en la relación señal-ruido. Esta etapa del preprocesado suele ser innecesaria para los análisis de ROIs.

5.2.2.2.5. Normalización de imágenes

Puede encontrarse una gran variabilidad en la morfología y tamaño del cerebro humano. En promedio un cerebro adulto tiene aproximadamente 1300 centímetros cúbicos (cc), pero su tamaño puede variar entre los 1100 a 1500 cc⁴⁹. Además, estas diferencias de volumen suelen reflejarse en áreas, giros y profundidad de surcos particularmente variables⁴⁹. Para poder extender los resultados de un estudio de fMRI desde los mapas de activación particulares de cada sujeto, a un promedio de la actividad esperada en un cerebro estándar, los mapas de cada sujeto deben ser corregistrados a un espacio promedio común.

^{vii} <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/segmentation/>

Con este fin se utilizan algoritmos presentes en todos los paquetes de software de preprocesado, que buscan compensar las diferencias entre sujetos por medio de transformaciones matemáticas de estiramiento, compresión y deformación, adaptando el cerebro de cada sujeto a un cerebro estándar común (figura 5.10).

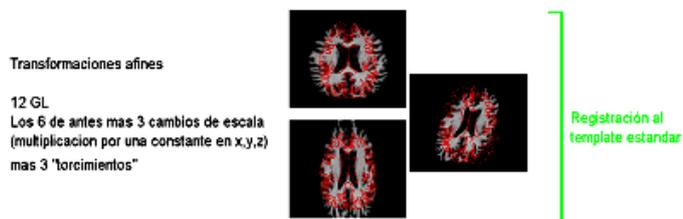


Figura 5.10. Esquema de las transformaciones realizadas durante la corrección de los datos de un sujeto a un espacio estándar en un experimento de fMRI.

Una vez logrado esto, los mapas de activación de cada sujeto pueden referirse en coordenadas de un mapa estereotáxico común. Hay varios mapas comúnmente usados, uno de ellos es el elaborado por Jean Talairach y colaboradores (Talairach space)⁴⁹. El mismo define el origen de los ejes de referencia desde un punto central de la comisura anterior, el eje x e y forman el plano horizontal que conecta la comisura anterior con la posterior. Otro espacio muy frecuentemente usado es el desarrollado por investigadores del Montreal Neurological Institute (MNI, ver figura 5.11), y está basado en la estructura anatómica de 152 individuos, escalada para ajustarse a los marcadores del espacio Talairach. Este es el cerebro estándar usado en los datos procesados en FSL.

Muchos otros algoritmos de normalización están basados en algún tipo de estándar (templates)

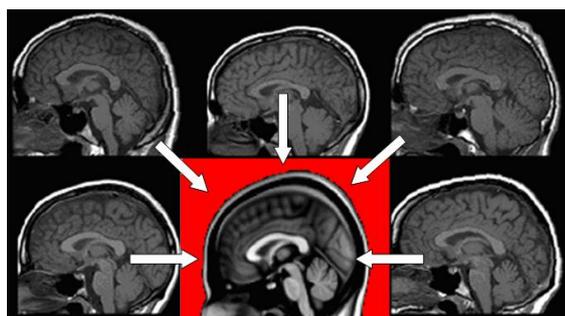


Figura 5.11. Resultado de las transformaciones de corrección para un grupo de sujetos experimentales. Se muestran sobre fondo negro los espacios anatómicos originales. Sobre fondo rojo el espacio estándar MNI, espacio estándar final para todos los sujetos.

probabilístico; este es el caso del cerebro promedio utilizado por SPM8. También pueden encontrarse templates promedio para grupos de individuos con características diferentes, por ejemplo hay templates de cerebros asiáticos, que presentan ligeras diferencias en el grosor de algunas áreas específicas de la corteza, o templates para grupos de diferentes edades o sexo⁴⁹.

Cuando se trabaja con grupos de individuos intrínsecamente diferentes, estas variaciones transversales pueden introducir errores. Para casos en que los investigadores buscan analizar las variaciones entre los individuos, alternativamente al normalizado, suelen usarse técnicas basadas en el análisis de regiones de interés, determinadas para los sujetos.

5.2.2.3. Filtrado por regresión de componentes espurias.

Luego del preprocesado, por efectos de aliasing pueden mantenerse presentes algunas señales espurias. Estas señales pueden provenir de ruido fisiológico no eliminado. También, como se mencionó anteriormente, de residuos de la corrección de los movimientos de la cabeza, dado que no es posible eliminar totalmente los efectos del movimiento en las señales.

Para extraer los efectos del movimiento que continúan presentes suele realizarse, y se realizó en nuestros experimentos, una regresión lineal con los vectores obtenidos durante el preprocesado de los movimientos de la cabeza, utilizando el software MATLAB, sin eliminarse los voxeles.

5.2.3. Construcción y parámetros de las redes.

El resultado del preprocesados son imágenes en formato nifti. Dado que las siguientes etapas del análisis de los datos se desarrollaron dentro del software MATLAB, los datos fueron transformados mediante una aplicación libre^{viii} a un formato compatible con MATLAB. El resultado de esta transformación de los datos funcionales son volúmenes de 4 dimensiones (coordenadas x, y, z y puntos temporales).

Para todos los datos se extrajeron solo los voxeles correspondientes a la materia gris, multiplicándolos punto a punto por la máscara de segmentación correspondiente. Posteriormente se aplicaron filtros para seleccionar las frecuencias de reposo informativas (de 0,01 a 0,1 Hz) y luego, sobre todos los datos se aplicó un filtro para eliminar efectos espurios del movimiento aún presentes en los datos.

Finalmente, las redes fueron construidas en MATLAB. Como describimos en anteriormente, las imágenes de resonancia magnética funcional constan de voxels (unidad mínima de resolución espacial). En cada uno de estos se registra de manera indirecta la actividad cerebral (señal BOLD). Para construir una red con estos datos, cada voxel se considera como un nodo y se establece una conexión entre 2 nodos si el coeficiente de correlación lineal entre supera un umbral arbitrario (por una descripción más detallada puede consultar la sección 3.2.1). Se realizó una correlación cruzada entre todos los voxeles de la materia gris, considerándose significativas las correlaciones positivas y negativas superiores a un umbral arbitrario de 0.3, 0.5 y 0.7.

Se analizaron 3 diferentes umbrales, pero a fines comparativos se tuvo en cuenta la densidad de enlaces. Comparamos redes con similar densidad de enlaces (δ),

$$\delta = \frac{2L}{N(N-1)},$$

con N, número de nodos y L, número de enlaces.

^{viii} <http://www.rotman-baycrest.on.ca/~jimmy/NIFTI/>

La densidad de enlaces refleja la fracción de la máxima cantidad de enlaces posibles que están presentes en la red. Siendo una medida de que tan densamente está conectada una red, independientemente de su tamaño.

Los grafos de conectividad funcional resultaron conexos a umbrales de 0.3 y 0.5. Para 0.7 se analizó el subgrafo conexo más grande, que en todos los sujetos era de aproximadamente unos 10.000 nodos. En todos los casos, el cluster más grande fue claramente distinguible, siendo su tamaño al menos 3 órdenes superior al resto de las estructuras conexas encontradas. Además, la inmensa mayoría de los nodos no incluidos en el grafo conexo estaban aislados o conectados a uno o dos nodos.

Para todos los sujetos se evaluó la distribución de grados de para los umbrales de 0.5 y 0.7 (ver figura 5.12, 5.13 y 5.14). Los cálculos de grado, coeficiente de clustering y diámetro se realizaron utilizando el paquete Brain Connectivity Toolbox (BCT)^{ix} dentro de MATLAB. Los resultados para un sujeto se informan en la tabla I. El número de nodos totales es variable entre sujetos, dado que se trabajó con los grafos extraídos de las señales en su espacio nativo (sin normalizar a un cerebro estándar). La normalización de los cerebros no fue necesaria en esta instancia dado que buscábamos explorar características de los grafos individuales. Las variaciones en los parámetros en diferentes individuos no afectan las características generales.

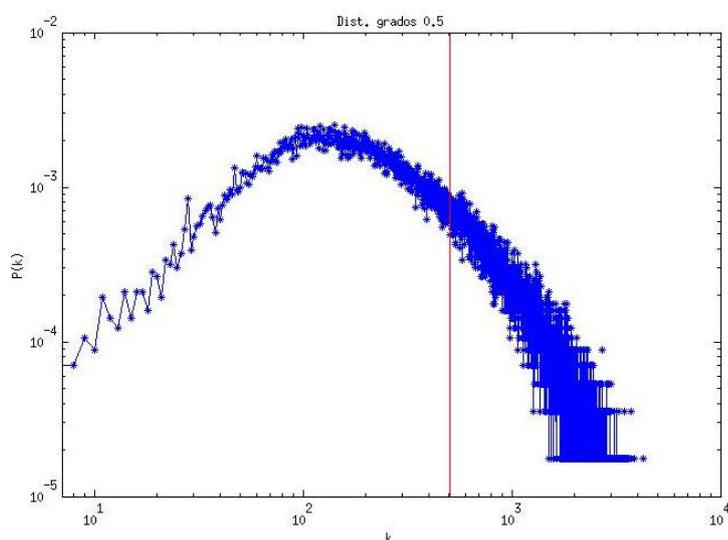


Figura 5.12. Distribución de grados para el grafo de correlación lineal entre la señal BOLD a un umbral de 0.5. En azul se grafica la distribución de grados para el sujeto 1. La línea vertical roja marca el grado promedio para el sujeto.

En la figura 5.12 se muestra la distribución de grados para el grafo de correlación a un umbral de 0.5, de un sujeto experimental. El comportamiento fue similar en todos los sujetos. El grado promedio se indica con una línea vertical roja. El grado promedio se desplaza claramente hacia la derecha del máximo de probabilidad, indicando que esta distribución no coincide con la esperada para un grafo aleatorio ni para un enrejado ordenado. El que el grado de la mayoría de los nodos se aparte de la media indica que no hay información estructural en el grado medio a umbral de 0.5.

^{ix} <https://sites.google.com/a/brain-connectivity-toolbox.net/bct/>

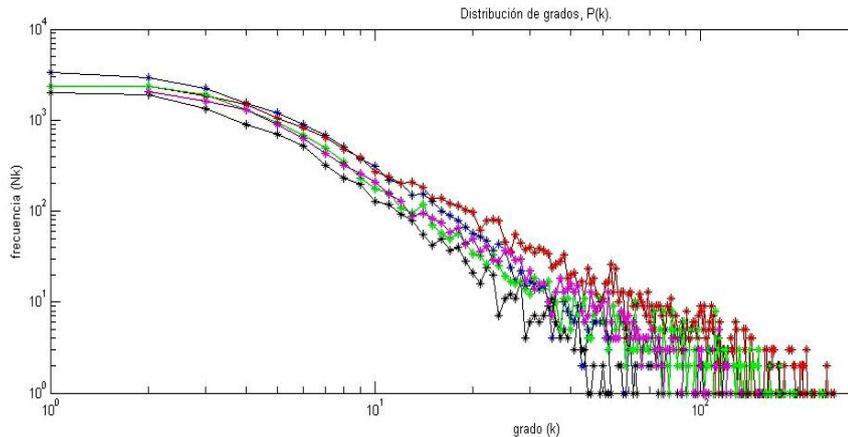


Figura 5.13. Distribución de grados para el subgrafo conexo de correlación lineal entre la señal BOLD a un umbral de 0.7. Se grafica la distribución de grados para 5 sujetos.

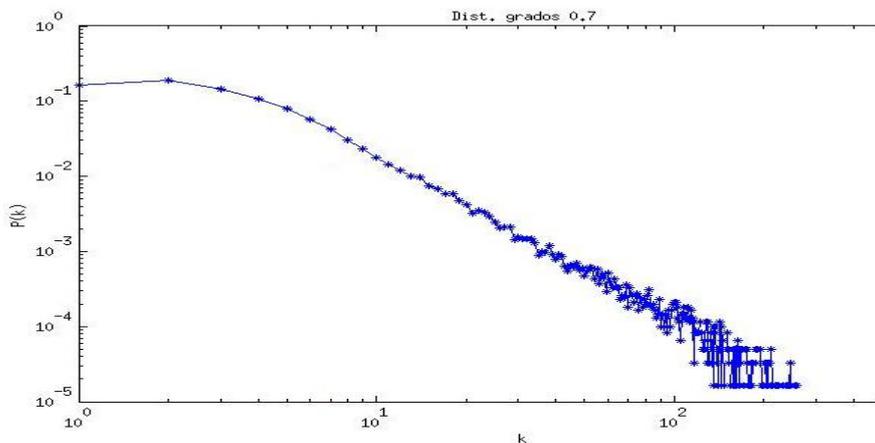


Figura 5.14. Distribución de grados para el subgrafo conexo de correlación lineal entre la señal BOLD a un umbral de 0.7. Se grafica la distribución de grados para los mismos 5 sujetos promediados.

La figura 5.13 se muestra la distribución de grados para los grafos de correlación a un umbral de 0.7, para 4 sujetos experimentales. El comportamiento fue similar en todos los sujetos. Para todos los sujetos se observa una ley de potencia para la distribución de grados, con pendientes entre 1.98 y 2.7, consistentes con la bibliografía. Las pendientes fueron calculadas utilizando la función `plfitx` en MATLAB. La figura 5.14 representa la distribución de grados promedio para 4 sujetos experimentales, la pendiente fue de 2.26, a partir de un k mínimo de 6.

Resultados parámetros de las redes de conectividad se informan para un sujeto ejemplo en cada caso, dado que estos datos fueron trabajados en su espacio nativo (ver Tabla 1). El cálculo de diámetro se realizó exclusivamente para los grafos a un umbral de 0.7, dado que eran los únicos cuyas dimensiones lo permitían. Como control se realizaron idénticos cálculos analíticos para grafos aleatorios con igual densidad de enlaces (δ).

^x <http://tuvalu.santafe.edu/~aaronc/powerlaws/>

Tabla I. Resultados experimentales del análisis de los diferentes grafos de conectividad resultantes de las correlaciones lineales de la señal BOLD para un sujeto adulto, a diferentes umbrales. s.p.*, Sujeto promedio.

Umbral	N	Tamaño de cluster estudiado	Clustering		Pendiente P(k)	Diámetro /Paso característico		Grado promedio	Densidad de enlaces.
			Obs	rand	Obs	Obs	rand		
0,3	56693	56693	-	-	-	-	-	-	-
0,5	56693	56693	0.18	8.9×10^{-3}	-	-	1.76/1.76	5.06×10^2	8.9×10^{-3}
0,7	56693	15791	0.37	5.1×10^{-5}	2.3 s.p.*	23/7.4	4.14/4.14	8.18	5.064×10^{-5}

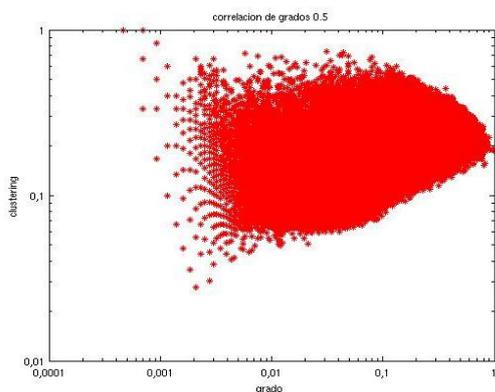


Figura 5.15. Correlación de grados para el subgrafo conexo a umbral de 0.5. Se grafica para 5 sujetos el coeficiente de clustering en función del grado.

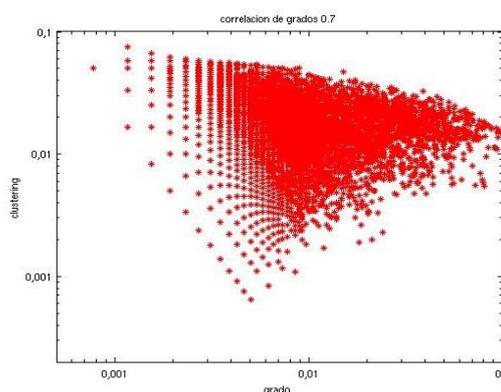


Figura 5.16. Correlación de grados para el subgrafo conexo a umbral de 0.7. Se grafica para 5 sujetos el coeficiente de clustering en función del grado.

En las figuras 5.15 y 5.16 se grafica la correlación de grados para el grafo de conectividad a umbral 0.5 y para el subgrafo conexo a 0.7. Se observa como al aumentar la conectividad de los nodos (k), el coeficiente de clustering, C, muestra menor variabilidad.

En la figura 5.17 se trabajó a un umbral de 0.7, y se ordenaron los nodos en función de su grado (k, línea negra). En el mismo gráfico se indica el coeficiente de clustering (C) para los nodos. Puede observarse una marcada variabilidad de C para los nodos de un k intermedio. La figura representa a un sujeto experimental, si bien los resultados fueron similares en todo el grupo. Se observó también, en todos los sujetos, un grupo de nodos de k intermedio y bajo C. Este podría ser un criterio de clasificación de nodos, observándose grupos con tendencias diferenciales.

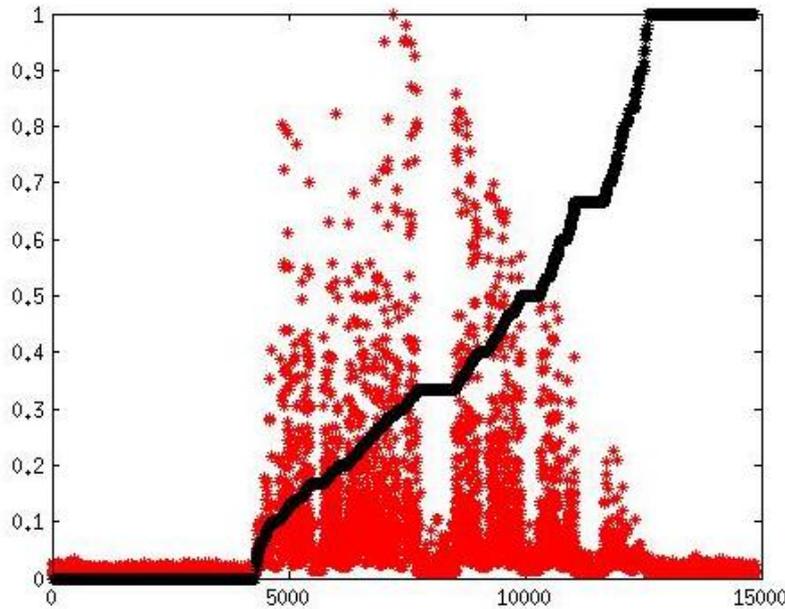


Figura 5.17. Comportamiento conjunto del coeficiente de clustering (C , ordenadas) y el grado (k , abscisas) normalizado para el subgrafo a un umbral de correlación de 0.7. En negro se grafica para un sujeto el grado ordenado de los nodos. En rojo el coeficiente de clustering para estos nodos.

5.2.4. Comunidades.

Como comentamos en el capítulo 3, existen básicamente 2 enfoques desde los cuales abarcar el estudio de comunidades en grafos, algoritmos aglomerativos y corrosivos. En este trabajo utilizamos ambas estrategias con fines de evaluar los métodos y resultados. Describiremos a continuación los algoritmos utilizados y sus resultados.

Algoritmo corrosivo (Radicchi *et al*⁷³, 2004)

Las estrategias corrosivas se basan también en un proceso iterativo, pero que tiene su origen en un grafo totalmente conexo como única comunidad. Por medio de diferentes parámetros se seleccionan puentes a cortar. En este trabajo se realizó una variación del algoritmo corrosivo de Radicchi *et al*⁷³. Este algoritmo se basa en que los puentes de un grafo pueden estar incluidos en un número de triángulos ($z_{i,j}^{(3)}$) no mayor que la cantidad mínima de puentes que salen de sus cabeceras (k_i y k_j). Definen para cada conexión un coeficiente de agrupamiento, $C_{i,j}^{(3)}$, dado por,

$$\tilde{C}_{i,j}^{(3)} = \frac{z_{i,j}^{(3)} + 1}{\min[(k_i - 1), (k_j - 1)]}$$

Donde se le suma 1 al número de triángulos a fin de evitar inconsistencias debidas a puentes no incluidos en ningún triángulo.

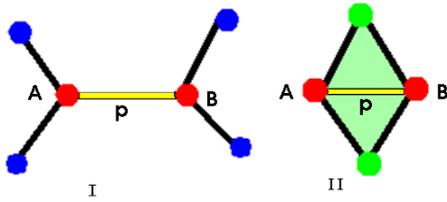


Figura 5.18. Ejemplo de grafos (I y II) con nodos A y B de igual grado, unidos por un puente p con diferente C de Radicchi.⁷³

A modo de ejemplo, en la figura 5.18 se ilustra un grafo de nodos A, B conectados por el puente p, y los nodos conectados a ellos con conexiones en líneas llenas mostradas en negro. Si el puente p existe, y el nodo B tiene 3 conexiones en total, entonces el número máximo de triángulos que puede formar son los dos que se muestran sombreados en verde. El coeficiente de agrupamiento para el puente p en el caso I será de $\frac{1}{2}$, dado que es el número de triángulos reales más 1, dividido el número máximo de triángulos. Para el caso II será entonces de $\frac{3}{2}$.

El algoritmo comienza con un grafo totalmente conectado, en el que cada puente tiene un valor C asociado. A cada paso se seleccionan los puentes de menor C para ser eliminados, y si estos cortes producen una partición del grafo original se evalúa si las mismas cumplen con la definición de comunidades, para la que evaluamos 2 posibles formas,

Comunidades en sentido estricto,

$$k_i^{\text{in}}(V) > k_i^{\text{out}}(V), \quad \forall i \in V.$$

Comunidades en sentido laxo,

$$\sum_{i \in V} k_i^{\text{in}}(V) > \sum_{i \in V} k_i^{\text{out}}(V).$$

Donde V es el subconjunto de G que conforma una de las particiones, k_i^{in} es el grado interno del nodo, la suma de conexiones que lo conectan a nodos j dentro de V. k_i^{out} en el mismo sentido es la suma de los puentes que conectan al nodo i con otros nodos fuera de V.

Las comunidades en sentido estrictos solo cumplen con la definición de comunidad si cada uno de sus nodos está más fuerte conectado a los nodos de V que a otros nodos de G. En las comunidades en sentido laxo, no todos los nodos, pero si la tendencia general del grupo, debe ser esta. El resultado de la aplicación de este algoritmo es una sucesión de estructuras de comunidades dadas por los pasos, siendo pasos los cortes escalonado en función de C.

Las figuras 5.19 y 5.20 muestran el avance de los cortes del algoritmo sobre el subgrafo conexo obtenido a un umbral de correlación lineal de 0.7 entre las señales BOLD para 1 sujeto. Los resultados fueron similares para todos los sujetos, no se informan medidas medias dado que se trabajó en el espacio nativo para cada sujeto.

Los resultados fueron similares en su comportamiento para las 2 definiciones de comunidad utilizadas. Se observaron en ambos casos grandes grupos de puentes con características similares en cuanto a su C de Radicchi (picos en línea negra, figuras 5.19 y 5.20). Para ambas definiciones se observa también, posterior al mayor número de puentes cortados en un solo paso, el inicio de la rápida pérdida de la estructura de comunidades.

Los datos para las comunidades en sentido laxo, para el sujeto del gráfico son: Pasos de corte, 215; el número de comunidades va de 7 a 1805; el número de cortes va de 2452 (primer partición del grafo, que produce 7 comunidades) a 36305. El corte de mayor tamaño fue de 6366 puentes. Para el mismo sujeto, utilizando la definición estricta: Pasos de corte,68; el número de comunidades va de 6 a 537; el número de cortes va de 2452 a 36305. La cantidad de nodos en las comunidades resultó muy pequeña para interpretarla.

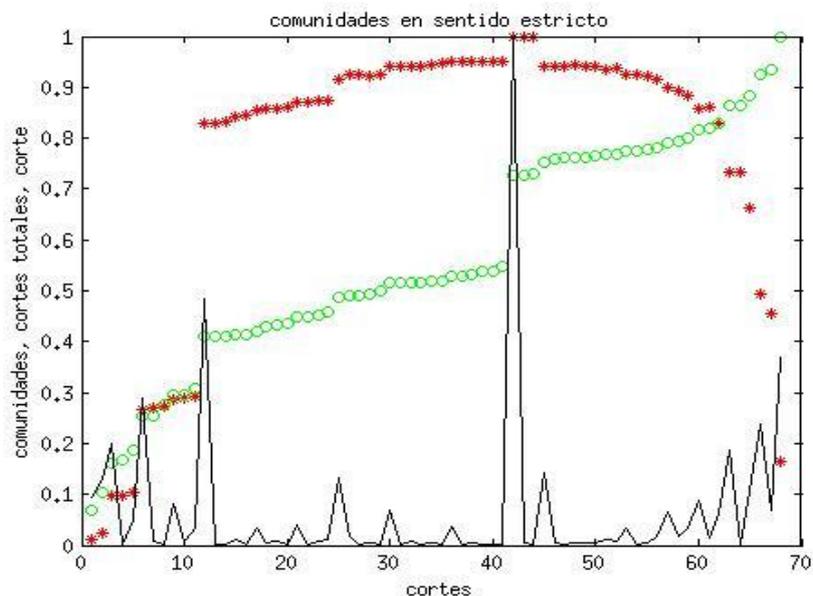


Figura 5.19. Gráfico de comunidades en función de los pasos de corte producido por una versión propia del algoritmo de Radicchi, utilizando la versión estricta como definición de comunidad. En el eje de las ordenadas se muestran los pasos en los que el corte provocado por el algoritmo produjo una modificación en la estructura de comunidades. En ordenadas, con asteriscos rojos se representa el número de comunidades encontradas (normalizado respecto al número máximo de comunidades), en círculos abiertos verdes el número de cortes acumulados (normalizado respecto al total de cortes) y en línea negra el número de cortes realizado en el paso.

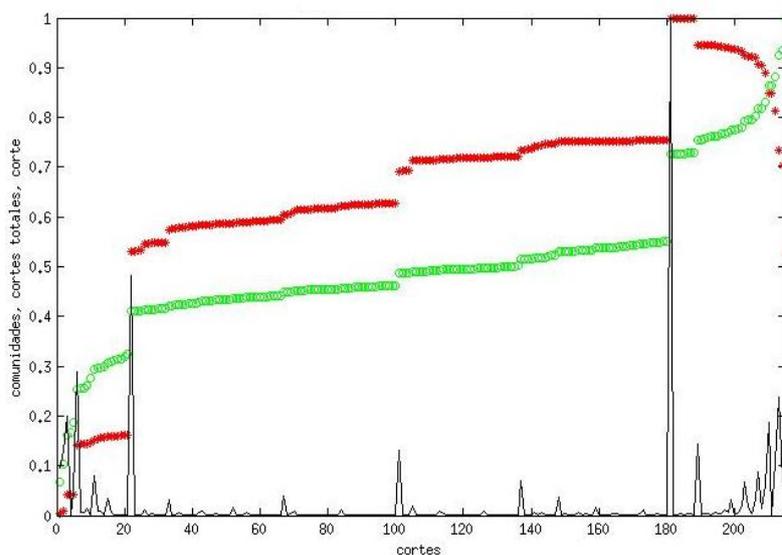


Figura 5.20. Gráfico de comunidades en función de los pasos de corte producido por una versión propia del algoritmo de Radicchi, utilizando la versión laxa como definición de comunidad. En el eje de las ordenadas se muestran los pasos en los que el corte provocado por el algoritmo produjo una modificación en la estructura de comunidades. En ordenadas, con asteriscos rojos se representa el número de comunidades encontradas (normalizado respecto al número máximo de comunidades), en círculos abiertos verdes el número de cortes acumulados (normalizado respecto al total de cortes) y en línea negra el número de cortes realizado en el paso.

Algoritmo aglomerativo (Ken Wakita y Toshiyuki Tsurumi⁷¹, 2007)

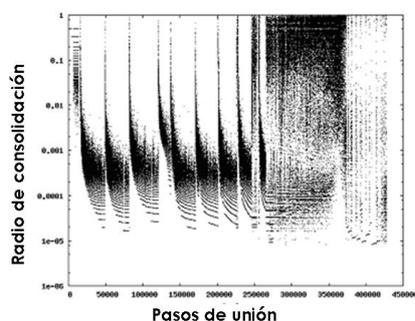


Figura 5.21. Radio de consolidación para una corrida del algoritmo CNM. Adaptado de Wakita y Tsurumi, 2007⁷¹

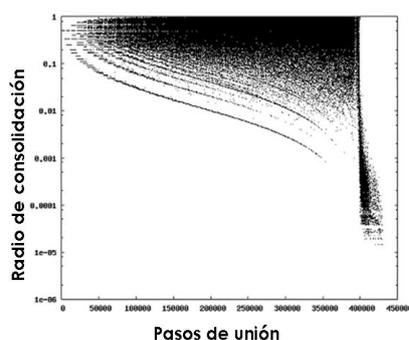


Figura 5.22. Radio de consolidación para una corrida del algoritmo CNM modificado. Adaptado de Wakita y Tsurumi, 2007⁷¹

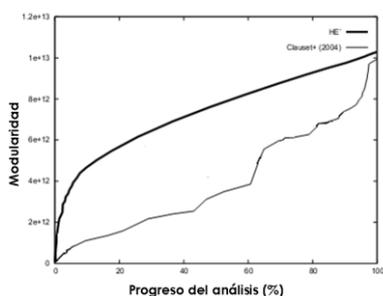


Figura 5.23. Evolución de la modularidad para una corrida del algoritmo CNM y una adaptación de CNM propuesta por Wakita y Tsurumi, 2007⁷¹

En resumen los algoritmos aglomerativos parten de tomar cada nodo como una comunidad independiente, en un proceso iterativo se fusionan los nodos o comunidades y se evalúa la modularidad en cada paso, de forma de optimizar el valor original. En este trabajo utilizamos el algoritmo basado en el algoritmo de Clauset, Newman y Moore (CNM)⁷² de Ken Wakita y Toshiyuki Tsurumi⁷¹, 2007.

El algoritmo de CNM se basa en una estrategia aglomerativa iterativa, que consolida cada paso de la aglomeración de nodos o grupos de nodos (c_i, c_j) si y solo si calidad Q de la red G , con la partición C aumenta. Siendo Q la modularidad, anteriormente definida. El cambio en Q para el grafo G dada la unión de cualquier par de comunidades c_i, c_j viene dado entonces por,

$$\Delta Q_{c_i, c_j}^c = Q(G, C - c_i - c_j + (c_i \cup c_j)) - Q(G, C).$$

El algoritmo selecciona el par de comunidades que generan un ΔQ mayor y las fusiona en una única comunidad. El número de comunidades decrece monótonamente, y el algoritmo termina cuando no quedan pares de comunidades a juntar. Este es el proceso básico de todos los algoritmos de detección de comunidades de CNM, sobre esta base se han desarrollado diferentes estructuras de datos que permiten minimizar el costo computacional, pero en esencia la filosofía de estos algoritmos es igual. Este algoritmo genera dendrogramas, que son árboles binarios que representan la historia del proceso de unión de las comunidades. Cuando el par de comunidades c_i y c_j con incluidos en una nueva comunidad c_k , el dendrograma para c_k será un árbol binario cuyas ramas serán c_i y c_j .

Igualmente, este algoritmo es inaplicable a redes de más de 500.000 nodos, debido a que genera desbalances computacionalmente costosos en el tamaño de las comunidades que une. En otras palabras, ocurre que durante la corrida se genera un grupo de comunidades

reducido, que tiende a absorber un gran número de comunidades pequeñas, siendo las únicas comunidades que crecen durante intervalos largos de tiempo. Este desbalance genera dendrogramas no balanceados en las estructuras que utiliza el programa para actualizar los valores de Q, haciendo ineficiente el algoritmo para trabajar con grafos extensos.

Para solucionar este problema Wakita y Tsurumi definieron el radio de consolidación como,

$$\text{Radio}(c_i, c_j) = \min(|c_i|/|c_j|, |c_j|/|c_i|)$$

Donde $|c|$ es el tamaño de la comunidad c . En la figura 5.21 se muestra el comportamiento del algoritmo CNM, definiendo los pasos del algoritmo como cada etapa en la que 2 comunidades son fusionadas, y calculando el radio para cada par de comunidades unidas.

El algoritmo propuesto por Wakita y Tsurumi propone evaluar los radios de consolidación a fin de equilibrar los tamaños de las comunidades a unir, y para esto utilizar una estructura de datos diferente para guardar los datos. Este proceso balanceado aumenta drásticamente la procesibilidad global. En la figura 5.22 se muestra el radio de consolidación para una de las variantes propuestas de este algoritmo

Los resultados de esta modificación de CNM presentan valores más bajos de modularidad (figura 5.23), son más rápidos, y la estructura de comunidades encontrada es muy similar. En caso de encontrarse diferencias, los autores sugieren revisar los datos de CNM⁷¹. Estas características llevaron a la elección del algoritmo.

En la figura 5.24 se muestra la distribución de los tamaños de las comunidades obtenidas mediante este algoritmo para 4 sujetos diferentes. Con una línea roja se indica el tamaño medio de las comunidades (promedio para los 4 sujetos). El comportamiento es muy similar en todos los sujetos, pero el pequeño tamaño de las comunidades indica que la información extraíble no es interpretable biológicamente (ver figura 5.25). Además, el pequeño grupo de comunidades de medida superior a la media presenta una distribución espacial en el cerebro que no permite inferir conexiones corticales fisiológicamente relacionadas.

Es probable que en estas definiciones un análisis de comunidades apenas logre distinguir entre patrones de conectividad corticales y de estructuras internas. Algunas comunidades de tamaño medio mapean esencialmente en estructuras ventrales. Sin embargo, el gran número de comunidades de tamaño medio no permite concluirlo.

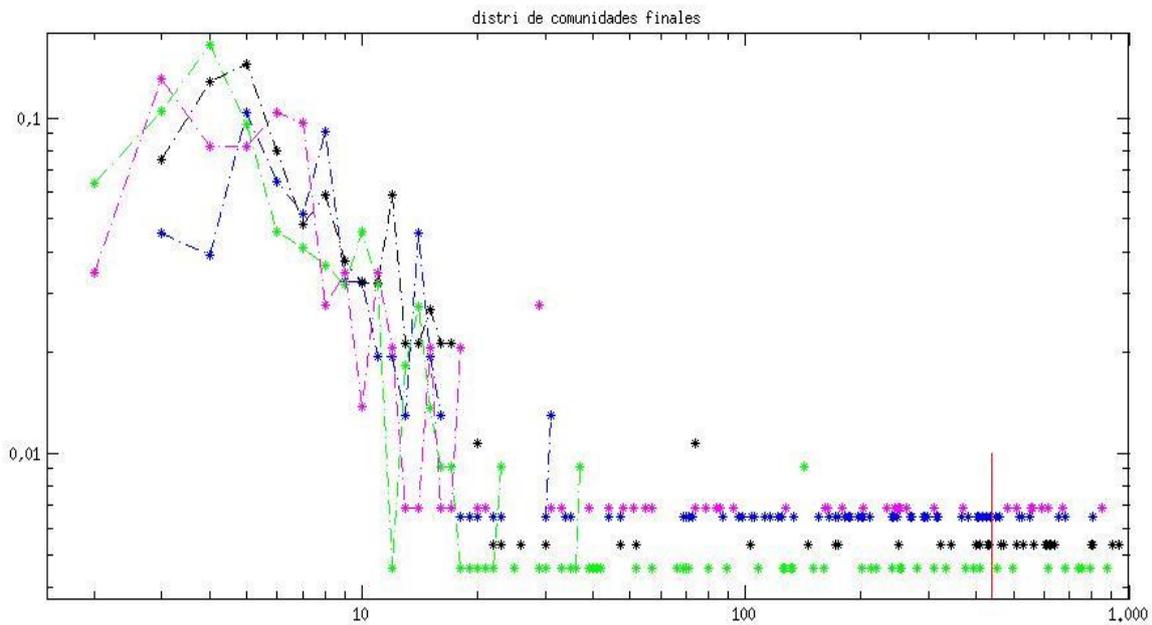


Figura 5.24. Gráfico de distribución de los tamaños de las comunidades para los subgrafos conexos a umbral de correlación lineal de 0.7 entre las señales BOLD, para 4 diferentes sujetos (en diferentes colores). El algoritmo de Wakita y Tsurumi. En el eje de las abscisas se muestran el tamaño (en nodos) de las comunidades finales obtenidas. En las ordenadas se expresa la fracción del total de comunidades con el tamaño indicado en abscisas. La línea roja muestra el tamaño promedio de las comunidades para los 4 sujetos.

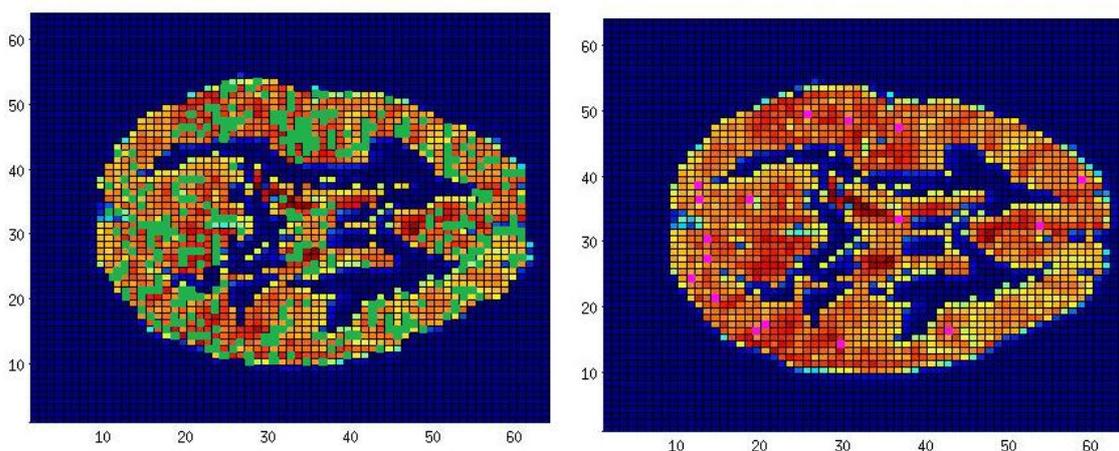


Figura 5.25. Distribución espacial de comunidad sobre el grafo conexo a umbral 0.7 para un sujeto. Se representa sobre una imagen esquemática del cerebro el mapeado espacial del grafo los nodos integrantes del grafo a umbral 0.7 en verde y de la comunidad más grande encontrada para el sujeto 1, en la slice 20. Los nodos que integran la comunidad están representados en rosado.

5.2.5. Caracterización de avalanchas.

Los estudios de conectividad funcional basados en grafos de correlación lineal presentan la desventaja de generar estructuras estáticas para evaluar las características del cerebro. Como hemos visto, estas estructuras necesitan de ciertas restricciones espaciales y temporales para ser informativas en un sentido biológicamente interpretable.

Como describimos en los capítulos 3 y 4, estas no son las únicas estrategias posibles para explorar las características de la conectividad funcional del cerebro en estado de reposo. Trabajos recientes han demostrado que equivalentes resultados pueden obtenerse sin mayor restricción para reducir los datos que explorar los cambios de una magnitud relativamente alta de la señal BOLD, los picos en las señales^{80,88,89}, pudiendo reproducirse las redes de reposo⁸⁸ así como los mapas de activación (ver capítulo 4.4.2.3).

Evaluamos el método reproduciendo los resultados de Tagliazuchi *et al*⁸⁸ 2012. Para esto se aplicó la estrategia de proceso de puntos para caracterizar las avalanchas de actividad. Se trabajó en MATLAB. La figura 5.26 se muestra el comportamiento temporal de la señal de un voxel de materia gris en coordenadas de la desviación estándar. Los datos de 4 dimensiones fueron llevados a coordenadas de desviación estándar de sus señales temporales, y se umbralizaron, considerando los puntos temporales en los que la señal de un voxel supera un cierto valor de desviación (1) y si no la superaban 0. Como resultado se obtiene una reducción de un 90% de los datos. Los siguientes resultados que se muestran corresponden a 1 SD y a 1.5 S.D, y se indica en cada caso.

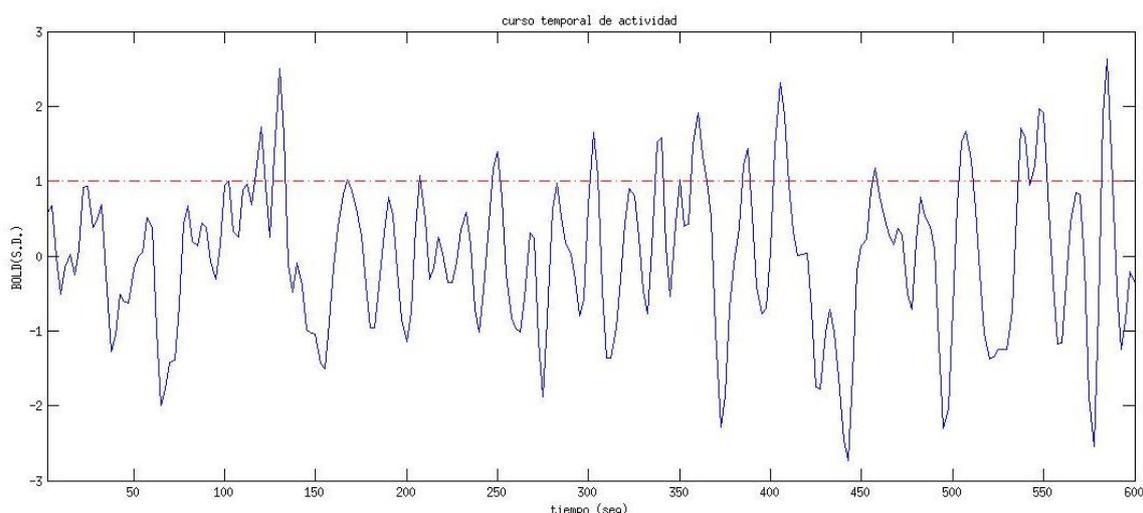


Figura 5.26. Serie temporal para un voxel de la materia gris, expresado en coordenadas de desviación estándar. En línea punteada roja se muestran los eventos en que la señal se aparta de la media en más de una desviación estándar.

Se determinó el número de grupos activos en cada volumen correspondiente a cada punto temporal y su tamaño. Las figuras 5.27 y 5.28 muestran un ejemplo para un sujeto del número de grupos encontrados en cada punto temporal para desviaciones estándar superiores a 1 y 1.5, respectivamente. En línea punteada se indica el promedio del número de grupos. El número de grupos fluctúa en torno a la media, que se encuentra en el entorno de los 50 grupos, tanto en 1 o 1.5 S.D.

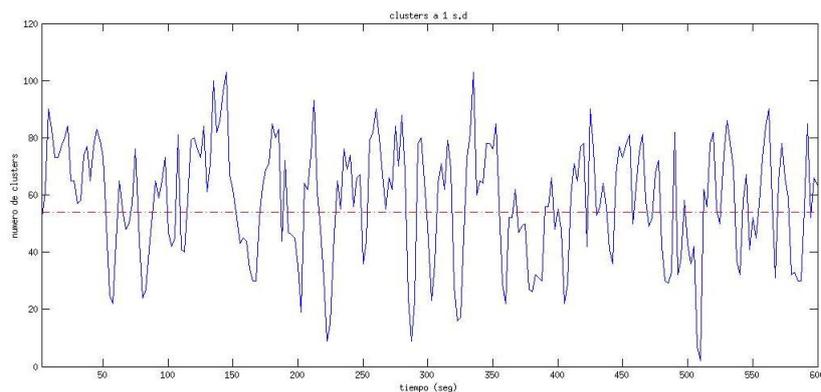


Figura 5.27. Cantidad de grupos de actividad (con una señal superior a 1 s.d.) en el tiempo. En línea punteada roja se indica la cantidad media de grupos.

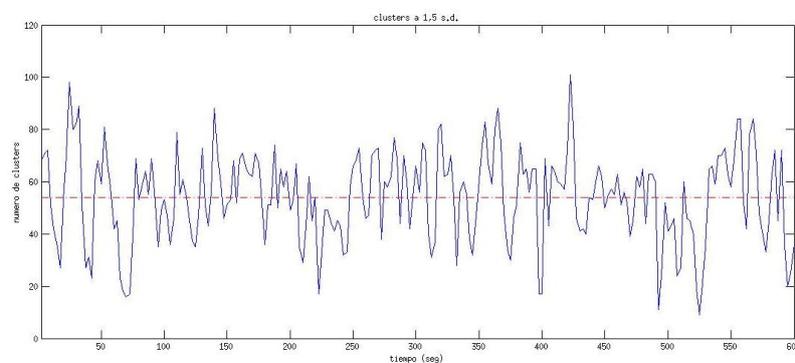


Figura 5.28. Cantidad de grupos de actividad (con una señal superior a 1.5 s.d.) en el tiempo. En línea punteada roja se indica la cantidad media de grupos.

En la figura 5.29 se muestran con diferentes colores, y en puntos temporales no consecutivos, la localización espacial de los grupos de actividad (a 1 s.d.). Se observan grupos conexos que alcanzan áreas espacialmente lejanas pero fisiológicamente coherentes. Esta activación coherente se evidencia al seleccionar los puntos temporales en que un voxel se activa. En Tagliazuchi *et al*⁸⁸ se reconstruyeron las redes de reposo desde semillas obtenidas por r-Beta. En nuestro trabajo experimental simplemente seleccionamos los nodos con mayor número de eventos.

La figura 5.30 muestra los voxeles coactivos (sobre un umbral arbitrario de coactividad mayor a 12 eventos) para el voxel de mayor número de eventos. El voxel se ubica en el prefrontal, y presenta 56 eventos superiores a 1 s.d. La estructura espacial de los voxeles coactivos con él se asemeja a la RSN5 o DMN.

En el último ejemplo de la figura 5.29 se muestra un punto temporal en que el único grupo corresponde al cluster más grande, y su tamaño abarca aproximadamente un 80% de la materia gris. Estos eventos de actividad alta se presentan en intervalos relativamente frecuentes, y emergen en pocos segundos.

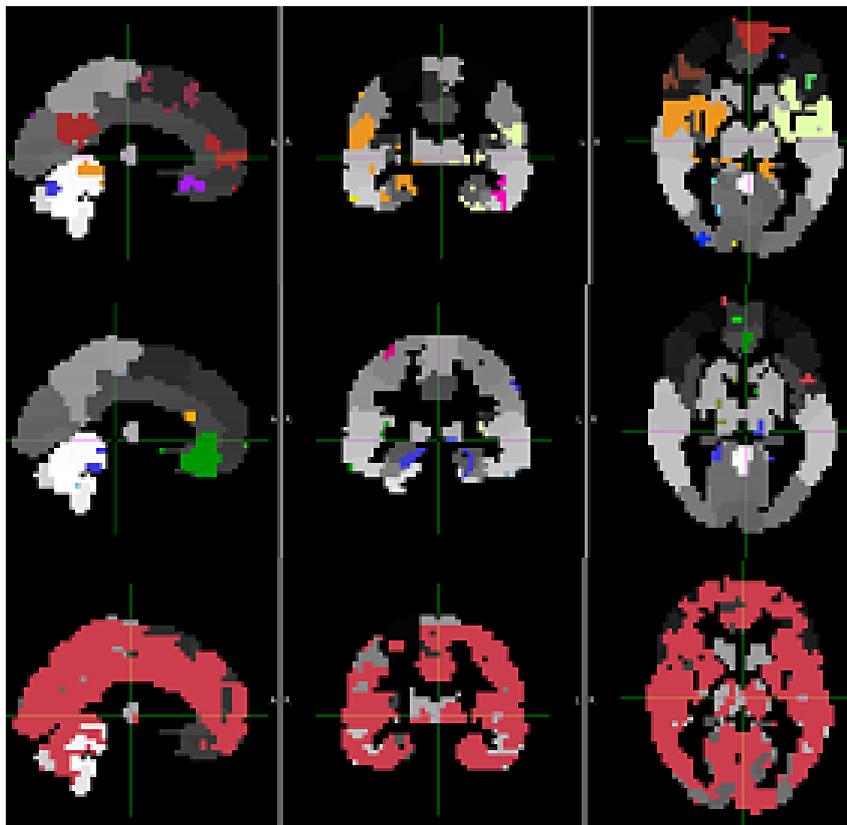


Figura 5.29. En diferentes colores se muestra la localización espacial de los grupos de actividad (a 1 s.d.). Los puntos temporales no son consecutivos. Los grupos se encuentran mapeados sobre las divisiones anatómicas de Talairch.⁹⁴

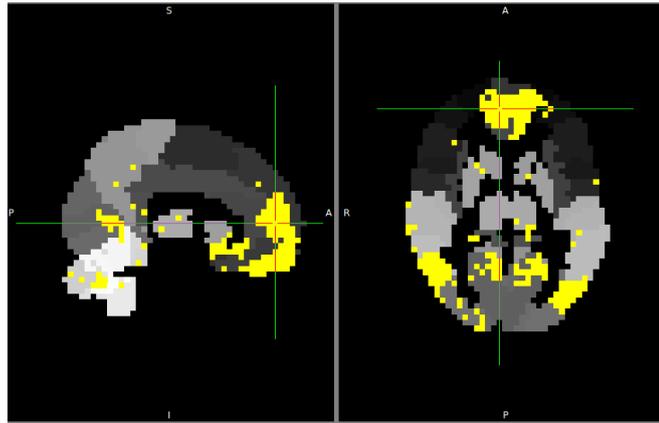


Figura 5.30. En amarillo se muestra la localización espacial de los grupos de co-actividad (a 1 s.d.) con la semilla (indicada por los marcadores verdes) de mayor número de eventos (56). El mapeado espacial es muy similar a la RSN5 o DMN. Los grupos se encuentran mapeados sobre las divisiones anatómicas de Talairch.⁹⁴

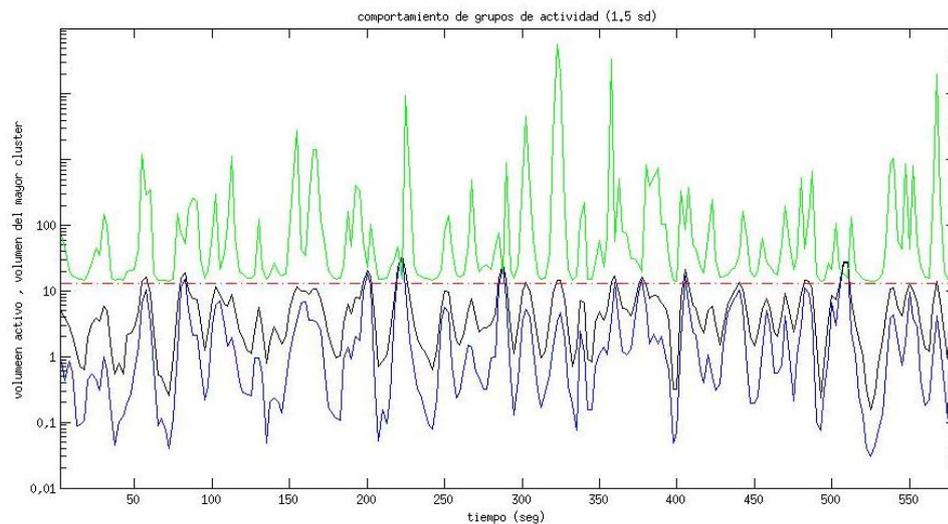


Figura 5.31. Evolución temporal de los niveles de actividad en porcentaje del volumen total (línea negra) y del tamaño del cluster más grande (en línea azul). La línea punteada roja indica el valor crítico de actividad (ver figura 5.33). En verde se grafica una medida de la diferencia entre el volumen de actividad global y el volumen del cluster más grande

Si bien el número de grupos fluctúa en torno a la media, pueden observarse puntos temporales en los que el cerebro casi por completo (más de un 80% a 1 s.d.) se encuentra por encima del umbral. En la figura 5.31 se sigue el tamaño del cluster más grande (línea azul) y se compara con el total de actividad por encima del umbral total (línea negra). Si se compara esta figura con la 5.28 puede observarse que el número total de clusters y el volumen de cerebro activo siguen una relación no lineal. Además, el número de clusters llega a un máximo junto con su mayor variabilidad en tamaños (ver también figura 5.32).

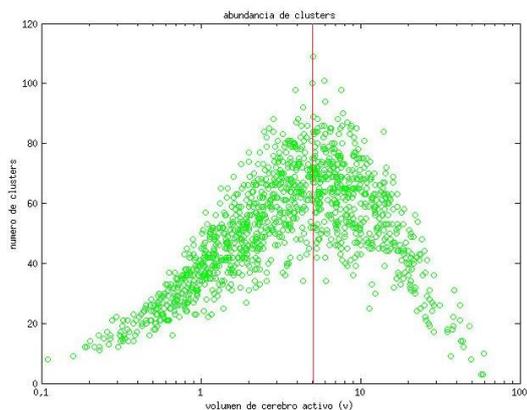


Figura 5.32. Relación instantánea entre el número de clusters (a 1.5 s.d.) y el volumen total de cerebro activo, para 5 sujetos. La línea roja vertical indica el valor crítico de actividad.

En la figura 5.31, con línea verde se grafica una medida de la diferencia en cada tiempo entre el volumen de actividad y el volumen del cluster más grande. El significado de la línea punteada roja se describirá más abajo, pero puede observarse que al cruzarla simultáneamente los trazados negro y rojo, se produce una caída brusca y posterior acenso en la diferencia que refleja la fusión de los grupos activos y su posterior dispersión.

En la figura 5.32 se grafica la correlación instantánea entre el número de clusters (a 1.5 s.d., para 5 sujetos) y el volumen total de cerebro activo. Se observa que un máximo en la variabilidad del número de clusters, esta característica ha sido descrita en otros sistemas complejos, en donde un incremento en la densidad compete con una capacidad del sistema⁸⁸.

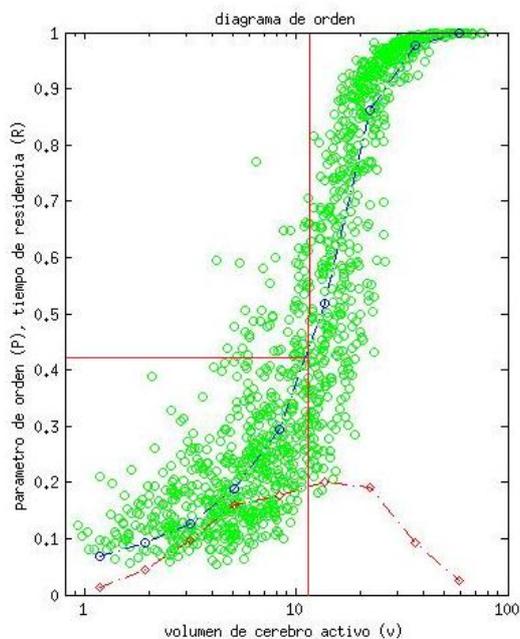


Figura 5.33. Parámetro de orden definido como volumen relativo del cluster más grande en relación al volumen relativo de cerebro activo (por encima de 1 s.d.) para 5 sujetos. Cada círculo abierto verde representa un volumen del cerebro. Se grafica el tamaño relativo del cluster más grande (parámetro de orden), respecto al volumen total de cerebro activo (parámetro de control). En línea azul se muestra el promedio. En punteada roja se indica el tiempo de residencia. Las líneas rojas llenas muestran que el mayor tiempo de residencia corresponde a 0.4, un volumen de cluster más grande de aproximadamente un 11% del cerebro (línea punteada roja en figura 5.31)

Las características comunes con otros sistemas críticos con transición de fase pueden ser evaluadas con técnicas de física estadística.⁸⁸ La figura 5.33 representa el grado de orden (P, parámetro de orden), tomado como el volumen relativo del cluster más grande respecto al volumen total de actividad para cada tiempo, graficado en función del volumen total de actividad (parámetro de control). Se observa un incremento rápido en P en la región de mayor variabilidad en P. Este pico coincide con el observado en la correlación entre el número de clusters y el volumen de cerebro activo. Además, un histograma de los tiempos de residencia (figura 5.33, línea punteada roja) indica que el cerebro se posiciona la mayoría del tiempo en la región de transición.

6- Discusión y conclusiones

La siguiente sección se divide en 4 partes. La primera es una evaluación de los datos y estrategias de preprocesado utilizadas; luego discutiremos los resultados de las características de redes complejas, obtenidas por correlación lineal de la señal BOLD. En la tercera sección nos enfocaremos en los diferentes análisis de comunidades. Por último abarcaremos el análisis por estrategias alternativas

6.1. Datos y preprocesado.

Como se mencionó, trabajamos con 2 grupos de datos. Los resultados presentados para los análisis clásicos fueron realizados en datos de una duración menor (~6 minutos) en comparación con el segundo grupo (~8 minutos). Decidimos no normalizar el primer grupo de datos a un espacio de cerebro estándar previo a su análisis para no introducir variaciones innecesarias en una caracterización individual.

Los resultados de un análisis clásico para el primer grupo de datos arrojó resultados que si bien en comportamiento general era independiente de los sujetos experimentales (todos los sujetos, para todos los análisis, mostraron un comportamiento similar), la interpretación biológica de estos resultados no fue concluyente. Por este motivo, para los análisis alternativos decidimos utilizar un grupo de datos en los que teníamos plena confianza, a fin de eliminar cualquier factor de error debido a los datos per se. Algunos de los análisis alternativos se realizaron también sobre el primer grupo de datos, y su comportamiento fue equivalente al segundo grupo.

6.2. Parámetros de redes complejas.

Las redes obtenidas para cada umbral en todos los sujetos resultaron similares en su comportamiento. Observando la figura 5.15 (umbral de correlación 0.5), el grafo conexo incluye todos los voxeles. A un umbral bajo, la correlación lineal entre las series temporales puede ser producto del azar, lo que observamos es un grafo sobre conectado. Si comparamos la figura 5.15 con la figura 1.7 con $p=1$, vemos que la distribución muestra un comportamiento que si bien no es aleatorio, parece introducir un fuerte componente de este tipo. En la figura 5.12 podemos observar que el promedio del grado no da información, ya que la distribución tiene una cola pesada.

Al aumentar el umbral de correlación a 0.7 se observa un subgrafo conexo claramente distinguible. Esto permite analizar las características de un subgrafo donde las sobreconexiones azarosas no afecten los parámetros, dado que el grafo puede verse como un núcleo menos ruidoso. Las figuras 5.13 y 5.14 muestran la distribución de grados para 5 sujetos por separado, y en promedio. Estas redes son libres de escala (muestran una ley de potencia), con una pendiente cercana a 2, lo que indica que no hay una magnitud típica para la conectividad de los nodos, sino que hay un número pequeño pero presente de nodos en el cerebro que tienen acceso a muchas otras regiones.

El diámetro de la red es claramente superior al esperado para un grafo aleatorio de igual densidad de enlaces (ver Tabla 1) pero es menor al esperado para un enrejado regular de ese tamaño, y el coeficiente de clustering es varios órdenes superior al de un grafo aleatorio. Estas son características similares a los de las redes de pequeños mundos. Estos resultados son consistentes con la literatura mencionada.

La interpretación de estos resultados está limitada a las características del análisis. Como expusimos, la correlación implica promediación temporal, eliminando la información dinámica. En este marco se hace difícil distinguir entre que parte de los factores de conectividad funcional dependen directamente de las características estáticas del sistema, que podrían explorarse por la conectividad anatómica, y las interacciones dinámicas, que en el promediado ofician de “ruido”. Como expusimos en el capítulo 4, las conexiones anatómicas subyacentes son también libres de escala, y presentan propiedades de pequeños mundos. Existe también una relación entre las áreas anatómicamente más conectadas y áreas funcionalmente conectadas. Esto podría indicar una posible relación estructura función en las dinámicas cerebrales. Pero que no puede ser evaluada mediante estudios que no incluyan la dinámica del sistema.

En cuanto a la correlación de grados (figuras 5.15 y 5.16), verificamos que el núcleo conexo, al aumentar el grado el coeficiente de clustering disminuye su variabilidad pero no su valor, de la forma esperada para redes que presentan modularidad jerárquica⁹⁰.

En la figura 5.17 se muestran el grado y el coeficiente de clustering de los nodos ordenados por su grado. El gráfico es para un sujeto, pero los resultados fueron similares para todos los sujetos. De forma general los nodos con una baja conectividad tienen, como es esperable, un bajo clustering. Pero se observa también un grupo grande de nodos que si bien tiene un alto grado, su clustering es muy bajo. Estos podrían representar nodos conectados a muchas regiones pequeñas, desconectadas entre sí. Previo a la discusión del gráfico, es importante destacar que no evaluamos las ubicaciones espaciales de estos nodos. Todo el análisis que sigue podría ser resultado de limitaciones anatómicas asociadas a diferentes estructuras cerebrales y sus patrones de conectividad, tanto anatómica como funcional. Fuera cual fuese el caso, la distinción utilizada en el gráfico

5.17 podría ser utilizada para una clasificación y estudio de los nodos sin necesidad de introducir nuevas definiciones, como las que se emplean en los algoritmos de detección de comunidades.

En la figura 5.17 se observa también que la variabilidad del clustering es máxima para los nodos de grado intermedio. Pudiendo en esta región distinguirse diferentes comportamientos de la variabilidad del clustering en función del grado. La variabilidad del coeficiente de clustering aumenta rápidamente, pero llegado a un cierto valor del grado decae suavemente en todos los sujetos. El que esta caída sea relativamente monótona en principio no permite inferir una diferencia de clasificación anatómica de estos nodos (si bien no exploramos su ubicación). Esto significa que aunque un nodo tenga mayor grado, hay un máximo de nodos vinculados entre sí a los que puede estar vinculado. Podría ser que se estén observando nodos de una estructura, que se conectan específicamente a otra estructura con un número limitado de regiones independientes. A modo de ejemplo, puede pensarse en las conexiones talamo-corticales. En este caso las conexiones corticales de corto alcance determinarían el máximo de clustering de las conexiones que provengan del tálamo. Si una misma área talámica se conectara a una región más amplia de corteza, es esperable que la vinculación entre ellas decaiga monótonamente solo por las características físicas del sistema. En cualquier caso, las características anatómicas del sistema no son casuales, por tanto esta observación podría reflejar una capacidad máxima de integración dada por la interacción directa (el grado de un nodo) que para todos los sujetos se encontró en el entorno de un grado normalizado de 0.4 (unos 400 voxeles mutuamente agrupados, aproximadamente un 2.7% del grafo). Visto de forma estática este parámetro podría ser un límite de integración, en un análisis dinámico el sistema supera estos vínculos.

Se observaron para todos los sujetos, en posiciones similares, grupos de nodos en los que el grado es estable (escalones) y el coeficiente de clustering es bajo. Estos nodos podrían estar reflejando los sitios conectores, mencionados en la sección 4.4.1.1. Al aumentar el grado de estos conectores, la variabilidad y valor del coeficiente de clustering de estos nodos disminuye.

6.3. Comunidades.

En primer lugar, podemos afirmar que un análisis de comunidades a una definición de voxeles, con datos de reposo de ~6 minutos, no arroja información biológicamente relevante respecto a distinción de funciones corticales. Esto se debe en principio a que las correlaciones lineales en que el núcleo conexo puede interpretarse sin sobre conexiones aleatorias (~0.7) resulta demasiado raleado (ver figura 5.25).

El que este grafo sea raleado tiene en principio 2 posibles interpretaciones, que no son contradictorias. El tiempo en el cual se computan las correlaciones no es suficiente para evidenciar vínculos de zonas, incluso siendo anatómicamente contiguas, o las mismas dinámicas de funcionamiento del sistema modifican (de forma temporalmente dependiente) los vínculos funcionales entre las diferentes regiones. Esto lo comentamos en la monografía, pero lo confirmamos desde nuestro trabajo experimental. Retomaremos esto más adelante, pero ambos factores están implicados en el raleado del núcleo conexo.

Algoritmo corrosivo (Radicchi *et al*⁷³, 2004)

Lo primero a destacar de este análisis, es que tanto para una definición estricta como una laxa de comunidades, las comunidades no son biológicamente interpretables dado que tiene un tamaño de entre 4 y 18 nodos. Esta falla del algoritmo en la detección de comunidades puede deberse a varios motivos. En principio desestimamos el raleado del grafo original, ya que algunas propiedades del grafo obtenido son similares a las reportadas en la literatura y tienen las características de redes complejas que en algunos casos presentan también comunidades (aunque no es una propiedad general). Por otro lado, el algoritmo de por si no se basa en primeros principios para detectar los puentes a cortar. El parámetro que se utiliza para clasificar los puentes es intuitivo y en cierto sentido ambiguo, dado que depende de características estructurales de la red, en este caso del número de triángulos. Esto puede no ser válido para aislar las comunidades en el cerebro. Incluso, las mismas definiciones de comunidades pueden no ser las óptimas para etiquetar grupos de actividad concertada o coherente en el cerebro. Ya hemos comentado en la monografía como las interacciones instantáneas pueden posicionar a los nodos en diferentes redes, como se observa en el solapamiento espacial de las RSNs. Retomaremos esto en la última sección cuando expongamos los resultados del análisis alternativo.

El hecho de que la detección de comunidades no sea biológicamente interpretable no quita que el proceder de cortes del algoritmo brinde información sobre las características del cerebro. Es prueba de esto que para todos los sujetos, y en cualquiera de las definiciones de comunidades, el comportamiento fue esencialmente el mismo (ver figuras 5.19 y 5.20). Los cortes son idénticos para cualquiera de las definiciones, en ambos casos, antes de partirse el subgrafo conexo hacen falta romper 2452 conexiones. En ambas

definiciones se observan los mismos grandes grupos de conexiones idénticos (picos en negro), el más grande indica la ruptura simultánea de 6366 puentes. El número total de cortes es idéntico (36305 puentes). La única diferencia en estas 2 gráficas es la frecuencia a la que guardaron la estructura de comunidades (dada la definición más estricta o la laxa) y el número de comunidades detectadas.

En primer lugar, el alto número de cortes previo a partir el grafo indica que el algoritmo corroe el grafo sin lograr aislar componentes conexos. Esto podría deberse a que, como vimos, la red tiene un elevado número de puentes con un grado bajo, si la estructura de estas conexiones perimetral, y volviese a generarse en los siguientes puentes una vez cortados los primeros, el algoritmo iría paulatinamente rompiendo los bordes. Esta es solo una de las múltiples posibilidades por la que son necesarios tantos cortes para romper el grafo primariamente. La forma saltatoria de los cortes muestra que hay grupos equivalentes de puentes, lo que es consistente con los resultados de la figura 5.17, y su origen puede ser debido a dependencias anatómicas sobredimensionadas en aplastado temporal, por tanto estos mecanismos no pueden aislarlo.

Además, en ambas definiciones se observa luego del pico máximo de cortes, el pico máximo de comunidades. Posterior a este corte, la estabilidad de las comunidades (que recordemos, no tienen más de 18 nodos) se mantiene, luego hay un pico pequeño, y todas estas comunidades (~2000 en sentido laxo y ~500 en sentido estricto) se desintegran a la vez, en una caída exponencial coincidente con un aumento exponencial de los cortes acumulados. No exploramos la disposición espacial de estas comunidades, pero de cualquier forma, esto puede interpretarse como que los vínculos entre sus integrantes son muy similares.

Algoritmo aglomerativo (Ken Wakita y Toshiyuki Tsurumi⁷¹, 2007)

Dado que las comunidades arrojadas por el algoritmo de Radicchi no pudieron ser biológicamente interpretadas, utilizamos el algoritmo aglomerativo de Wakita y Toshiyuki. La figura 5.24 muestra la distribución de los tamaños de las comunidades obtenidas para 4 sujetos experimentales. Lo primero a destacar es que la distribución es común para todos los sujetos.

Si bien encontramos un elevado número de comunidades pequeñas, de las que ya discutimos ampliamente los posibles factores que les dan origen, con este algoritmo si se detectaron un pequeño número de comunidades grandes para todos los sujetos. Sin embargo, la distribución espacial de los nodos que constituyen estas comunidades no puede ser interpretada biológicamente. En la figura 5.25 se muestra como ejemplo una rodaja, para uno de los sujetos experimentales. La comunidad se encuentra sumamente dispersa, y eso se debe en parte al raleado del grafo original (en la misma rodaja, se muestra a la derecha del mapeado de la comunidad, con cuadrados verdes). Si bien puede verse una cierta concentración de estos nodos en regiones occipitales, lateralizadas, la alta dispersión de los datos impide siquiera pensar en una tendencia que pueda ser robusta.

6.4. Análisis alternativo.

La metodología utilizada no mostró el suficiente poder de resolución como para detectar grupos de actividad coherente en el cerebro. Evaluamos asimismo la posibilidad de presencia de errores en los datos y los programas. Decidimos entonces llevar a cabo un análisis alternativo sobre datos procesados primariamente en laboratorios que trabajan cotidianamente con ellos. Gran parte de los análisis que expusimos sobre este nuevo grupo de datos fueron a posteriori aplicados al grupo inicial de datos, obteniendo similares resultados. Esto era esperable, dado que la metodología de proceso de puntos estudia las características dinámicas, conservando la información temporal. Por tanto estos análisis aumentan su valor estadístico al aumentar el tiempo de escaneado, pero no modifica los resultados como ocurre con las correlaciones lineales. Además la similitud en los resultados para ambos grupos de datos confirma la calidad de los datos previamente analizados.

La figura 5.26 muestra la serie temporal para un voxel en coordenadas de la desviación estándar. La figura 6.1 muestra un resultado de Tagliazucchi et al 2012 en el que se recortó una ventana temporal con todos centrada en los eventos que sobrepasan el umbral. Lo que encontraron es esencialmente idéntico (en sus latencias y magnitudes) a la respuesta hemodinámica caracterizada y explicada en el capítulo 2, que es la utilizada en los experimentos con tareas. No repetimos puntualmente ese experimento, pero de la sola observación de la figura 5.26 puede vislumbrarse este resultado. Básicamente, en un experimento con tareas se acentúa la cantidad de los eventos en los que la señal se desvía sensiblemente de la media, que ante una taréa puede estar en el entorno de los 140 y reflejarse en 30 eventos en reposo (ver pie de figura 4.10). Esto podría implicar varias cosas, la primera y más importante es que los experimentos con tareas restringen los datos de manera innecesaria, pero además realizan correlaciones lineales para determinar los mapas de activación. Como vimos, las correlaciones conllevan una pérdida de las relaciones temporales. Dado esto, los mapas de activación podrían estar reflejando una aproximación estática, probablemente más ligada a características anatómicas del cerebro (que pueden estudiarse de forma menos costosa y más precisa desde otras estrategias experimentales) que características novedosas de las dinámicas de funcionamiento. Por el contrario, las metodologías alternativas de exploración de las dinámicas cerebrales hacen un uso óptimo de las

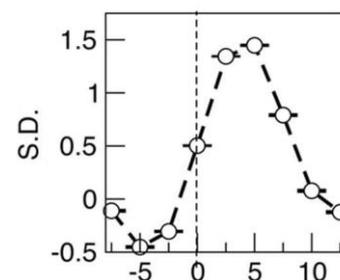


Figura 6.1. Promedio de la señal BOLD para todos los voxels de un sujeto, en una ventana temporal centrada en los eventos que sobrepasan un umbral de 0.5 s.d. Figura extraída de ⁸⁸

características de la técnica, permitiendo lograr enfoques novedosos así como aportes robustos y consistentes respecto al funcionamiento del cerebro.

De una comparación entre la figura 5.27 y 5.31, se observa que si bien el número de clusters activos se distribuye en torno a una media de ~ 50 , el tamaño del cluster varía de forma no lineal, modificándose su tamaño en varios órdenes en las mismas escalas temporales. La figura 5.29 muestra 3 volúmenes, no consecutivos en el tiempo, correspondientes a un mismo sujeto. En diferentes colores se muestran los grupos conexos de activación superior a 1 s.d. Puede verse claramente que estos grupos de activación no son aleatorios, sino que suelen involucrar grupos de voxeles fisiológicamente relacionados. Si se observa un video de estos cluster de actividad, puede observarse claramente como surgen, se desplazan (con un desplazamiento coherente, en muchos casos acotados a áreas específicas, en otros a redes de reposo, etc), se extiende, a veces se apagan y otras se funden. En los casos en que se fusionan (como el último ejemplo de la figura 5.29), dan como resultado una activación global (a un s.d.) que puede llegar a ser de un 80% del volumen de materia gris cerebral. Cabe destacar que estas abruptas “explosiones de actividad” se dan a una frecuencia de una cada 30 a 50 segundos. Esta frecuencia es coherente tanto con las redes de reposo como con las frecuencias observadas en las dinámicas de interacción entre estructuras ventrales neuromodulatorias y la corteza.

En la figura 5.30 se seleccionó uno de los voxeles que presentó más eventos por encima de una desviación de 1 s.d. (56 eventos) y se mapearon los voxeles que con mayor frecuencia se coactivaban con él a cada instante temporal. Este voxel corresponde a una región de la red de reposo por defecto (ver sección 4.4.2.2), lo que era esperable dado que se trata de un experimento en el que el sujeto está en reposo. Observamos que los voxeles coactivos con el reproducen en gran medida la red completa, incluso si se utilizan la mitad de los datos temporales para evaluar la coactividad. Esto puede estar dando cuenta de que las redes de reposo representan el “aplastado” de una dinámica global. Como ya se describió, las redes de reposo reflejan la expresión de los mapas de activación conseguidos en experimentos con tareas (ver sección 4.4.2.2), algo que pondría en tela de juicio muchas de las conclusiones derivadas de experimentos con tareas en fMRI. Pero lo más importante, estas estrategias representan una ventana al análisis de las dinámicas del cerebro que era impensable hace apenas unos años.

Las relaciones que se pierden en el aplastado (ambigüedad de las redes por correlación lineal, incluso ante parcelados –ver sección 4.4.1.1-) pueden evidenciarse por un proceso de puntos. Ya no debemos limitarnos a estructuras estáticas sobre las cuales la información entra y sale para dar cuenta de nuestra experiencia cognitiva. Finalmente podemos analizar el cerebro basados en datos objetivos, como un proceso dinámico. En este sentido, los últimos experimentos que realizamos (que son una reproducción de los

realizados en Tagliazucchi et al 2012) muestran como un análisis dinámico de la actividad cerebral refleja pistas claras de en qué forma el cerebro opera (ver figuras 5.32 y 5.33).

La variabilidad de los grupos en términos espaciotemporales en un proceso de puntos (ver figura 5.33) es interpretada en de Tagliazuchi *et al*⁸⁸ 2012 como la evidencia de que las dinámicas de activación del cerebro en estado de reposo se corresponden a las de un sistema situado cerca de un punto crítico de transición de fase de segundo orden⁸⁸. Comentamos en el capítulo 1 y en el capítulo 4 las propiedades de estos sistemas.

La escala temporal de las oscilaciones que se detectan corresponde a las dinámicas a macroescala de funcionamiento. Estas escalas son diferentes en varios órdenes a los tiempos de respuesta típicos provocados por estimulaciones y medidos con electrodos. Personalmente veo un poco más dudoso que por herramientas de neuroimagen se logren mayores aportes respecto a las modificaciones dependientes de tareas. Dada la diferencia en escalas temporales de varios órdenes. Sin embargo, modulaciones de patrones lentos de actividad son causantes de patologías como el Parkinson, o la enfermedad de Huntington. En el primer caso, la actividad cortical está desmedidamente aumentada debido a desequilibrios en las conexiones corticales con estructuras neuromodulatorias profundas, particularmente ganglios basales y vías dopaminérgicas. Pero en estos casos las modulaciones en la actividad global afecta la realización de tareas.

Los puntos en común entre los estudios clásicos y las características funcionales están evidenciados en las redes de reposo. El unir las relaciones de forma de darle un significado biológico podrá dar cuenta de cómo opera el cerebro para distribuir la información. Pero solo desde la caracterización del proceso dinámico podremos aproximarnos de una forma novedosa y que redunde en aportes reales a la comprensión del cerebro como un todo. Las escalas temporales en las que se producen las perturbaciones corresponden a un aspecto dinámico del funcionamiento. Como se manejan las perturbaciones a nivel global, actualmente, a las neuroimágenes o EEG.

El procesamiento cognitivo hoy puede manejarse con datos y analizar dinámicas, ya podemos dejar a Descartes descansar en paz. Si logramos desprejuiciadamente relacionar las dinámicas cerebrales como un proceso a las características globales del comportamiento, como modulaciones en los procesos dinámicos de activación del cerebro, se habrá hecho un sólido aporte a la comprensión de como pensamos y como actuamos. Comprender en que forma las dinámicas globales de activación del cerebro se ligan a nuestras experiencias, es muy probable que sea la puerta a responder preguntas tan interesantes como en qué forma cambia nuestro pensamiento, experiencias y percepciones. Así como estas se ligan al funcionamiento del cerebro.

7- Bibliografía

1. Kandel, E., Schwartz, J. & Jessell, T. Principles of neural science. (2000).
2. Iwamura, Y., Iriki, A. & Tanaka, M. Bilateral hand representation in the postcentral somatosensory cortex. *Nature* **369**, 554-556 (1994).
3. Sinclair, R.J. & Burton, H. Neuronal activity in the second somatosensory cortex of monkeys (*Macaca mulatta*) during active touch of gratings. *Journal of Neurophysiology* **70**, 331-350 (1993).
4. Logothetis, N.K. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* **453**, 869-78 (2008).
5. Sherrington, C.S. Reciprocal Innervation of Antagonistic Muscles. Thirteenth Note.-On the Antagonism between Reflex Inhibition and Reflex Excitation. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* **80**, 565-578 (1908).
6. Marr, D. *Vision*. (1982).
7. Cathetyn Mayer *Los nuevos Psi, lo que hoy sabemos de la mente humana*. (2010).
8. Descartes, R. *Discurso del método para conducir bien la propia razón y buscar la verdad en las ciencias*. (1637).
9. Talbot, W.H., Darian-Smith, I., Kornhuber, H.H. & Mountcastle, V.B. The Sense of Flutter-Vibration : the Human the Monkey of Mechanoreceptive Comparison of Capacity With Response Patterns Aff erents From. *differences* **31**, 301-334 (1968).
10. Salinas, E. & Romo, R. Conversion of sensory signals into motor commands in primary motor cortex. *Journal of Neuroscience* **18**, 499-511 (1998).
11. Ramachandran, V. *Encyclopedia of the human brain*. (2002).at
12. Abraham, T.H. (Physio)logical circuits: the intellectual origins of the McCulloch-Pitts neural networks. *Journal of the history of the behavioral sciences* **38**, 3-25 (2002).

13. McCulloch, W. & Pitts, W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bulletin of Mathematical Biophysics* **Vol. 5**, 115-133 (1943).
14. PURVES, D. *et al. NEUROSCIENCE: Third Edition.*
15. Chialvo, D.R. Emergent complex neural dynamics. *Nature Physics* **6**, 744-750 (2010).
16. Hodgkin, A.L., Huxley, A.F. & Katz, B. Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo. *The Journal of Physiology* **116**, 424-448 (1952).
17. Hodgkin, A.L. & Huxley, A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology* **117**, 500-544 (1952).
18. Pearson, J.C., Finkel, L.H. & Edelman, G.M. Plasticity in the organization of adult cerebral cortical maps: a computer simulation based on neuronal group selection. *Journal of Neuroscience* **7**, 4209-4223 (1987).
19. Luciana, M. Handbook of developmental cognitive neuroscience. (2001).at
20. Balenzuela, P. *et al.* Modular organization of brain resting state networks in chronic back pain patients. *Frontiers in Neuroinformatics* **4**, 1-16 (2010).
21. Gardner, H. *Historia de la revolución cognitiva.* (1996).
22. Rumelhart, D.E. & McClelland, J.L. Parallel distributed processing : explorations in the microstructure of cognition. *Computational models of cognition and perception 2 v.* (1987).
23. C. R. Gallistel Learning and Representation. *Learning Theory and Behavior.* [227-242] (2008).
24. Lokendra Shastri, V.A. From Simple Associations to Systematic Reasoning: a Connectionist Representation of Rules, Variables and Dynamic Bindings Using Temporal Synchrony. *Sciences* **Vol. 16**, pp. 417-494 (1993).
25. Gray, C.M., König, P., Engel, A.K. & Singer, W. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* **338**, 334-337 (1989).
26. Raichle, M.E. *et al.* A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **98**, 676-82 (2001).
27. Boly, M. *et al.* Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function? *Annals of the New York Academy of Sciences* **1129**, 119-29 (2008).
28. Durstewitz, D. & Gabriel, T. Dynamical basis of irregular spiking in NMDA-driven prefrontal cortex neurons. *Cerebral Cortex* **17**, 894-908 (2007).

29. Durstewitz, D., Seamans, J.K. & Sejnowski, T.J. Dopamine-mediated stabilization of delay-period activity in a network model of prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology* **83**, 1733-1750 (2000).
30. Gallistel, C. The replacement of general-purpose learning models with adaptively specialized learning modules. *The new cognitive neurosciences* (2000).at
31. Gallistel, C. The nature of learning and the functional architecture of the brain. *Psychological science around the world* (2006).at
32. Blakemore, S.-J. & Choudhury, S. Development of the adolescent brain: implications for executive function and social cognition. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* **47**, 296-312 (2006).
33. Grossmann, T. & Johnson, M.H. The development of the social brain in human infancy. *The European journal of neuroscience* **25**, 909-19 (2007).
34. Smith, S., Fox, P. & Miller, K. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the 1-6* (2009).at
35. Fox, M.D. *et al.* The human brain is intrinsically organized into dynamic , anticorrelated functional networks. (2005).
36. De Luca, M., Beckmann, C.F., De Stefano, N., Matthews, P.M. & Smith, S.M. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *NeuroImage* **29**, 1359-67 (2006).
37. Fox, D., R.M.E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* **8**, 700-711. (2007).
38. Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M. & Hyde, J.S. Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting. *Magnetic Resonance in Medicine* **34**, 537-541 (1995).
39. Ribeiro, T.L. *et al.* Spike avalanches exhibit universal dynamics across the sleep-wake cycle. *PloS one* **5**, e14129 (2010).
40. Vincent, J.L. *et al.* Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature* **447**, 83-86 (2007).
41. Tagliazucchi, E., Balenzuela, P. & Fraiman, D. Spontaneous BOLD event triggered averages for estimating functional connectivity at resting state. *Neuroscience* (2011).doi:10.1016/j.neulet.2010.11.020
42. Burnett, S., Sebastian, C., Cohen Kadosh, K. & Blakemore, S.-J. The social brain in adolescence: evidence from functional magnetic resonance imaging and behavioural studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews* **35**, 1654-64 (2011).

43. Waclaw, B. Statistical mechanics of complex networks. *Arxiv preprint arXiv:0704.3702* **74**, (2007).
44. R. Chialvo, D. Critical brain networks. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* **340**, 756-765 (2004).
45. Expert, P. *et al.* Self-similar correlation function in brain resting-state fMRI. **5**, 1-14
46. Eguíluz, V.M., Chialvo, D.R., Cecchi, G. a., Baliki, M. & Apkarian, a. V. Scale-Free Brain Functional Networks. *Physical Review Letters* **94**, 1-4 (2005).
47. Fornito, A., Zalesky, A. & Bullmore, E.T. Network scaling effects in graph analytic studies of human resting-state FMRI data. *Frontiers in systems neuroscience* **4**, 22 (2010).
48. Tagliazucchi, E. The collective brain is critical. *Arxiv preprint arxiv:1103.2070* 1-14 (2011).
49. Huettel, S.A., Song, A.W. & McCarthy., G. *Functional Magnetic Resonance Imaging, Segunda edicion.* (2009).
50. Birbaumer, N., Ramos Murguialday, A., Weber, C. & Montoya, P. *Neurofeedback and brain-computer interface clinical applications. International review of neurobiology* **86**, 107-17 (Elsevier Inc.: 2009).
51. Toga, A. & Mazziotta, J. *Brain Mapping. The Methods, 2nd ed.*
52. Mukherjee, P., Berman, J. & Chung, S. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *American Journal* (2008).doi:10.3174/ajnr.A1051
53. Atkins, P.W. *Fisico quimica. 6ta Edición.*
54. Lindquist, M. a. The Statistical Analysis of fMRI Data. *Statistical Science* **23**, 439-464 (2008).
55. Scremin, O.U. & Decima, E.E. Control of blood flow in the cat spinal cord. *Journal of neurosurgery* **58**, 742-8 (1983).
56. Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R. & Tank, D.W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **87**, 9868-9872 (1990).
57. Ogawa, S., Lee, T.M., Nayak, A.S. & Glynn, P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic Resonance in Medicine* **14**, 68-78 (1990).
58. Ogawa, S. *et al.* Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **89**, 5951-5955 (1992).

59. Kim, S.-G. & Ogawa, S. Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *Journal of cerebral blood flow and metabolism official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1-19 (2012).doi:10.1038/jcbfm.2012.23
60. Malonek, D. & Grinvald, A. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy : implications for functional brain mapping . Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy. *Science* **272**, 1-4 (1996).
61. Statistical Parametric Mapping (SPM). <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/>
62. FSL, Oxford Centre for Functional MRI of the Brain. <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>
63. Dorogovtsev, S.N. & Mendes, J.F.F. The shortest path to complex networks. 25 (2004).at <<http://arxiv.org/abs/cond-mat/0404593>>
64. Tzourio-Mazoyer, N. *et al.* Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* **15**, 273-289 (2002).
65. De Lathauwer, L., De Moor, B. & Vandewalle, J. An introduction to independent component analysis. *Journal of Chemometrics* **14**, 123-149 (2000).
66. Hyvärinen, a & Oja, E. Independent component analysis: algorithms and applications. *Neural networks : the official journal of the International Neural Network Society* **13**, 411-30 (2000).
67. Beckmann, C.F., DeLuca, M., Devlin, J.T. & Smith, S.M. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* **360**, 1001-13 (2005).
68. Fraiman, D., Balenzuela, P. & Foss, J. Ising-like dynamics in large-scale functional brain networks. *Physical review.* (2009).at
69. Anderson, J.A. *An Introduction to Neural Networks*. capítulo 12 (1995).
70. Schwarz, A.J., Gozzi, A. & Bifone, A. Community structure in networks of functional connectivity: resolving functional organization in the rat brain with pharmacological MRI. *NeuroImage* **47**, 302-11 (2009).
71. Wakita, K. Finding community structure in mega-scale social networks. *Arxiv preprint cs/0702048* (2007).at <<http://arxiv.org/abs/cs/0702048>>
72. Clauset, A., Newman, M. & Moore, C. Finding community structure in very large networks. *Physical Review E* **70**, 1-6 (2004).

73. Radicchi, F., Castellano, C., Cecconi, F., Loreto, V. & Parisi, D. Defining and identifying communities in networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **101**, 2658-2663 (2004).
74. Sporns, O. et al. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in Cognitive Sciences*, **8(9)**, 418–425. (2004).
75. Hagmann, P. et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS biology* **6**, e159 (2008).
76. Honey, C.J., Kötter, R., Breakspear, M. & Sporns, O. Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **104**, 10240-5 (2007).
77. Honey, C.J., Thivierge, J.-P. & Sporns, O. Can structure predict function in the human brain? *NeuroImage* **52**, 766-76 (2010).
78. Meunier, D., Lambiotte, R. & Fornito, A. Hierarchical modularity in human brain functional networks. *Frontiers in Front Neuroinformatics* **44**, 1-25 (2009).
79. Bifone, A., Gozzi, A. & Schwarz, A.J. Functional connectivity in the rat brain: a complex network approach. *Magnetic resonance imaging* **28**, 1200-9 (2010).
80. Tagliazucchi, E., Balenzuela, P., Fraiman, D. & Chialvo, D.R. Brain resting state is disrupted in chronic back pain patients. *Neuroscience letters* **485**, 26-31 (2010).
81. Beggs, J.M. & Plenz, D. Neuronal avalanches in neocortical circuits. *Journal of Neuroscience* **23**, 11167-11177 (2003).
82. Beggs, J.M. & Plenz, D. Neuronal avalanches are diverse and precise activity patterns that are stable for many hours in cortical slice cultures. *Journal of Neuroscience* **24**, 5216-5229 (2004).
83. Johnson, K.O., Hsiao, S.S. & Blake, D.T. Linearity as the basic law of psychophysics: evidence from studies of the neural mechanisms of roughness magnitude estimation. *Somesthesia and the Neurobiology of the Somatosensory Cortex* 213–28 (1996).
84. Shadlen, M.N. & Newsome, W.T. Noise, neural codes and cortical organization. *Current Opinion in Neurobiology* **4**, 569-579 (1994).
85. Singer, W. & Gray, C.M. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annual Review of Neuroscience* **18**, 555-586 (1995).
86. Ahissar, E. & Vaadia, E. Oscillatory activity of single units in a somatosensory cortex of an awake monkey and their possible role in texture analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **87**, 8935-8939 (1990).

87. Romo, R., Salinas, E. & Zainos, A. Códigos neurales para la percepción. *REVISIONES EN NEUROCIENCIA* **34**, 363-370 (2002).
88. Tagliazucchi, E., Balenzuela, P., Fraiman, D. & Chialvo, D.R. Criticality in large-scale brain FMRI dynamics unveiled by a novel point process analysis. *Frontiers in physiology* **3**, 15 (2012).
89. Tagliazucchi, E., Balenzuela, P., Fraiman, D., Montoya, P. & Chialvo, D.R. Spontaneous BOLD event triggered averages for estimating functional connectivity at resting state. *Neuroscience letters* **488**, 158-63 (2011).
90. E. Ravasz¹, A. L. Somera², D. A. Mongru², Z. N. Oltvai², A.-L.B. Hierarchical Organization of Modularity in Metabolic Networks. *Science* **297**, 1551-1555 (2002).
91. Tagliazucchi, E., Chialvo, D. & Scremin, O. Curso modular de Introducción a las Neurociencias.
92. González-garzón, J.P. *Smoothing, curso de preprocesado SPM*. 1-12
93. Tagliazucchi, E. Análisis de la organización de actividad cortical a gran escala como redes de conectividad funcional. (2010).
94. N. Tzourio-Mazoyer, B. Landeau, D.P., F. Crivello, O.E., Delcroix, N., Mazoyer, B. & Joliot, M. AAL - ANATOMICAL AUTOMATIC LABELING.
http://www.cyceron.fr/web/aal__anatomical_automati