

Ciencia de redes y mecánica estadística para el estudio de la relación estructura-función en el cerebro humano

**Diego Alejandro Heredia Franco y Juan
Camilo Higuera Calderón**

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Físico



Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogotá D.C., Colombia
Julio 2022

Ciencia de redes y mecánica estadística para el estudio de la relación estructura-función en el cerebro humano

**Diego Alejandro Heredia Franco y Juan
Camilo Higuera Calderón**

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Físico

Director:
Ph.D Rafael German Hurtado Heredia
Profesor Asociado
Departamento de física
Grupo de Econofísica y Sociofísica

Universidad Nacional de Colombia
Facultad ciencias, Departamento de Física
Bogotá D.C., Colombia
Julio 2022

Diversa y dinámica, como un eco de otras vidas, nos haces partícipes de tu constante devenir. A ti la red, que nos sustentas a nosotros y a nuestros sueños.



Agradecimientos

A la Universidad Nacional, por ser un centro colectivo de duda, lucha y construcción, lugar donde se nos ha dado un espacio para la exploración y la creatividad.

A Rafael Hurtado por ser parte de aquellos que emprendieron el camino de la complejidad en Colombia, que con sus discusiones y comentarios nos encaminó hacia las redes complejas y nos abrió las puertas para explorar.

A Alain Riveros, quien nos brindó una perspectiva amplia sobre el alcance de nuestro trabajo y su organización.

A Kevin Nicolás Ramos y Juane Celeste Giraldo, por acompañarnos día a día en el camino de la física hacia la neurociencia y los sistemas complejos.

A Luis Eduardo Higuera Calderón, por su apoyo incondicional con nuestras dudas acerca del manejo de bases de datos.

A nuestros padres José Heredia, Luz E. Franco, Ana D. Calderón y Luis Higuera, por todo su amor, cariño, cuidado y confianza... Sin ustedes no sería posible nada de lo realizado.

Finalmente a todas la red de personas que con sus discusiones, publicaciones, dudas, cariños y trabajo sustentan las condiciones materiales, emocionales e intelectuales que hacen posible este trabajo.

Resumen

El desarrollo de las técnicas de neuroimagen ha permitido por primera vez en la historia acceder a la estructura y dinámica cerebral en tiempo real. Atendiendo a esta oportunidad, en este trabajo se hace uso de datos de Resonancia magnética nuclear, Ciencia de redes y Mecánica estadística, con el fin de explorar la relación entre la conectividad de tractos nerviosos del cerebro, su actividad metabólica y la función cerebral; esta ultima cuantificada por medio de tareas experimentales cognitivas y pruebas psicométricas. Para esto, primero se construyeron modelos de grafos, en los cuales los nodos se definieron como regiones cerebrales y los enlaces como cantidad de tractos nerviosos en el caso de la estructura, y como correlaciones de la actividad metabólica en el caso de la actividad cerebral. Además de esto, para explorar las interacciones de alto orden implícitas en la estructura, se hizo uso de un modelo mecánico estadístico capaz de simular correlaciones entre regiones cerebrales a partir de la información de su conectividad estructural, obteniendo así una red cerebral simulada a la cual junto al resto de redes cerebrales se le estudiaron sus propiedades topológicas. Se concluye que estas propiedades topológicas logran identificar a sujetos atípicos en los resultados psicológicos, sugiriendo la viabilidad de una rica interacción entre neurociencia de redes y psicología.

Palabras clave: Neurociencia, Resonancia magnética nuclear funcional, Resonancia magnética nuclear de difusión, relación estructura y función, modelo generalizado de Ising, Entropía, Análisis de redes..

Contenido

Agradecimientos	VII
Resumen	IX
1 Contextualización	1
1.1 Introducción	1
1.2 Estado del arte	3
1.2.1 Ciencia de redes	4
1.2.2 Construcción de las redes cerebrales	6
1.2.3 Topología de la conectividad estructural y funcional . .	10
1.2.4 Relación estructura-función en el cerebro humano . . .	14
1.2.5 Modelos mecánico estadísticos del cerebro	15
2 Teoría y métodos	18
2.1 Neuroimagen	18
2.1.1 Imágenes por resonancia magnética	19
2.2 Datos utilizados	24
2.2.1 Proyecto Conectoma Humano	24
2.2.2 Preprocesamiento	26
2.2.3 Tareas experimentales cognitivas y pruebas de personalidad elegidas	27
2.3 Ciencia de redes en el cerebro	30
2.3.1 Construyendo las redes cerebrales	31
2.3.2 Accediendo a la topología de la red	37
2.4 Teoría de la información	42
2.4.1 Entropía de Shannon	42
2.4.2 Principio de máxima entropía	43

2.5	Mecánica estadística de estados discretos sobre una red	44
2.5.1	Modelo de Ising generalizado	44
2.5.2	Algoritmo de metropolis	48
3	Construcción de las redes cerebrales	51
3.1	Un estudio de casos	51
3.1.1	Sujetos elegidos	51
3.2	Definiendo nodos - Elección de una parcelación	53
3.3	Definiendo los enlaces: Suma de tractos y correlaciones lineales	54
3.3.1	La conectividad estructural	54
3.3.2	La conectividad funcional	64
3.4	Un modelo mecánico estadístico para conectar la topología estructural y funcional	68
3.4.1	Ising para modelar los estados metabólicos cerebrales .	68
3.4.2	Muestreando el ensamble de atractores	69
3.4.3	Elección de parámetros	70
3.5	Redes cerebrales construidas	71
4	Relación Estructura y función en el cerebro humano	76
4.1	Memoria de trabajo	77
4.1.1	Resultados psicométricos	77
4.1.2	Diferencias entre la estructura y la función	78
4.1.3	Propiedades topológicas globales	79
4.1.4	Propiedades topológicas nodales	81
4.2	Emoción	82
4.2.1	Resultados psicométricos	82
4.2.2	Diferencias entre la estructura y la función	84
4.2.3	Propiedades topológicas globales	85
4.2.4	Propiedades topológicas nodales	86
4.3	Social	89
4.3.1	Resultados psicométricos	89
4.3.2	Diferencias entre la estructura y la función	90
4.3.3	Propiedades topológicas globales	90
4.3.4	Propiedades topológicas nodales	92

5 Discusión y conclusiones	95
5.1 Discusión	95
5.2 Conclusiones	97
5.3 Horizontes de investigación	98
5.3.1 Comportamiento poblacional	98
5.3.2 Conectividad estructural	99
5.3.3 Conectividad funcional	99
5.3.4 Modelo mecánico estadístico	99
5.3.5 Análisis topológico	100
5.3.6 Aplicaciones médicas	100
Bibliografía	107

Lista de símbolos

Abreviaturas

Abreviatura Término

SC	Conectividad estructural (en inglés, Structural Connectivity)
FC	Conectividad funcional (en inglés, Functional Connectivity)
d-MRI	Diffusion magnetic resonance imaging (en español, Imagen por resonancia magnética nuclear de difusión)
f-MRI	Functional magnetic resonance imaging (en español, Imagen por resonancia magnética nuclear funcional)
s-MRI	Structural magnetic resonance imaging (en español, Imagen por resonancia magnética nuclear estructural)
BOLD	Blood oxygen level dependent imaging (en español, Imágenes dependientes del nivel de oxígeno en la sangre)
EEG	Electroencephalography (en español, Electroencefalografía)
MEG	Magnetoencephalography (en español, Magnetoencefalografía)
NIRS	Near Infrared Spectroscopy (en español, Espectroscopía cerca del infrarrojo)
HCP	Human Connectome Project (en español, Proyecto Conectoma Humano)

1 Contextualización

En este capítulo se presenta el contexto social y académico en el que se ubica este trabajo de grado. En la introducción se da la motivación y el contexto heurístico, mientras que en el estado del arte se expone parte del trabajo previo desarrollado por la comunidad científica en la articulación de la ciencia de redes y la mecánica estadística para el entendimiento de la relación estructura y función en el cerebro humano.

1.1. Introducción

El cerebro es el órgano que sustenta la inteligencia, la percepción, el movimiento coordinado, las emociones y la experiencia subjetiva; procesos psicológicos transversales a todas las áreas de la vida humana. Su estudio es quizá uno de los más grandes retos científicos y ha sido abordado en los últimos años con particular ahínco gracias a los avances en técnicas de imagenología para medir la estructura y actividad cerebral de forma no invasiva, como por ejemplo la resonancia magnética nuclear (MR), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la magnetoecefalografía (MEG) ([Buzsaki, 2006](#)). Estudiar el cerebro es de vital importancia por varias razones: en el plano de la salud pública nos permite comprender cómo evitar su mal funcionamiento, el cual ha tendido a crecer en los últimos años como fruto del envejecimiento poblacional, asociado a trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer y otras demencias ([Montañés, 2016](#)); en el plano académico, comprender el funcionamiento del cerebro es relevante para abordar problemas teóricos, empíricos y conceptuales de áreas tales como la

psicología, la antropología, la sociología y la biología (Kandel et al., 2000), particularmente entorno de los problemas relacionados con la relación entre el cerebro y el comportamiento (Kandel et al., 2000; Buzsaki, 2006) .

Luego de un intenso debate en el siglo XX entre grandes figuras de la neurociencia, como Camilo Golgi y Santiago Ramón Cajal, sobre la composición física del sistema nervioso, se llegó al consenso científico de que el cerebro está compuesto por unidades celulares básicas llamadas neuronas (Kandel et al., 2000; Mundale, 2001), compuestas por un cuerpo celular, y ramificaciones especializadas en la transmisión de señales bioquímicas y la conformación de circuitos mediante conexiones entre ellas denominadas sinapsis (Kandel et al., 2000; Mundale, 2001) . Sin embargo el conocimiento de las propiedades de las neuronas individuales no es suficiente para explicar el funcionamiento del cerebro como un todo, el cual cuenta con una cantidad de estas células en el orden de 10^{11} , de diversos tipos y formas, cada una con un promedio 10^5 conexiones sinápticas. Así, entender cómo el funcionamiento del cerebro como un todo emerge de los patrones de comunicación entre grandes y diversos números de elementos neuronales es uno de los más grandes retos de la neurociencia moderna (Avena-Koenigsberger et al., 2018). Para abordar este problema es necesario usar herramientas matemáticas que nos permitan caracterizar la compleja conectividad cerebral y también dar cuenta de la dinámica emergente de la interacción entre una gran variedad de elementos. Entre las disciplinas que han ofrecido estas herramientas matemáticas, el enfoque de complejidad dado por la ciencia de redes ha resultado de suma utilidad. La importancia de las redes se ha puesto de manifiesto desde hace tiempo en las ciencias sociales, lo que ha dado lugar a una rica bibliografía que aprovecha el análisis cuantitativo de las redes para comprender el entramado de relaciones sociales, como por ejemplo las dinámicas de cooperación-conflicto entre individuos y organizaciones. Más recientemente, las redes han cobrado un interés central en las ciencias naturales, sobre todo, en el estudio de los sistemas biológicos complejos, incluido el cerebro, inaugurando lo que hoy se conoce como neurociencia de redes (Sporns, 2010).

El estudio de la conectividad cerebral ha abierto ya nuevas vías experimentales y teóricas en muchas áreas de la neurociencia. La conectividad desempeña

un papel importante en la neuroanatomía, el neurodesarrollo, la electrofisiología, las imágenes funcionales del cerebro y las bases neuronales de la cognición (Sporns, 2010), además de estar en el centro de la etiología de los desordenes cerebrales (Aerts et al., 2016). A pesar de la importancia de la conectividad cerebral expuesta aquí, hay que recordar que esta es importante por su papel en la restricción de la actividad cerebral, la cual es la que en principio se puede relacionar con la conducta, la cognición y los procesos psicológicos en general (Kandel et al., 2000). En consecuencia, se hace fundamental entender la relación entre la dinámica emergente de coordinación en las redes cerebrales y la topología de las mismas.

Para abordar el estudio de la dinámica emergente entre muchos elementos, por ejemplo partículas, en física se usa el formalismo de ensambles proveniente de la mecánica estadística. El uso de esta herramienta nos permite relacionar las variables asociadas a las unidades de un sistema con las variables del sistema como un todo, cuestión que es central en los sistemas complejos. Esto ha resultado en la exitosa aplicación de este formalismo en el contexto general de los sistemas complejos y de la ciencia de redes (Newman, 2018). Este trabajo, pues, busca ser otro paso en el estudio tanto empírico como computacional de la relación entre la estructura y la función cerebral, en particular desde la vista de la ciencia de redes y la mecánica estadística.

1.2. Estado del arte

Esta sección se divide en cinco partes: la primera aborda algunas de las cuestiones más importantes sobre la ciencia de redes; la segunda y la tercera exponen una revisión general del modelamiento y análisis de las redes cerebrales; la cuarta contextualiza en el estudio de la relación estructura-función en el cerebro humano y la última es una revisión del uso de modelos mecánico estadísticos utilizados en el estudio de la relación estructura-función en el cerebro.

1.2.1. Ciencia de redes

Uno de los más recientes desarrollos en el estudio de los sistemas complejos es la ciencia de redes, cuya aplicación fue estimulada por dos trabajos semi-niales sobre las propiedades de *pequeño mundo* ([Watts and Strogatz, 1998](#)) y *libre de escala* ([Barabási and Albert, 1999](#)) de las redes asociadas a estos sistemas. La ciencia de redes complejas, también llamada ciencia de redes, ha presentado un rápido crecimiento y una importante producción de nuevas perspectivas, preguntas de investigación y herramientas analíticas que permiten estudiar una amplia variedad de sistemas desde la biología, ecología, sociología, economía, ciencias políticas, administración, ingeniería, medicina y más ([Sayama, 2015](#)). Las raíces de la ciencia de redes provienen de una amplia variedad de disciplinas, desde las matemáticas discretas como la teoría de grafos y la geometría algebraica, pasando por la física con la mecánica estadística, por la sociología con el análisis de redes sociales, por los sistemas dinámicos con las redes booleanas discutidas en biología de sistemas y teórica, e incluso las redes neurales artificiales en las ciencias de la computación ([Sayama, 2015](#)). Todas estas investigaciones se centran en estudiar la conexión, es decir, la interacción entre los componentes del sistema, y no solo las propiedades de la componente individual.

Los modelos de red difieren de otros modelos dinámicos tradicionales en aspectos fundamentales; por ejemplo, las componentes del sistema pueden estar (y usualmente lo están) conectados de forma irregular y no-uniforme. Al contrario que en los autómatas celulares, esta conectividad no-uniforme dificulta estudiar las redes complejas en términos matemáticos, tal como la teoría de campo medio y, al mismo tiempo, nos ofrece un gran poder para representar las relaciones entre los componentes de un sistema de forma más acorde a la realidad ([Sayama, 2015](#)).

El modelo matemático para una red es un grafo, que corresponde a la dupla $G = (V, E)$ Donde V representa el conjunto de vértices o nodos a_1, a_2, a_3, \dots y E el conjunto de enlaces o ejes, que corresponden a parejas de nodos que pueden ser ordenadas o no acorde con las propiedades del grafo. Para representar los grafos se suele usar la matriz de adyacencia A , en la cual los índices

i, j refieren a nodos del grafo y las casillas a_{ij} corresponden a números reales que denotan la existencia, ausencia, carácter y magnitud de la relación entre los nodos i, j .

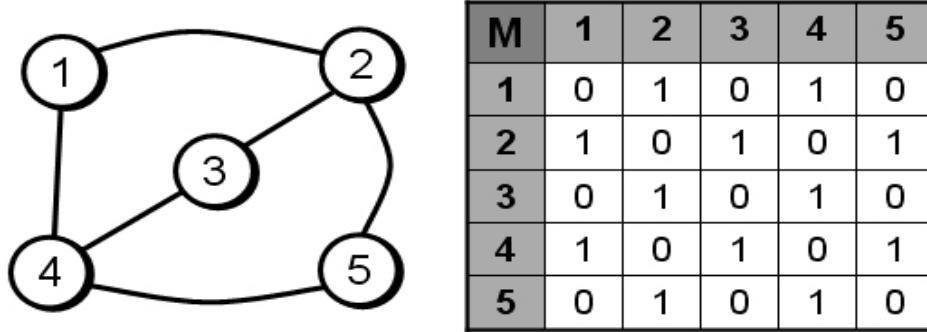


Figura 1-1: A la izquierda ejemplo de grafo y a la derecha la matriz de adyacencia correspondiente, imagen extraída de <https://es.wikipedia.org/wiki/Grafo>

Acorde con las propiedades de la matriz de adyacencia podemos distinguir entre distintos tipos de redes. A continuación se enumeran algunos tipos de redes y las condiciones sobre las componentes de la matriz de adyacencia que las distinguen.

1. Grafo dirigido: $a_{ij} \neq a_{ji}$ (un grafo no dirigido por el contrario $a_{ij} = a_{ji}$)
2. Grafo Simple: $a_{ii} = 0$
3. Grafo pesado: $a_{ij} = k$ con k un número real positivo
4. Grafo valuado: a_{ij} también puede tomar valores negativos

1.2.2. Construcción de las redes cerebrales

Para hacer uso de la ciencia de redes y estudiar un sistema complejo, el primer paso a seguir es establecer la representación del sistema como red, es decir, establecer claramente cuales son sus nodos y cuales son sus enlaces. El modelamiento del sistema como red depende fuertemente de la información que queramos estudiar del mismo. En el caso de la neurociencia, existe la doctrina de la neurona, la cual establece que la neurona es la unidad básica de procesamiento del sistema nervioso. Este hecho justificaría escoger a las neuronas como nodos de la red, sin embargo, como se mencionó en la introducción, el cerebro humano tiene un orden de 10^{11} neuronas, lo cual nos enfrenta con problemas experimentales, teóricos y computacionales para trabajar con tal cantidad de datos. Una forma de solventar este problema es la construcción de representaciones de baja dimensionalidad. Estas representaciones son beneficiosas porque nos permiten reducir el costo computacional al mismo tiempo que nos permiten reducir el ruido, ofreciendo resultados más robustos en la caracterización de aspectos invariantes del tiempo de la arquitectura cerebral ([Fornito et al., 2016](#)). Estas descripciones de baja dimensionalidad de grupos neuronales se conocen como parcelaciones y han proliferado métodos de construcción de las mismas en los últimos años gracias a la neuroimagen y a las nuevas técnicas de procesamiento de datos como clusterización, descomposición multivariada, entre otras ([Lawrence et al., 2021](#)).

Respecto a las parcelaciones, se reconocen como características ideales de un nodo en un conectoma, ya sea funcional o estructural ([Fornito et al., 2013](#)),

1. **La Homogeneidad Intra-nodal:** Las unidades que constituyen espacialmente al nodo en el cerebro, por ejemplo en MRI los voxels, deben ser homogéneas de acuerdo con los criterios funcionales y/o anatómicos usados para la definición de los nodos.
2. **La Heterogeneidad Inter-nodal:** Los nodos entre sí deben ser funcionalmente diversos, por lo que diferentes regiones cerebrales se verán envueltas en múltiples tareas de procesamiento de la información, por ejemplo sensorial, motora, etc.

La homogeneidad de los nodos puede ser definida a nivel celular desde una perspectiva, ya sea funcional, a partir de repuestas fisiológicas comunes frente a un único estímulo, o desde lo anatómico, considerando la cito-arquitectura o mielo-arquitectura que comparten los tejidos; sin embargo, con el uso del MRI estos criterios de división celular no resultan útiles por la resolución de la imagen que se obtiene, por lo cual se recurre a la parcelación del cerebro utilizando surcos y giros de referencia, que no necesariamente coinciden con las propiedades microscópicas de los tejidos ([Fornito et al., 2013](#)).

Parcelación	Description	Strengths	Limitations
Anatomical	Node definitions based on <i>a priori</i> anatomical information, such as sulcal and gyral landmarks (e.g., Desikan et al., 2006 ; Tzourio-Mazoyer et al., 2002)	Rapid and intuitive parcelación; low computational burden; high reliability	Low resolution; likely low validity; large variations in node size
Random	Randomly parcelates brain into discrete nodes of similar size, and at varying resolutions (e.g., Hagmann et al., 2007 ; Zalesky et al., 2010b)	Minimizes node size variations; multi-resolution	Unclear validity/reliability
Functional	Node definitions based on <i>a priori</i> functional information, such as coordinates of peak activations or meta-analytic results (e.g., Dosenbach et al., 2010)	Strong validity, given research hypotheses; good reliability; equal node sizes	Definitions are data-specific; difficult to apply to diffusion data; may miss some regions; definitions based on activation criteria may be unrelated to connectivity
Voxel-based	Each image voxel represents a distinct node (e.g., van den Heuvel et al., 2008)	Data-driven; good reliability; high resolution	Unclear validity; computationally intensive; risk of spurious short-range connectivity due to partial volume/smoothing effects

Figura 1-2: Ventajas y limitaciones de las diferentes metodologías de parcelación en el cerebro. Tabla extraída de ([Fornito et al., 2013](#)) *Table 2.*

Existen cuatro estrategias principales para la definición de los nodos y la parcelación del cerebro: criterios anatómicos, aleatorios, funcionales y basados en vértices; sus limitaciones y ventajas se encuentran dadas en la figura **1-2**.

Estos esquemas de parcelación resultan en ligaduras implícitas sobre el sistema a analizar. Estudios que han comparado múltiples sistemas de parcelación reconocen la inexistencia de un método óptimo que sea capaz de ofrecer una descripción tanto funcional como anatómicamente consistente con las características que se esperan de un nodo en el cerebro ([Arslan et al., 2018](#)). Una posible forma de lidar con esta problemática consiste en repetir los análisis con diferentes esquemas de parcelación y/o resoluciones espaciales, buscando

coincidencias entre las diferentes metodologías, por ejemplo, la topología de pequeño mundo, que capturen propiedades independientes de la discretización del sistema ([Hagmann et al., 2008](#))

Pese a las limitaciones de las metodologías para parcelar, se busca estandarizarlas ([Lawrence et al., 2021](#)), conociendo así sus fortalezas y debilidades frente a la especialización de regiones cerebrales, las características anatómicas del nodo, y su interpretación en términos médicos y del procesamiento de información específica (i.e *task related networks*).

Una vez se ha definido cuál parcelación usar, es decir, de qué manera será separado el cerebro en distintas regiones para ser definidas como nodos, es necesario definir cuáles son los enlaces de nuestra red. En la neurociencia de redes ha habido un énfasis en tres tipos de modelos de red en el cerebro: las redes de conectividad estructural, las redes de conectividad funcional y las redes de conectividad efectiva ([Sporns, 2010](#)). En la figura **1-3** se muestra un diagrama que resume la construcción de la conectividad estructural y la conectividad funcional en reposo.

Conectividad estructural

La conectividad estructural refiere al conjunto de conexiones físicas/anatómicas presentes entre elementos neurales. Estas pueden ir desde la escala de circuitos locales cuando definimos los nodos como neuronas, hasta grandes autopistas interregionales que se conocen como tractos nerviosos¹ cuando definimos los nodos como parcelas. Este patrón de conexiones físicas se considera relativamente estático en escalas temporales de segundos y minutos, pero puede ser plástico en intervalos de horas o días ([Sporns, 2010](#)). En resumen, la conectividad estructural refiere a la representación de grafo del cerebro en donde los nodos pueden ser neuronas o regiones cerebrales y los enlaces denotan información relacionada con los axones o tractos nerviosos. En el caso de estos últimos, es posible definir los enlaces como la cantidad neta de tractos nerviosos que conectan dos regiones cerebrales dadas.

¹Los tractos nerviosos están conformados por conjuntos de axones que viajan en grupo

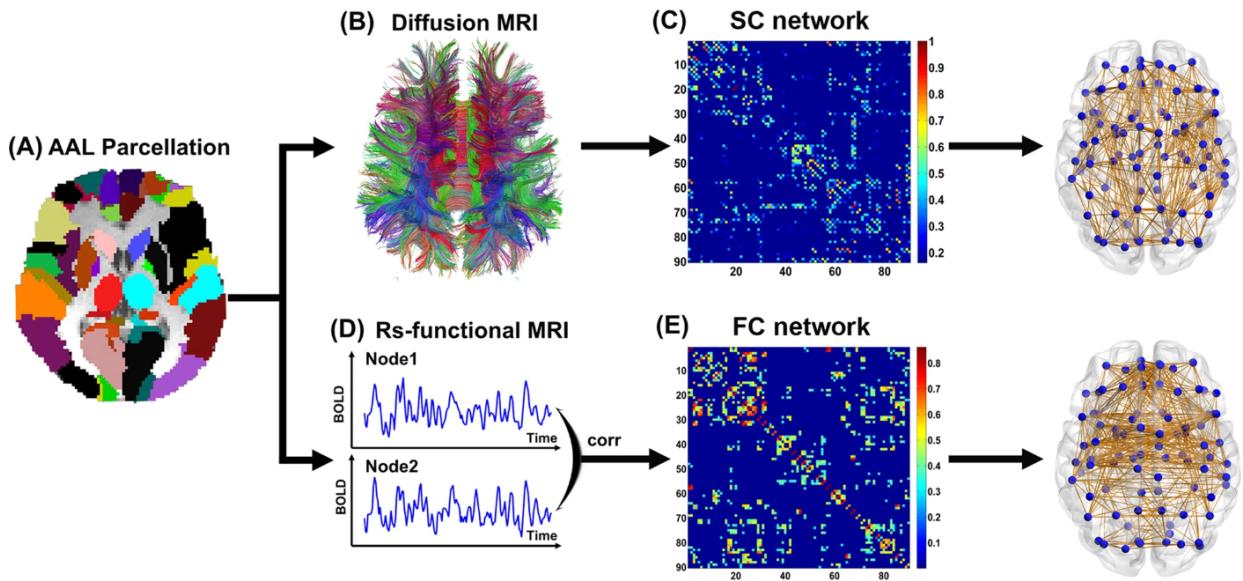


Figura 1-3: Ruta de trabajo a grandes rasgos para la construcción de las redes cerebrales estructurales y funcionales. Imagen de extraída de ([Shu et al., 2016](#)).

Conejividad Funcional

En el caso de la conectividad funcional se intenta capturar la interdependencia estadística entre los elementos del sistema, neuronas o parcelas, con el fin acceder a información sobre la estructura de la coordinación de los patrones de activación cerebral. La base de la construcción de toda conectividad funcional es la inferencia de estas dependencias estadísticas a partir de series de tiempo que den cuenta de forma directa (EEG, MEG, etc) o indirecta (fMRI, NIRS, etc) de la actividad neuronal. Al contrario que en la conectividad estructural, la conectividad funcional es altamente dependiente del tiempo y puede ser estadísticamente no estacionaria; siendo a su vez modulada por las demandas de tareas externas, estimulación sensorial y el estado interno del organismo ([Sporns, 2010](#)). Es importante mencionar que dado que la conectividad funcional se construye a partir de dependencias estadísticas, esta no nos ofrece información de forma directa sobre la causalidad de las relaciones en la red; para cuantificar causalidad es necesario ir más allá de las meras dependencias estadísticas ([Dittrich, 2022](#)).

Conectividad Efectiva

La conectividad efectiva busca capturar los efectos causales a partir del estudio de series de tiempo, modelamiento estadístico o perturbaciones experimentales. Al cuantificar la causalidad, al igual que en las redes de conectividad funcional, hay que tener en cuenta que éstas son fuertemente dependientes de la estimulación sensorial y estados internos del organismo, y por tanto, altamente dependientes del tiempo ([Sporns, 2010](#)). A pesar de este parecido con la conectividad funcional, la diferencia más importante en términos de modelamiento es que la conectividad efectiva se modela por medio de redes dirigidas.

Dado que las redes cerebrales mencionadas arriba se construyen de forma experimental, es natural que haya una incertidumbre en la medición. Esto se ve traducido, por ejemplo, en falsos positivos/negativos en la detección de tractos nerviosos o en las dependencias estadísticas entre regiones. Por esto, se hace necesario definir umbrales bajo los cuales no será tomada en cuenta la información experimental en la construcción de los enlaces en la red. Por ejemplo, podría decidirse tomar como enlaces funcionales en la red de conectividad funcional sólo a aquellas dependencias estadísticas que sean superiores a cierto valor ([Fornito et al., 2013](#)). El valor de este umbral afecta las propiedades topológicas de la red cerebral resultante, sin embargo, aún no hay un acuerdo sobre cómo construir estos umbrales ([Fornito et al., 2016](#)).

1.2.3. Topología de la conectividad estructural y funcional

Este trabajo de grado se realizó modelando conectividad estructural y conectividad funcional, por lo cual la revisión de la literatura acerca de las propiedades topológicas expuesta a continuación se centrará en estas dos conectividades.

Topología de la conectividad estructural

Un aspecto fundamental para entender y explicar la conectividad estructural es el tira y afloja evolutivo entre dotar a la redes cerebrales de propiedades topológicas propicias para la coordinación entre elementos neurales² y el costo energético de este cableado estructural (Bullmore and Sporns, 2012). Prueba de la importancia de este principio organizador de la conectividad estructural es que es posible por medio de algoritmos que incorporen este tira y afloja construir redes artificiales que repliquen algunas características de la topología estructural (Betzel and Bassett, 2017).

Para intentar entender este tira y afloja es necesario discutir sobre las exigencias de la dinámica cerebral a la topología y el cómo se relacionan estas propiedades topológicas con el costo metabólico de construir y sostener el cableado estructural correspondiente. La actividad cerebral tiene una gran diversidad y flexibilidad fundamental para la conducta (Buzsaki, 2006). A nivel macroscópico esta diversidad y flexibilidad requieren propiedades de coordinación muy particulares. Por ejemplo, es necesario que existan grupos de neuronas que puedan trabajar por separado y en paralelo, lo que se conoce como segregación funcional; sin embargo, también es necesario que estos grupos de neuronas puedan integrar lo trabajado por separado. De esta forma se puede dotar al sistema de diversidad funcional en tanto es posible integrar de diversas formas el trabajo de los grupos funcionalmente segregados. Hasta el momento en la literatura se han reportado principalmente dos propiedades topológicas que permiten que la conectividad cerebral pueda sustentar dinámicas flexibles y diversas de integración y segregación; estas son la existencia de clubes de ricos³ (Senden et al., 2014) y la propiedad de pequeño mundo⁴ (Bassett and Bullmore, 2017). La existencia de clubes de ricos se ha demostrado en modelos de estados discretos sobre redes que permiten valores más altos de entropía, que se asocia con que la red soporte una mayor diversidad dinámica (Senden et al., 2014). La propiedad de pe-

²La coordinación entre elementos neurales es un prerequisito para la articulación de la conducta.

³Esta propiedad refiere a la existencia de grupos de nodos con alta centralidad fuertemente conectados entre ellos.

⁴La propiedad de pequeño mundo refiere a la existencia de redes en las cuales hay altos valores de clusterización, pero sin embargo es posible llegar en pocos pasos topológicos de un nodo a cualquier otro.

queño mundo, por su parte, soporta el balance integración-segregación. Así, una red que presente altos valores de clusterización posibilita la segregación funcional, pero si además, presenta al mismo tiempo valores altos de distancia geodésica promedio, es posible la integración funcional ([Sporns, 2013b](#)), tal como se ilustra en la figura [1-4](#).

Para entender como el requerimiento de estas propiedades topológicas se relaciona con el costo metabólico es necesario abordar, aunque sea de manera general, la física de la coordinación neuronal. La conectividad estructural está embebida en un espacio tridimensional y, dado que la velocidad con la que viajan las señales en los axones es finita, los tiempos de comunicación restringen fuertemente el potencial de coordinación de la red, de tal forma que neuronas lejanas espacialmente entre ellas no podrán coordinarse con la misma facilidad que neuronas cercanas entre sí. Para solventar este problema son necesarias dos cosas: por una parte, enlaces de largo alcance, los cuales permitan conectar grupos distantes de neuronas; por otra parte es necesario reducir los tiempos de comunicación. Construir y sostener enlaces de largo alcance es metabólicamente costoso ([Bullmore and Sporns, 2012](#)) y reducir los tiempos de comunicación es posible por medio de la mielinización, aunque a costa de reducir el espacio disponible para el cableado ([Buzsaki, 2006](#)). De esta forma la conectividad cerebral es organizada bajo unos principios de optimización funcional y economización metabólica.

Topología de la conectividad funcional

La topología de la conectividad funcional, como es de esperarse, es altamente dependiente del tiempo, de las demandas ambientales y de la estimulación sensorial. En este trabajo se omite el carácter dinámico de la conectividad funcional y solo se hará revisión de su variación entre tareas.

A pesar de la variabilidad existente en la conectividad funcional evocada ante distintas demandas ambientales, es posible encontrar correlaciones entre regiones cerebrales que son persistentes a través de las diversas redes funcionales. Se ha reportado que dichas correlaciones conforman la conectividad funcional de personas en reposo, sugiriendo así que la conectividad funcional

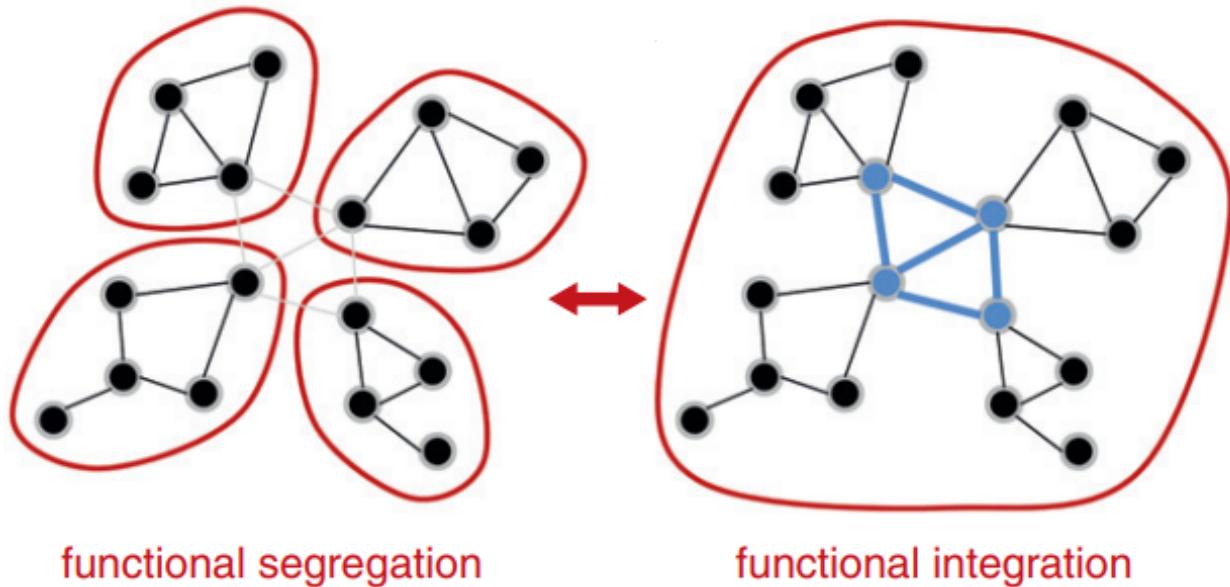


Figura 1-4: Se observa un diagrama de la segregación funcional, caracterizada por un fuerte acople dentro de las comunidades de la red, así como de la integración funcional, identificada por una suerte de dinámica global, orquestada por los nodos más centrales de la red, que se interconectan y median la comunicación entre las distintas comunidades. Imagen de extraída de ([Sporns, 2013a](#)).

en reposo puede ser un estándar para el estudio de la arquitectura intrínseca de la organización funcional del cerebro ([Cole et al., 2014](#)). Respecto de las diferencias entre las redes funcionales, se han reportado cambios en las propiedades relacionadas a la integración y segregación. Por ejemplo, hay evidencia de que redes funcionales relacionadas con tareas motoras presentan menor integración respecto a redes funcionales asociadas con tareas de memoria de trabajo ([Cohen and D'Esposito, 2016](#)). Hay otras propiedades de la topología de las redes funcionales que son de esperarse dada su relación con la conectividad estructural, tales como la propiedad de pequeño mundo y la estructura de club de ricos ([Cohen and D'Esposito, 2016](#)).

Es importante mencionar que aún no hay acuerdo sobre cómo debe construirse la conectividad funcional y en la práctica los investigadores usan una multitud de técnicas para identificar dependencias estadísticas (Pearson, Mu-

tual entropy, Partial correlations, etc). Además de esto, una vez realizado el cálculo de correlaciones suele seguir un procedimiento de umbralización en el cual se eliminan todas las correlaciones que tengan una magnitud menor a cierto valor (Fornito et al., 2013); este procedimiento de umbralización modifica las propiedades topológicas de la conectividad funcional resultante (Lawrence et al., 2021), haciendo que toda conclusión hecha sobre la topología de la conectividad funcional pueda no ser replicada al evaluarse con otra metodología.

1.2.4. Relación estructura-función en el cerebro humano

En neurociencia se conceptualiza la función cerebral como emergente de la acción colectiva de una gran cantidad de elementos y de sus interacciones mutuas, sin embargo, a pesar de la amplia caracterización que se ha hecho de la organización estructural del cerebro, el mecanismo mediante el cual esta estructura soporta los procesos de comunicación fundamentales para las habilidades computacionales del cerebro está pobremente entendido (Avena-Koenigsberger et al., 2018).

Como se ha expuesto, la neurociencia de redes, con sus modelos de la estructura y la función cerebral, nos ofrece una valiosa oportunidad para cuantificar y articular la conexión entre los principios organizativos de los grupos de neuronas y el espectro de funciones corticales (Suárez et al., 2020). Los primeros estudios en esta dirección se centraron en la correlación entre la presencia de un enlace estructural y la presencia de un enlace funcional, encontrándose así que nodos que son centrales para las redes estructurales lo son también en las redes funcionales. De hecho, algunas redes funcionales, particularmente las relacionadas con tareas visuales o somatomotoras, están conformadas por densos patrones de conectividad estructural (Suárez et al., 2020). Sin embargo dado que no todos los enlaces funcionales están soportados por conexiones estructurales directas (Layden et al., 2019) es importante construir modelos de interacciones de alto orden que puedan dar cuenta de la relación indirecta entre la conectividad estructural y la funcional. En esta dirección se han pro-

puesto modelos estadísticos, modelos de comunicación sobre la red y modelos dinámicos que incorporan detalles biológicos (Suárez et al., 2020).

Finalmente es importante mencionar que un resultado recurrente en los artículos que estudian la relación estructura-función es que la red funcional que presenta un mayor parecido con la red estructural es la correspondiente al estado de reposo (Suárez et al., 2020), por lo cual se ha tomado a la red funcional del reposo como estándar para el estudio de la relación estructura y función.

1.2.5. Modelos mecánico estadísticos del cerebro

El primer trabajo en utilizar un modelo mecánico estadístico junto a ciencia de redes para estudiar la relación estructura función en el cerebro humano fue realizado por Deco et al. (2012). En este trabajo se utilizó un modelo de Ising en el que la presencia o ausencia de interacción entre los espines estaba determinada por la presencia o ausencia de tractos nerviosos entre las regiones que representaban los espines, esto con el fin de reproducir las correlaciones observadas entre regiones cerebrales durante el estado de reposo (medido con fMRI), encontrándose así un mejor ajuste con los datos experimentales cuando el modelo tenía un valor de temperatura y acople global muy próximos a los valores del punto crítico (Deco et al., 2012), reflejando así el balance integración y segregación en la actividad cerebral (Das et al., 2014).

Posteriormente en otro trabajo de Senden et al. (2014) se utilizó este modelo para estudiar la relación entre la topología de una red y la máxima diversidad de estados dinámicos que esta soporta ⁵, obteniéndose así que la redes libres de escala que presentan club de ricos soportan una mayor diversidad de estados que las de pequeño mundo, las aleatorias, las regulares y las libres de escala regulares (Senden et al., 2014). Es importante mencionar que dada la limitación computacional de explorar todos los estados de espín de una

⁵cuantificada por medio de la entropía de la distribución de estados de espín en la temperatura crítica

red con 60 o más espines se utilizó un método para muestrear el ensamble de estados conocido como metropolis hastings. Sin embargo, a este algoritmo se le hizo una modificación simple con consecuencias importantes. Para evitar que el muestreo se quedara atrapado en mínimos locales, cada 500 iteraciones se invirtió el estado de espín de todos los nodos ([Senden et al., 2014](#)).

En 2014 [Marinazzo et al. \(2014\)](#) estudiaron la transferencia de información entre regiones cerebrales por medio del modelo de Ising implementado sobre la conectividad estructural, encontrando así que se presenta una mayor transferencia de la información cuando el sistema se encuentra al borde de la transición de fase; aspecto que no es general del modelo de Ising generalizado sobre cualquier topología.

En 2021 [Abeyasinghe et al. \(2021\)](#) compararon el desempeño del modelo de Ising en la reproducción de las correlaciones de personas en reposo al compararse distintos métodos de tractografía para la construcción de la conectividad estructural, encontrando así que el método determinista es el que maximiza este desempeño.

Además de estos resultados con el modelo de Ising, ha habido algunos intentos por sofisticar el uso del modelo sobre conectomas estructurales. A continuación se resumen algunos.

En 2020 [Kandepan \(2020\)](#) en su tesis doctoral exploró la posibilidad de que al incluir la influencia de un campo externo sobre el modelo de Ising, fuera posible reproducir la respuesta de la señal BOLD ante estímulos externos; en este caso, escuchar un audio.

En 2020 [Abeyasinghe et al. \(2020\)](#) fueron los primeros en aplicar el modelo de Ising para estudiar la relación estructura función en sujetos no sanos, encontrando así diferencias en el comportamiento de la transferencia de información.

En 2017 [Stramaglia et al. \(2017\)](#) utilizando un modelo de Ising con magnetización constante encontraron una mejora en la correspondencia entre la

conectividad estructural y la conectividad funcional a nivel de los módulos. La magnetización constante se interpretó en términos de un principio homeostático en los gastos de oxígeno en el cerebro.

Es importante mencionar que de la revisión hecha no se encontró ningún trabajo que explorara las propiedades topológicas emergentes de la red de conectividad funcional simulada a partir del modelo de Ising.

2 Teoría y métodos

En este capítulo se expone la teoría y los métodos que sustentan los procedimientos centrales para el desarrollo de este trabajo. Se empieza exponiendo sobre neuroimagen, que refiere a las técnicas de medición y gestión de los datos experimentales de la actividad cerebral. En la sección de datos utilizados, se ponen consideraciones experimentales y técnicas para el uso de datos provenientes de resonancia magnética. En la tercera sección, ciencia de redes en el cerebro, se exponen los métodos para construir las redes cerebrales y acceder a su información topológica. En la cuarta sección sobre teoría de la información se presenta la definición de entropía y el sentido de utilizar un principio de maximización de la entropía. En la última sección se aborda el modelo generalizado de ising.

2.1. Neuroimagen

La neuroimagen se enmarca dentro del uso de metodologías cuantitativas y mayoritariamente asistidas computacionalmente, para el estudio y seguimiento de la estructura (anatomía) y función (fisiología) del sistema nervioso central. Es un campo interdisciplinario que se nutre constantemente de avances tecnológicos, metodológicos y teóricos-interpretativos para crecer y desarrollar herramientas de análisis y observación cada vez más sofisticadas [bandettini2009s](#). El campo, en última instancia, comprende un conjunto de técnicas cuyo objetivo es entender y caracterizar al cerebro como lo que es: un sistema complejo con una dimensión tanto espacial como temporal, desde su microescala hasta su macroescala ([Bandettini, 2009](#)).

De las técnicas más utilizadas en el panorama actual de la neuroimagen se tienen, por ejemplo, la electroencefalografía (EEG), la magnetoencefalografía (MEG) y la tomografía por emisión de positrones (PET), de las cuales se resaltan la imagen de resonancia magnética funcional (fMRI) y la imagen por resonancia magnética de difusión (dMRI). Este trabajo se acoge en estas últimas dos metodologías para la construcción de las redes funcionales y estructurales en el cerebro ([Bandettini, 2009](#)).

A continuación se profundiza en las características e información que capturan los métodos de imagen por resonancia magnética funcional y de difusión.

2.1.1. Imágenes por resonancia magnética

La técnica de imagen por resonancia magnética hace uso de la señal proveniente de los átomos de hidrógeno (1H) para la generación de imágenes. A grandes rasgos el procedimiento general para obtener estas imágenes es el de [Weishaupt et al. \(2006\)](#), ver figura **2-1**:

1. Se dispone el tejido en cuestión al interior de un campo magnético intenso; en el caso de los datos utilizados en este proyecto $|\vec{B}| = 3[T]$.
2. Se envía una onda electromagnética tal que su campo magnético es perpendicular al campo magnético inicial. Este pulso se ajusta para tener una frecuencia próxima a la frecuencia de Larmor de los núcleos de los átomos de hidrógeno; esto con el fin de resonar con los mismos, cambiando su estado de energía.
3. Una vez se deja de aplicar la onda electromagnética, los núcleos vuelven a su estado de mínima energía, emitiendo así ondas electromagnéticas que se miden y constituyen la señal de la resonancia magnética.

Esta técnica puede usarse para obtener información magnética de los tejidos con distinto detalle, de tal forma que nos permite adquirir información

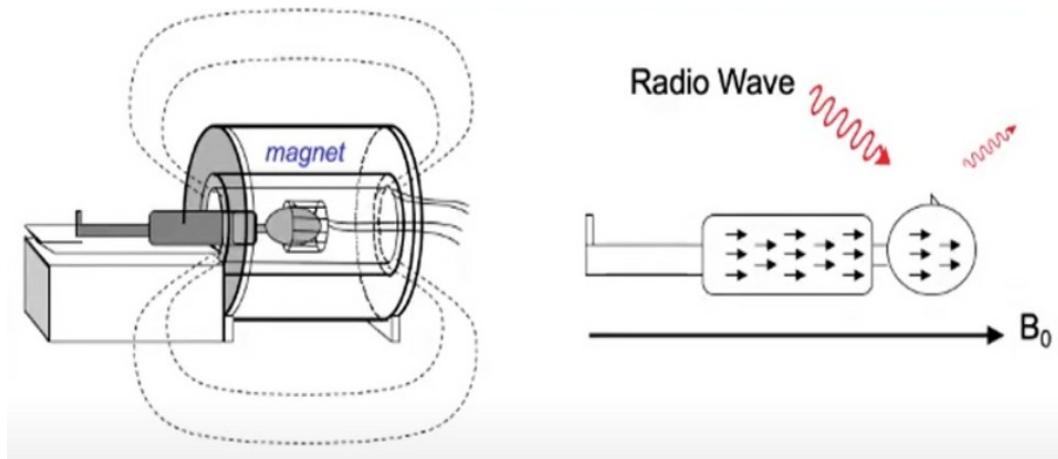


Figura 2-1: Ilustración de una resonancia magnética. Imagen extraída de <https://youtu.be/mBAIWAyNdz0>.

tanto estructural como funcional. La resonancia estructural busca excitar los núcleos de los átomos de hidrógeno, para así identificar a los tejidos. Por otro lado, la resonancia funcional se fundamenta en el cambio de las propiedades magnéticas de la hemoglobina según su nivel de oxigenación: cuando la hemoglobina se encuentra desoxigenada presenta propiedades magnéticas, en contraposición a cuando está oxigenada, cuando nos las presenta. De esta manera es posible ,por medio de la resonancia magnética, detectar las diferencias en la susceptibilidad magnética de la sangre al desoxigenarse como producto de la actividad neuronal. ([Weishaupt et al., 2006](#)).

La resonancia magnética, ya sea de difusión o funcional, produce una imagen, generalmente en 3D, del tejido u órgano que se caracteriza (e.g. el cerebro). Así, al igual que los píxeles son la unidad de área mínima en una imagen 2D, en las imágenes de resonancia magnética se tienen los *voxeles* como unidades básicas de volumen, acotando la resolución mínima a la que accedemos a la hora de adquirir información, ya sea de la difusión del agua o la desoxigenación de la sangre en el tejido a estudiar. Típicamente, el tamaño de los voxels para la resonancia magnética, según protocolos médicos, ronda por los 2mm^3 ([Emsell and Sunaert, 2016](#)).

Estas imágenes suelen representarse mediante matrices tridimensionales, tal que cada entrada represente un voxel en el espacio físico, donde se depositan

un conjunto de mediciones asociadas a la propiedades del tejido en esa región. Es así que, normalmente, estas matrices vienen ligadas con una transformación afín, para relacionar las entradas de la matriz con regiones cerebrales en el espacio real.

Imagen por resonancia magnética funcional

Las neuronas no contienen grandes reservas internas de glucosa u oxígeno, sin embargo, su actividad son altamente costosas metabólicamente; después de todo el cerebro gasta cerca del 20% del ATP del cuerpo. Así, cuando las neuronas se activan, se les ha de proveer energía por medio de capilares sanguíneos a través de un proceso denominado respuesta hemodinámica, caracterizado por un incremento en los niveles de oxígeno, así como un aumento en el flujo sanguíneo local (Lv et al., 2018).

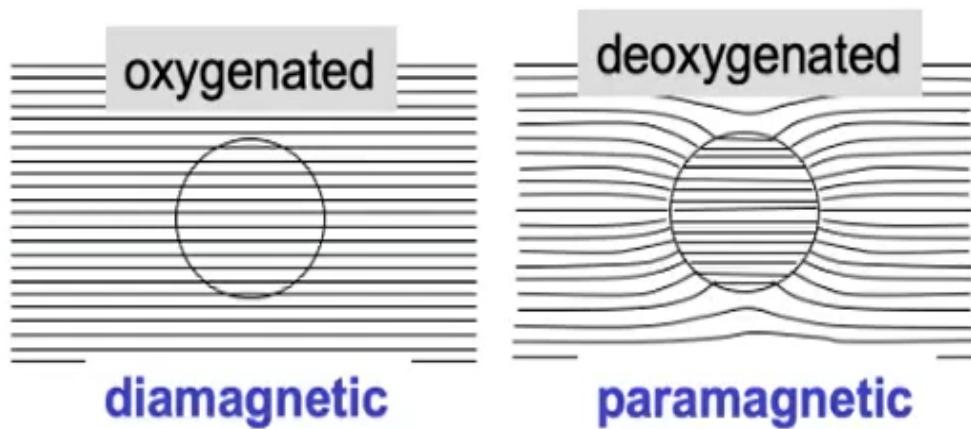


Figura 2-2: Ilustración de las diferencias en la magnetización entre la oxihemoglobina y desoxihemoglobina. Imagen extraída de <https://youtu.be/vzOP77bWOYA>.

El gasto de este oxígeno y la respuesta hemodinámica provocan un cambio relativo en los niveles de oxihemoglobina y desoxihemoglobina que puede ser

detectado por la resonancia magnética, debido a las diferencias en la susceptibilidad magnética de la sangre. Esta técnica de imagen se denomina imagen de contraste dependiente del nivel de oxígeno en sangre (señal BOLD) (Lv et al., 2018). El cambio en esta señal, aunque de naturaleza vascular, correlaciona fuertemente con la actividad neuronal, siendo así la base de las imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI), usadas generalmente para construir mapas de la actividad de regiones cerebrales ante estímulos y tareas (Lv et al., 2018). La señal captada por fMRI se relaciona, entonces, con una compleja interacción entre los flujos y volúmenes de sangre, el metabolismo y la activación de regiones cerebrales (Bandettini, 2009). Esta, es usada para monitorear temporalmente dentro de un voxel dado la actividad de poblaciones neuronales, y en esta medida, medir cómo dicha actividad se traduce en fluctuaciones en la señal BOLD, cuya resolución temporal depende del retraso (delay) de la respuesta hemodinámica del tejido (Lv et al., 2018).

Imagen por resonancia magnética de difusión

En el cerebro, sobretodo en la materia blanca, mayoritariamente compuesta por axones (i.e fibras nerviosas) recubiertos de mielina, se generan agrupaciones o tractos nerviosos que se solapan y entrecruzan, intermediando la comunicación entre regiones de materia gris, ya sean corticales o subcorticales.

Las moléculas de agua dentro y fuera de los axones sufren naturalmente del fenómeno de difusión, interrumpido por los tractos nerviosos que provocan una difusión anisótropa, ver figura 2-3. Esta difusión irregular de las moléculas de agua brinda información sobre la arquitectura de los tejidos. Se puede acceder a esta información mediante el uso de gradientes de difusión magnéticos, empleados para cuantificar la velocidad de difusión del agua en múltiples direcciones espaciales, generando para cada voxel un mapa de anisotropía fraccional¹, ver figura 2-4. Es así que una imagen de resonancia magnética pesada contiene información local (i.e. por voxel), sobre las tra-

¹Se necesitan mínimo de tres gradientes magnéticos independientes, para determinar la dirección principal de difusión del agua en un voxel (Bandettini, 2009). Normalmente,

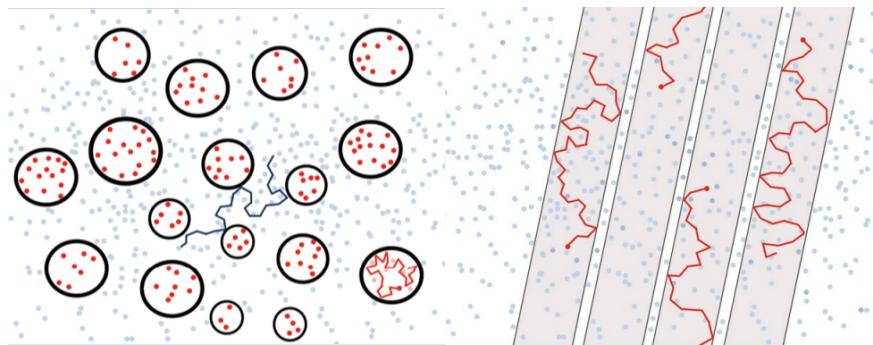


Figura 2-3: Difusión anisótropa en tejidos como la materia blanca, compuesta de tractos nerviosos. Tomado de (*Emsell and Sunaert, 2016*).

yectorias de los tractos nerviosos en el cerebro, y especialmente en la materia blanca ([Bandettini, 2009](#)).

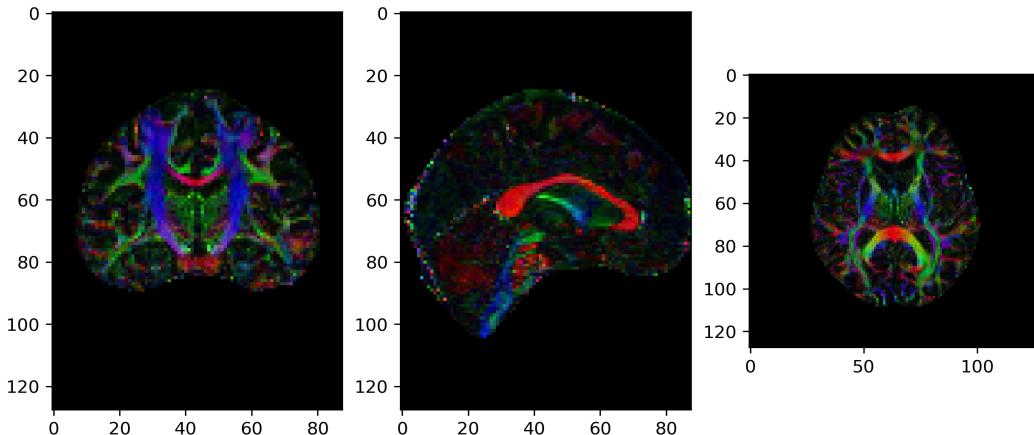


Figura 2-4: Mapa de anisotropía fraccional, que indica para cada voxel el eje principal de difusión de las moléculas de agua, tal que el rojo indica difusión izquierda-derecha, el verde anterior-posterior y el azul superior-inferior. Imagen extraída de <https://carpentries-incubator.github.io/SDC-BIDS-dMRI>.

buscando obtener información más detallada sobre la morfología de los tractos, que pueden llegar a cruzarse y solaparse dentro de un mismo voxel, se cuantifica la difusión en más de seis direcciones espaciales.

2.2. Datos utilizados

En esta sección se expone el origen de los datos utilizados en este trabajo, así como sus características generales y algunas consideraciones para su uso.

2.2.1. Proyecto Conectoma Humano

El proyecto conectoma humano (HCP) es un esfuerzo inter-institucional liderado por el King's College de London, el Imperial College de London y la universidad de Oxford con el fin de mapear la conectividad anatómica y funcional en el cerebro humano y estudiar su relación con la cognición, la conducta y la herencia genética. Este proyecto inicia con un ambicioso esfuerzo de 5 años para caracterizar al cerebro humano adulto joven (Van Essen et al., 2012) y luego, se extiende a la elaboración de mapeos de personas con condiciones neurodegenerativas y neuropsiquiátricas, como la enfermedad de Alzheimer en distintas fases, las lesiones en las áreas visuales, la ansiedad, la depresión, la demencia, la epilepsia, la psicosis temprana, entre otras. Para más información sobre los datos ofrecidos se puede acceder a los siguientes enlaces <https://www.humanconnectome.org/> y <https://wiki.humanconnectome.org/>.

En este trabajo, se busca estudiar la población de humanos adultos sanos y jóvenes, elegidos en términos de su desempeño, alto o bajo, en un conjunto de pruebas psicométricas. En la figura 2-5 se muestra un resumen de los datos ofrecidos por el HCP.

El HCP ofrece al menos cuatro tipos de información diferentes pero complementarios entre sí. Primero, ofrece información estructural por medio de sMRI y dMRI; segundo, ofrece información funcional por medio de fMRI y MEG; tercero, información conductual por medio de tareas cognitivas realizadas durante fMRI y MEG, y pruebas psicométricas de personalidad; y finalmente, genética por medio del genoma obtenido a partir de pruebas de sangre. De todos estos datos ofrecidos por el HCP para el estudio del adulto

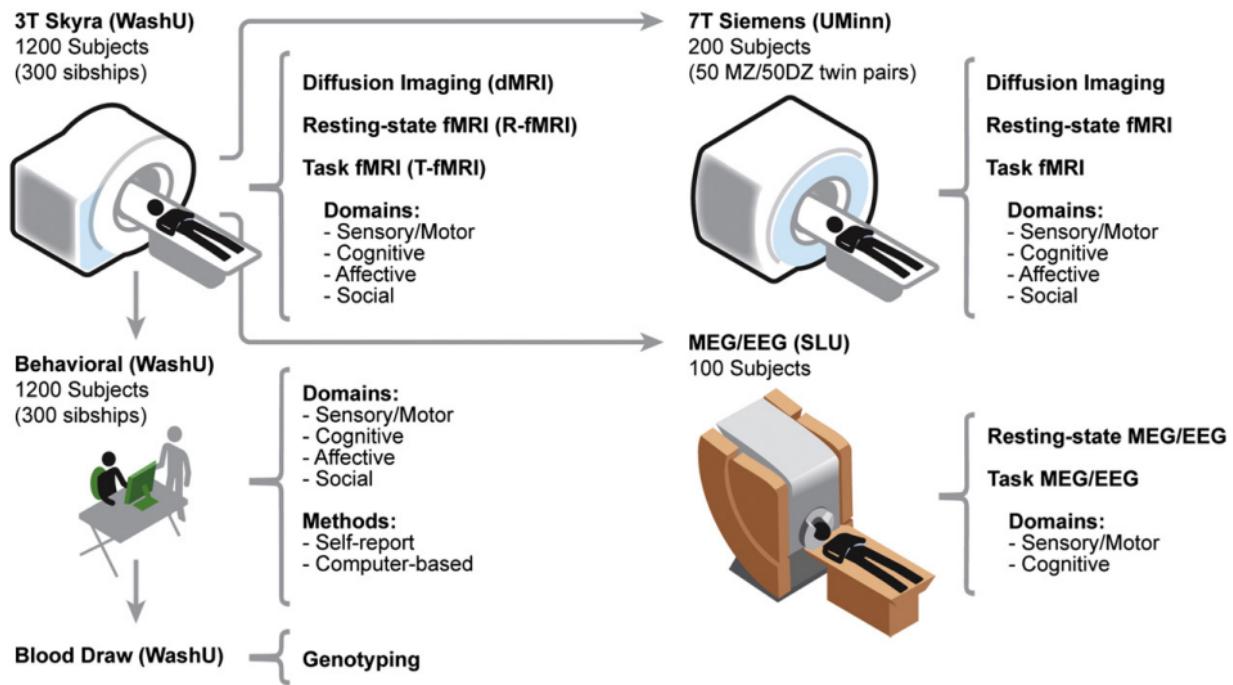


Figura 2-5: Resumen de los datos ofrecidos por el proyecto del conectoma humano para el adulto joven, extraído de ([Van Essen et al., 2012](#)). Se resalta la parte superior izquierda de la imagen en donde se mencionan las modalidades de resonancia magnética utilizadas y los dominios psicométricos evaluados.

joven, en este trabajo de grado solo se usarán algunos resultados de tareas cognitivas, pruebas de personalidad y algunos archivos provenientes de dMRI, fMRI y sMRI a 3T². El resumen de los archivos a utilizar, y su ubicación en la estructura de datos ofrecida por el HCP por medio del acceso desde Amazon Web Services se muestra en la figura 2-6.

Como se observa en la figura 2-6, se estudiaron 3 de las 7 tareas ofrecidas por el HCP. Los archivos necesarios para construir la conectividad estructural se encuentran en la carpeta T1W y los necesarios para construir la FC en la carpeta MNINonLinear. Aunque el HCP permite acceder a la información en crudo, directamente extraídos de la resonancia magnética, en este trabajo se utilizan datos que han pasado por un largo procedimiento de preproce-

²Aunque dentro del HCP también existen sujetos con datos de resonancia magnética a 7T, tal como se muestra en la figura 2-5

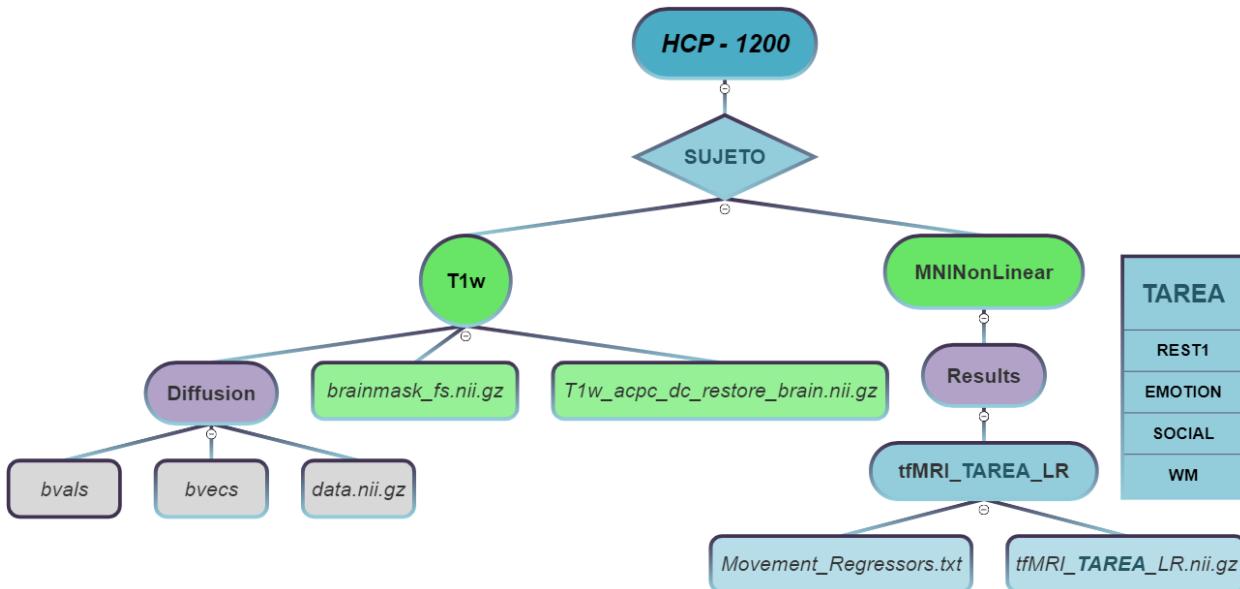


Figura 2-6: Resumen de los archivos utilizados provenientes de las resonancias y su ubicación en la estructura de datos del proyecto conectoma humano.

samiento que es fundamental para establecer la generalidad y confiabilidad de los resultados, y que también ofrecen de forma gratuita en el proyecto conectoma humano.

2.2.2. Preprocesamiento

Dado que la resonancia magnética se está haciendo a seres vivos, en este caso humanos, es natural que se muevan mientras se toman los datos. Este movimiento genera artificios en las señales que son indeseables y a su vez causa que las imágenes no estén alineadas entre ellas. Por estas razones y muchas más es importante hacer un procedimiento de preprocesamiento antes de empezar los análisis. Este preprocesamiento incluye la alineación de las imágenes tomadas en una misma sesión, la eliminación de los artificios causados por el movimiento, la eliminación de ruido en las mediciones, la construcción de un espacio de referencia para hacer comparaciones intersujeto, entre otros. Si bien aún no hay un acuerdo sobre cual es la mejor forma de realizar estos

procedimientos, en el proyecto conectoma humano se hizo un esfuerzo por establecer unos procedimientos de preprocesamiento mínimos, de tal forma que los datos usados en este trabajo se encuentran ya preprocesados tal como se describe en ([Glasser et al., 2013](#)).

2.2.3. Tareas experimentales cognitivas y pruebas de personalidad elegidas

De todos los datos ofrecidos por el HCP para caracterizar psicológicamente a los sujetos, en este trabajo se eligieron los resultados de los cinco grandes de la personalidad (Big-Five) ([Goldberg, 1990](#)), entendidos como 5 rasgos de personalidad resultado de análisis de reducción de dimensionalidad de los ítems utilizados en la prueba, los cuales se suponen relativamente ortogonales y permiten caracterizar la personalidad de las personas de acuerdo con los valores asociados a cada uno de los 5 rasgo y de acuerdo la combinación de dichos valores en un perfiles más globales de personalidad. Las tareas experimentales cognitivas elegidas fueron las tres que realizadas sincrónicamente con las resonancias funcionales elegidas; es decir las tareas denominadas: Memoria Operativa, Emoción y Social. Además, se tomaron los resultados de las pruebas de velocidad de procesamiento, de resistencia física y de cognición fluida.

Pruebas de personalidad, los cinco grandes de la personalidad

Las rasgos medibles por los cinco grandes de la personalidad son, de manera general, los siguientes ([Rocca et al., 2002](#)):

- Escrupulosidad: Se relaciona con el auto control y la disciplina autoimpuesta. Las personas con altos niveles de este rasgo se suelen describir como eficientes y organizadas.
- Neuroticismo: Tendencia a sentir emociones negativas, tales como ira,

ansiedad y depresión. Las personas con altos niveles de este rasgo se suelen describir como sensitivas y nerviosas.

- Extroversión: Refiere a la emoción positiva experimentada al interactuar con personas y en general con el mundo externo. Las personas con altos niveles de este rasgo se suelen describir como personas energéticas.
- Apertura a la experiencia: Denota una apreciación general por la diversidad de experiencias. Las personas con altos niveles de este rasgo se suelen describir como inventivas y curiosas.
- Amabilidad: Característica de personas que son descritas como consideradas, amables, amigables, generosas y confiables.

En la tabla **2-1** se muestran estos rasgos de personalidad y su nombre en los datos ofrecidos por el HCP.

Rasgos de Personalidad	Definición
Amabilidad	NEOFAC_A
Escrupulosidad	NEOFAC_C
Neuroticismo	NEOFAC_N
Extroversión	NEOFAC_E
Apertura Experiencia	NEOFAC_O

Cuadro **2-1**: Tests de personalidad extraídos del HCP.

Tareas experimentales

Para evaluar cognitivamente a los sujetos se usaron 6 medidas, 3 ofrecidas por el HCP y 3 construidas a partir de medidas ofrecidas por el HCP - en la tabla **2-2** se muestra en la columna **Prueba Psicométrica** el nombre

de la medida en este trabajo y a la derecha su traducción en términos de las medidas ofrecidas por el HCP. Las medidas consistentes en una fracción buscan tener en cuenta tanto la precisión como los tiempos de reacción, de tal forma que toman valores más altos cuando la precisión es alta y los tiempos de reacción media menores.

La tarea de memoria operativa consistió en recordar el orden en que se mostraban una serie de cartas, de tal forma que pudiera evaluarse el tiempo promedio (WM_Task_Median_RT) que le toma recordar a cada sujeto y, a su vez, la precisión (WM_task_ACC) con la que recuerda. La tarea de emoción consistió en identificar emociones en figuras a partir de su comportamiento y en rostros a partir de sus gestos. En esta tarea también es posible evaluar la precisión en el reconocimiento de la emoción (Emotion_task_ACC) y el tiempo medio de reconocimiento (Emotion_Task_Median_RT).

La tarea social se enfocó en el reconocimiento de situaciones sociales, de tal forma que se disponía a los sujetos frente a una pantalla donde veían vídeos de figuras que interactuaban de forma aleatoria o socialmente motivada y debían discernir qué tipo de interacción se daba, si aleatoria o socialmente motivada. De esta tarea se trajeron dos medidas: la precisión con la que detectaron correctamente situaciones de interacción social (Social_Task_TOM_Perc_TOM) y el tiempo de reacción medio en qué se demoraron en identificarlas (Social_Task_TOM_Median_RT_TOM).

Las tres medidas que no se tomaron sincrónicamente con la resonancia magnética fueron la de resistencia física, la de cognición fluida y la velocidad de procesamiento. La prueba de resistencia física consistió en cuantificar qué tanta distancia recorría una persona caminando rápidamente en dos minutos. La prueba de velocidad de procesamiento cuantificaba el tiempo que le tomaba a los sujetos distinguir entre imágenes y la medida de cognición fluida es un puntaje general que promedia los puntajes de los sujetos en varias pruebas; se la puede considerar una medida global de la fluidez de la cognición de la persona evaluada.

A continuación se describen cada uno de estas medidas ofrecidas por el pro-

yecto conectoma humano:

Medición	Definición
Resistencia Física	Endurance_AgeAdj
Cognición Fluida	CogFluidComp_AgeAdj
Velocidad de Procesamiento	ProcSpeed_AgeAdj
Memoria Operativa	$\frac{WM_Task_Acc}{WM_Task_Median_RT}$
Emoción	$\frac{Emotion_Task_Acc}{Emotion_Task_Median_RT}$
Social	$\frac{Social_Task_TOM_Perc_TOM}{Social_Task_TOM_Median_RT_TOM}$

Cuadro 2-2: Medidas de las tareas experimentales del HCP extraídas de los sujetos. Los puntajes de social, emoción y memoria operativa fueron los que se utilizaron para elegir las poblaciones por tarea.

2.3. Ciencia de redes en el cerebro

Para aplicar la ciencia de redes en algún sistema, es necesario realizar una identificación en el mismo respecto de cuáles elementos se considerarán como nodos y cómo se definirán las relaciones entre dichos nodos. Esto implica, necesariamente, tener acceso a una gran cantidad de información del sistema; en particular, a información sobre la identidad de sus elementos y las relaciones entre los mismos. Esta disponibilidad de datos solo fue posible hasta la llegada de las técnicas de neuroimagen ([Buzsaki, 2006](#)), las cuales nos han

permitido mapear el cerebro de forma no invasiva en múltiples escalas espaciales y temporales. Tal como se expone a continuación, en este trabajo las redes cerebrales se construyeron con base en los datos obtenidos con técnicas de Neuroimagen y ofrecidos por el HCP; más específicamente datos de sMRI, dMRI y fMRI.

En resumen, en esta sección se encuentra la teoría y descripción general de los métodos usados en este trabajo de grado para definir los nodos y enlaces de los modelos de grafo de la conectividad estructural y funcional, además de las herramientas usadas para estudiar su estructura de conectividad.

2.3.1. Construyendo las redes cerebrales

El cerebro presenta una organización funcional y estructural en múltiples escalas espacio-temporales: desde las conexiones (e.g sinapsis) entre neuronas y sus tasas de disparo, pasando por masas neuronales y los tractos nerviosos, hasta las redes funcionales que revelan la dinámica e interacción entre múltiples regiones corticales y subcorticales de todo el cerebro.

El uso de las redes en la neurociencia depende fundamentalmente de la capacidad de discretizar en nodos y enlaces el sistema, ya sea en una escala micro, meso o macroscópica. Así, una elección adecuada de los nodos, de acuerdo a criterios funcionales (e.g de especialización) y/o anatómicos (e.g cito-arquitectura), es fundamental para dar sentido desde la medicina y la biología, a los resultados dinámicos y los principios de organización que se puedan derivar de los datos.

Definiendo los nodos en una red cerebral: la parcelación

Como se mencionó anteriormente una parcelación consiste en una discretización del cerebro, generalmente de la materia gris, en regiones, desde células hasta masas neuronales, que pueden o no ser contiguas espacialmente y se

caracterizan por una serie parámetros y nombres, ya sea estructurales o funcionales, y que permiten definir las componentes básicas de la red (i.e. los nodos). En el caso de este trabajo se utilizó una parcelación estándar conocida como AAL³, la cual se obtuvo de la recopilación de parcelaciones hecha en (Lawrence et al., 2021). Esta parcelación separa el cerebro en 116 regiones y a nivel práctico es en esencia una máscara, es decir, una matriz de tres dimensiones, donde cada voxel asociado a una misma parcela se representa con el mismo nombre, como se observa en la figura 2-7. En este caso cada color representa una región cerebral o nodo.

Es importante, a su vez, tener en cuenta la independencia espacial de los nodos que se utilizan, pues la existencia de solapamientos entre las regiones pueden afectar la dinámica de interacción entre los nodos, resultando en conclusiones erróneas respecto a la conectividad funcional de los mismos.

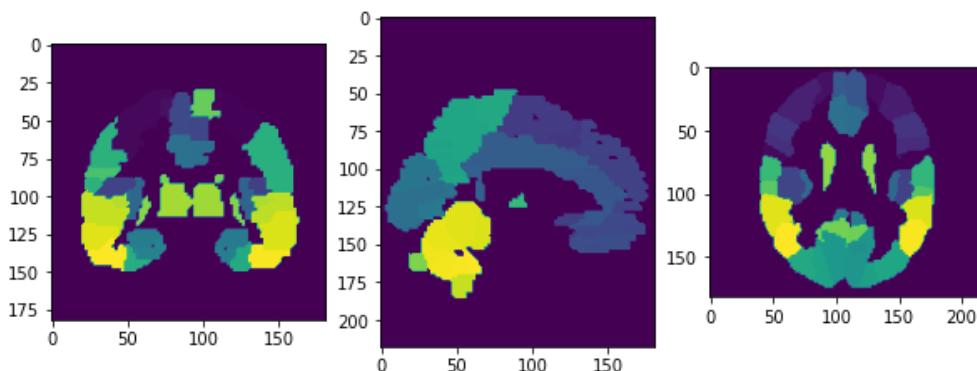


Figura 2-7: Ilustración de una posible parcelación para la materia gris en el cerebro.

Definiendo los enlaces en redes cerebrales estructurales: la tractografía

Así como los nodos tienen unas características ideales que todo sistema de parcelación debería cumplir, también los enlaces, parte que define la topología

³Anatomic Automatic Labeling

y los canales de comunicación entre las parcelas, tienen que satisfacer las siguientes propiedades para obtener una descripción confiable del sistema como una red, dentro de los límites que también impone su discretización para aplicar la teoría de grafos ([Fornito et al., 2013](#)):

1. **Dirigida:** Cada enlace representa una conexión anatómica que emana de una región y llega a otra, además de dictar la influencia causal de la fuente al recipiente.
2. **Pesada:** Las conexiones entre regiones varían de acuerdo a la fortaleza de sus vínculos e interacciones.
3. **Heterogénea:** Las regiones cuentan con diferentes tipos de conexiones (e.g excitativa, inhibitoria, moduladora) con otras partes del cerebro.

Actualmente, si bien existen metodologías para analizar directamente las características de los canales de comunicación entre masas cerebrales, ya sea por medio de análisis biológicos con marcaje de los tejidos involucrados, o por medio de la generación de perturbaciones localizadas *in-vivo* ([Sporns, 2010](#)), la metodología predominante en el mapeo de la conectividad estructural, sobretodo en humanos, viene del uso de la resonancia magnética (MR) con las imágenes por difusión pesada (DWI) para estimar los tractos o fibras nerviosas que conectan parcelas en el cerebro.

Los algoritmos de tractografía hacen uso de la información local de la difusión del agua (figura [2-8](#)) almacenada en los voxels de las imágenes dMRI, que, como se mencionó, se relacionan con la morfología de las fibras nerviosas, para estimar y reconstruir trayectorias dentro de la materia blanca. Una vez elegido un esquema de parcelación para las regiones corticales y subcorticales que se buscan analizar, pueden usarse estas trayectorias como caminos para mapear las conexiones directas entre masas neuronales de materia gris. La tractografía es fundamental a la hora de definir la topología de las redes en el cerebro y los criterios usados para trazar los tractos y luego formar los enlaces entre los nodos serán limitantes a la hora de capturar de manera realista la dinámica e interacción de las regiones cerebrales ([Fornito et al., 2013](#)).

Se reconocen tres dimensiones para los algoritmos de tractografía: **(1)** deterministas o probabilísticos, **(2)** localmente voraces, u óptimos globalmente y **(3)** basados o no en difusión multidireccional; sus características pueden observarse en la figura [1-2](#).

Respecto a la utilidad de estas metodologías, los algoritmos de tractografía globalmente optimizados se han reconocido como mejores para lidar y reconstruir trayectorias con voxels afectados por el ruido o que correspondan a regiones donde múltiples fibras se cruzan, algo que en el caso de un algoritmo localmente voraz afectaría la dirección de la trayectoria o detendría el proceso de rastreo de las fibras ([Zalesky and Fornito, 2009](#)).

Los algoritmos probabilísticos y multidireccionales definen funciones de distribución angular para la difusión del agua que permiten lidar con múltiples solapes y cruces de otras fibras en la reconstrucción de un trago nervioso ([Fornito et al., 2013](#)). Puede observarse en la figura [2-8](#), como los algoritmos multidireccionales en un modelo de elipsoides reconocen trayectorias que de otra forma serían obviadas por métodos que solo se enfoquen en la dirección principal de difusión del agua.

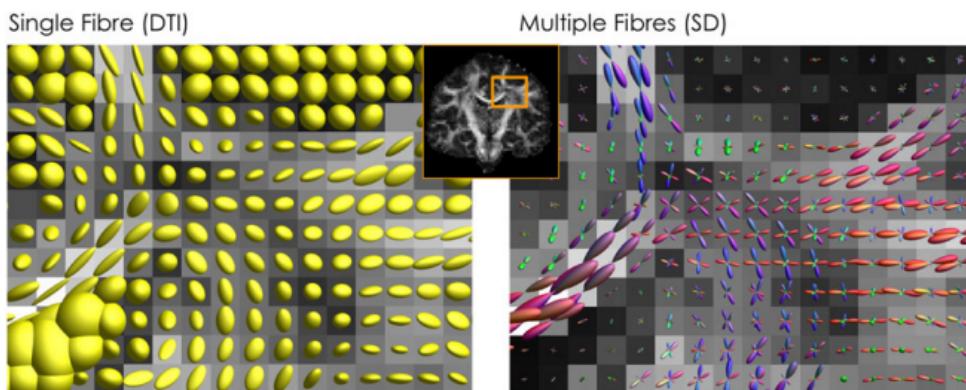


Figura [2-8](#): Modelos de elipsoides para representar la señal de difusión en cada voxel, considerando solo una dirección o cruces entre múltiples fibras. Tomado de ([Dell'Acqua and Tournier, 2019](#)) *Figure 1*.

Una vez las trayectorias de los tractos nerviosos reconocidas por el algoritmo han sido calculadas, corresponde transformar esta pléthora de fibras en un único enlace con peso que conecta los nodos de la parcelación. Una de las formas más utilizadas consiste en inferir el peso del enlace a través del conteo de las fibras que unen directamente dos regiones de interés, dejando de lado en el proceso características propias de cada tracto, como su recorrido espacial y longitud (Fornito et al., 2013).

Finalmente, si bien con metodologías de cuenta de tractos nerviosos o con métodos multi-modales de imagen se pueden calcular pesos para los links en las redes cerebrales, actualmente no existen algoritmos de tractografía que permitan inferir de medidas de DWI conexiones direccionales entre regiones cerebrales, o que permita diferenciar fibras excitativas de aquellas inhibitorias, cumpliendo así, solo una de las tres características ideales de los enlaces estructurales para una descripción satisfactoria de la red de conectividad estructural.

Definiendo los enlaces en redes cerebrales: correlaciones

La conectividad funcional en el cerebro es comúnmente construida a partir de alguna medida de correlación, que nos brinde información acerca de qué partes trabajan juntas cuando se mide la actividad cerebral, o cuáles partes están relacionadas con la inhibición en el funcionamiento de otras. En este trabajo se usará la medida de correlación de Pearson (Fornito et al., 2013). El coeficiente de Pearson es una medida lineal de correlación entre dos conjuntos de datos. Para el caso en que los dos conjuntos de datos se tomen como dos poblaciones, la forma del coeficiente de Pearson ρ depende de la covarianza⁴ y la desviación estándar⁵ de unas presuntas variables aleatorias X y Y , entonces ρ adopta la siguiente forma: (Benesty et al., 2009)

⁴valor indicativo del grado de variación conjunta de dos variables respecto a sus medias

⁵medida utilizada con el fin de cuantificar la dispersión de un conjunto de datos numéricos

$$\rho_{X,Y} = \frac{Cov(X, Y)}{\sqrt{Var(X)}\sqrt{Var(Y)}}, \quad (2-1)$$

que para el caso en cual el coeficiente de Pearson es aplicado a una muestra, es decir, un conjunto de n pares de datos $[(X_j, Y_j)]_{j=0}^n$, se le denomina correlación muestral y toma la siguiente forma dependiente de este conjunto de datos y de la media originada por cada variable aleatoria:

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}}. \quad (2-2)$$

El valor del coeficiente de Pearson varía tomando valores de forma continua entre el intervalo $r = [-1, 1]$; según sea el valor del coeficiente de Pearson se puede inferir qué tan relacionadas están las variables. Por ejemplo, si encontramos que $r = 1$ podremos decir que existe una correlación positiva ya que el valor es mayor a cero, de esta forma, dicho valor indica una dependencia total entre las dos variables denominada relación directa: cuando una de ellas aumenta, la otra también lo hace en la misma proporción; para este caso la proporción es constante. Para el caso en el que $r = -1$ podremos decir que existe una correlación negativa ya que este valor es menor a cero, aquí se dice que existe una correlación negativa perfecta que cuando una de las variables aumenta la otra disminuye en la misma proporción y siempre al mismo cambio. Por ultimo si encontramos que para una muestra de datos $r = 0$ podremos afirmar que no existe una relación lineal para ese conjunto de datos. Aún así, esto no es condición suficiente para decir que ambos conjuntos de datos son independientes entre sí, pues aún no se ha descartado la posibilidad de que exista una relación no lineal entre ambas variables ([Benesty et al., 2009](#)).

Para calcular estas correlaciones en el cerebro, es necesario reducir la dimensionalidad de los datos; obtener las correlaciones en la señal BOLD para todas

las parejas de voxels es demasiado costoso computacionalmente. Para reducir la dimensionalidad del sistema se usan las parcelaciones^{2.3.1}, las cuales permiten agrupar conjuntos de voxels y etiquetarlos como una misma región/nodo cerebral como se muestra en [2-7](#). De esta forma se promedian las señales BOLD de cada voxel al interior de una parcela, suavizándose de esta manera la señal. Los enlaces en la conectividad funcional que conectan las diferentes parcelas son típicamente de carácter escalar y continuo, y además cuantifican las posibles covarianzas positivas y negativas de la actividad en las regiones de interés. ([Fornito et al., 2013](#))

Lo que se obtiene tras un mapeo de todos los nodos (regiones de interés en el cerebro) junto a sus enlaces que representan correlaciones, es una matriz de conectividad estática y no dirigida. Previamente al análisis de los grafos, a esta matriz se le suele aplicar un umbral (threshold), definido como el valor mínimo que debe tomar una correlación entre dos nodos para que el enlace que los une permanezca siendo parte de la red; esto con el fin de eliminar el ruido producido por asociaciones esporádicas y resaltar las características topológicas clave ([Fornito et al., 2013](#)).

2.3.2. Accediendo a la topología de la red

Para estudiar la estructura de conectividad de una red por lo general se toman dos enfoques, uno que se centra en las características globales de la red y otro en las características nodales, es decir, aquellas de los nodos individuales.

Medidas nodelas

Para caracterizar las propiedades de conectividad de los nodos se eligieron cuatro medidas: la entropía nodal normalizada, la fuerza o energía, la centralidad de cercanía y la centralidad de intermediación. Las primeras dos buscan caracterizar la intensidad de la conectividad local del nodo y la diversidad de la distribución de esta intensidad, mientras las dos últimas caracterizan la

centralidad del nodo respecto a la red como un todo.

Fuerza o energía nodal

Se define como la suma de la fuerza de los vínculos de un nodo, por lo que puede calcularse a partir de la matriz de adyacencia de la siguiente forma:

$$E_i = \sum_j A_{ij} \quad (2-3)$$

Entropía nodal normalizada

Al modelar el cerebro como red compleja buscamos que los enlaces que definimos sean dientes de la estructura de comunicación del sistema. Por esto es importante no solo tener en cuenta cual es la intensidad de los enlaces de una región con el resto de regiones, sino como se distribuye esta intensidad de los enlaces. Con la entropía buscamos caracterizar la equidad de esta distribución de fuerza de un nodo entre sus vecinos.

Considere que la ocurrencia de comunicación entre dos nodos es proporcional a la intensidad del vínculo entre ellos, de esta forma es posible construir una distribución de probabilidad de la ocurrencia de comunicación de un nodo con sus vecinos, tal como se muestra a continuación:

$$P_i(j) = \frac{A_{ij}}{\sum_j A_{ij}} \quad (2-4)$$

Donde el índice i denota el nodo por el que nos preguntamos su ocurrencia de comunicación con sus vecinos, j el nodo vecino y A_{ij} la matriz de adyacencia.

La entropía nodal del nodo i por lo tanto la definimos como la entropía de Shannon 2-10 de la distribución de probabilidad de comunicación del nodo i

[2-4](#) y la entropía nodal normalizada como esta entropía nodal dividida entre su valor máximo. ⁶

Nota: Las siguientes dos medidas serán calculadas haciendo uso del software Networkx.

Centralidad de cercanía

La distancia en un grafo se define como la suma de los pesos de los vínculos que conforman un camino topológico dado. Una geodésica corresponde al camino de menor distancia entre dos nodos.

La centralidad de cercanía se define como el reciproco del promedio de las distancias geodésicas entre un nodo dado y el resto de la red ([Freeman, 1979](#)):

$$C_i = \frac{n - 1}{\sum_{v=1}^{n-1} d(v, u)} \quad (2-5)$$

Donde C_i denota la centralidad de cercanía, n el número de nodos y $d(v, u)$ la distancia geodésica entre los nodos v y u .

Está medida cuantifica qué tan fácil es desde un nodo dado enviar un mensaje hacia cualquier otro nodo de la red, por lo tanto se puede considerar como una medida de su influencia.

Intermediación

La intermediación o intermediación geodésica cuantifica otro aspecto de la centralidad de un nodo en una red; en este caso qué tanto intermedia un nodo dado la comunicación entre cualesquiera dos nodos, de esta forma se define la intermediación geodésica como ([Brandes, 2001](#)):

⁶El valor de entropía máximo se da cuando un nodo distribuye su energía de forma equitativa entre su grado (sus vecinos)

$$b_i = \sum_{v,u} \frac{\sigma(v, u|i)}{\sigma(v, u)} \quad (2-6)$$

Donde b_i denota la intermediación geodésica del nodo i, u y v representan cualesquiera dos nodos y $\sigma(v, u|i)$ la cantidad de geodésicas entre u y v que pasan por el nodo i. En resumen esta medida cuantifica la fracción de geodésicas de toda la red que son intermediadas por el nodo i.

Medidas globales

Tres de las medidas globales tomadas consisten en promedios de las medidas locales. De esta forma tenemos la centralidad de cercanía promedio, la energía promedio, la intermediación promedio y por otra parte se consideraron otras dos medidas, la clusterización promedio y el coeficiente de pequeño mundo.

Clusterización promedio

La clusterización promedio utilizada es el promedio de la clusterización nodal para grafos pesados definida en ([Saramäki et al., 2007](#)) e implementada en Networkx:

$$C_i = \frac{1}{k_i(k_i - 1)} \sum_{j,k} \frac{1}{\langle w_i \rangle} \frac{w_{ij} + w_{ik}}{2} a_{ij} a_{jk} a_{ik}, \quad (2-7)$$

donde C_i corresponde a la clusterización del i-ésimo nodo, k_i al grado del nodo i-ésimo, a_{ij} las componentes de la matriz de adyacencia y $\langle w_i \rangle$ el peso promedio de los vínculos del nodo i.

Coeficiente de pequeño mundo

La medida de pequeño mundo se calcula como la razón entre la distancia geodésica promedio entre cualesquiera dos nodos de la red $L(g)$ y la clusterización promedio $C(g)$:

$$\sigma = \frac{C(g)}{L(g)} \quad (2-8)$$

Este coeficiente se ha relacionado con la cuantificación del balance entre integración y segregación en la red.

Comparación entre grafos

En el estudio de la relación estructura-función será necesario comparar el parecido entre las redes estructurales y las redes funcionales; para este fin se decidió utilizar la distancia euclídea. La idea es la siguiente: cualquier matriz de tamaño $n \times n$ se puede expresar como un vector en un espacio de dimensión $n \times n$ y en ese espacio es posible calcular la distancia euclídea entre dos vectores (matrices), de tal forma que esta distancia va a ser menor cuando las componentes de las matrices sean más parecidas y será mayor cuando las componentes sean más distintas.

La distancia euclídea se define como:

$$Dist(A, B) = \sqrt{(a_1 - b_1)^2 + (a_2 - b_2)^2 + (a_m - b_m)^2 + \dots + (a_{n \times n} - b_{n \times n})^2} \quad (2-9)$$

Donde A y B denotan matrices de dimensión $n \times n$ y a_m, b_m las componentes enésimas de las matrices A y B respectivamente.

2.4. Teoría de la información

Los conceptos de teoría de la información expuestos a continuación aparecen en partes muy distintas del proyecto. La entropía de Shannon es usada para definir la entropía nodal y también nos permite cuantificar la diversidad de estados de activación cerebrales simulados con el modelo mecánico estadístico. El principio de máxima entropía será la herramienta que usaremos para inferir la distribución de estados de activación de la red cerebral en el modelo mecánico estadístico.

2.4.1. Entropía de Shannon

La entropía de Shannon fue propuesta por Claude Shannon ([Shannon, 1948](#)) con el fin de cuantificar la información potencial que puede ser transmitida usando a un sistema físico como canal. La idea central de la propuesta de Shannon es cuantificar la cantidad de preguntas que es necesario hacer en promedio para identificar el estado particular en el que se encuentra el sistema/canal. Puede probarse que la esta entropía de Shannon es la única cantidad positiva, que incrementa con la incertidumbre y que es aditiva para fuentes independientes de incertidumbre ([Harte, 2011](#))

$$\mathbf{H}(p_1, p_2, \dots, p_n) = -K \sum_i p_i \ln(p_i) \quad (2-10)$$

Donde H denota la entropía, p_i las probabilidades de la distribución a la cual se le quiere calcular la entropía y K una constante que nos define las unidades de la entropía.

2.4.2. Principio de máxima entropía

La teoría de la información nos provee de un formalismo para construir distribuciones de probabilidad en presencia de un conocimiento parcial del sistema. Esto nos lleva a un tipo de inferencia estadística que es conocida como estimado de máxima entropía ([Jaynes, 1957](#)). La base de este método de inferencia estadística recae en dos objetos matemáticos, la entropía de Shannon que nos dará el criterio de inferencia y el método de los multiplicadores de Lagrange, el cual se utiliza para resolver problemas de optimización.

La metodología a seguir para aplicar este principio de inferencia estadística será delineada a continuación:

1. Se elige de qué propiedad o propiedades nos importa su distribución, estableciendo así la cantidad a la cual se le buscará construir una distribución de máxima entropía.
2. Se establecen las ligaduras que se impondrán. Estas ligaduras son extraídas de los datos a los cuales se les quiera inferir la distribución de probabilidad. Un ejemplo común de ligadura es el valor esperado de X cantidad, como en la energía en un sistema termodinámico o el grado en un grafo.
3. Se utiliza el método de los multiplicadores de Lagrange para hallar la distribución de probabilidad que satisfaga las ligaduras junto a las condiciones de maximizar la entropía de Shannon y de normalizar la distribución.

La efectividad de la inferencia de este método recae en la interpretación de la entropía de Shannon, de tal forma que buscar la distribución que haga máxima esta entropía es equivalente a buscar la distribución más uniforme que cumpla las ligaduras, en otras palabras buscar la distribución que minimice las suposiciones sobre los datos ([Harte, 2011](#)).

2.5. Mecánica estadística de estados discretos sobre una red

Cuando modelamos un sistema complejo y en general un sistema físico, estamos interesados por la dinámica, es decir, el comportamiento del sistema a través del tiempo. Sin embargo, en los sistemas complejos esta puede ser demasiado complicada, por lo que es útil explorar la posibilidad de, mediante un abordaje mecánico estadístico, obtener información de los promedios del sistema sin necesidad de resolver las ecuaciones diferenciales dinámicas del mismo.

Una de las formas de abordar este problema consiste en modelar el sistema complejo como una red compuesta por agentes que interactúan entre si, asumiendo que los nodos/agentes solo pueden adquirir dos estados $+1$ y -1 , y que la interacción es lineal, además de que solo es con los primeros vecinos. Hasta acá el modelo solo nos describe un comportamiento determinista, además, no tiene en cuenta la influencia que pueden tener factores externos en el estado de los nodos individuales, más allá a la interacción con los vecinos. Para solventar estas cuestiones e incluirlas en el modelo puede introducirse un factor estocástico, que modifica el estado de cada nodo con cierta probabilidad; este factor puede modelarse en forma de ruido térmico, lo que nos lleva a modelos del mismo tipo que el planteado en física estadística como Modelo de Ising.

2.5.1. Modelo de Ising generalizado

En analogía con un sistema de partículas inmersas en un campo magnético, se puede establecer un Hamiltoniano que de cuenta de la interacción entre espinas/nodos, de tal forma que su interacción este determinada por los enlaces de una red, asociados a una matriz de adyacencia de algún sistema complejo dado. En el caso particular de este trabajo, consideraremos que nos interesa estudiar la interacción entre diferentes regiones del cerebro y de la resistencia

que ofrece cada una para ser activada (Senden et al., 2014). El Hamiltoniano que se usará para este caso será el siguiente:

$$H = \frac{1}{2}\Theta \sum_i S_i - \frac{1}{2}W \sum_{i,j} C_{i,j} S_i S_j, \quad (2-11)$$

donde los valores de S_i y S_j indican si una región está o no activada, tomando los valores de 1 si lo está y -1 si no; Θ indica el umbral de energía necesaria para que una región cambie su estado; W es un parámetro de escala para la matriz de adyacencia, y $A_{i,j}$ es la matriz de adyacencia donde sus entradas denotan los enlaces estructurales entre regiones obtenidos a través del procedimiento de tractografía (Senden et al., 2014).

Este Hamiltoniano nos define un landscape energético ⁷ dada una conectividad estructural y unos valores particulares de Θ y W , pero es necesario hacer un procedimiento extra para convertir este landscape energético en un landscape de ocurrencia de estados.

Para asociar una probabilidad de ocurrencia de estado a cada energía definida por el Hamiltoniano, se utilizará al igual que en física estadística y entendiéndose en el sentido de la teoría de la información 2.4.2, el principio de máxima entropía.

De esta forma se establece que la probabilidad de que el sistema se encuentre en un estado i concreto está dado por (Deco et al., 2012):

$$P_i = \frac{e^{-H_i/T}}{Z}, \quad (2-12)$$

con

⁷Es decir una asociación entre cada estado del sistema definido por los valores de espín de cada nodo y la energía definida por el hamiltoniano

$$Z = \sum_i e^{-H_i/T}, \quad (2-13)$$

donde Z es la función de partición del sistema y T se define como la *temperatura del sistema*, parámetro que modulará la aleatoriedad de la ocurrencia de los estados.

El Método de Monte Carlo

Cuando se quiere muestrear una distribución de alta dimensionalidad no es posible usar los métodos convencionales que implican procedimientos analíticos; en estos casos es conveniente usar métodos de Monte Carlo.

Los métodos de Monte Carlo son ampliamente utilizados para el estudio de sistemas estadísticos, al simplificar el desarrollo y la dinámica de un sistema por medio de la discretización y evaluación algorítmica de un estado inicial. Debido a la naturaleza estocástica de varios problemas, entre los cuales se resalta el modelo de Ising ([Ising, 1925](#)), resulta extremadamente difícil caracterizar cada una de las configuraciones del sistema, razón por la cual es de gran ventaja evaluar la evolución de un sistema por medio de ligeros cambios dictados por una distribución de probabilidad, muestreando así estas configuraciones. Es por esto que se busca implementar este método como base para el estudio de propiedades termodinámicas⁸ producto de la interacción entre varios agentes/nodos.

El funcionamiento básico del método de Monte Carlo consiste en tener un sistema ordenado bajo una configuración C_i sobre el cual se propone un pequeño cambio para obtener una configuración de prueba C'_i . El siguiente paso es decidir si esta configuración es aceptada ($C_{i+1} = C'_i$) o rechazada ($C_{i+1} = C_i$). La evolución del sistema a través de este conjunto de configuraciones ($C_0 \rightarrow C_1 \rightarrow \dots \rightarrow C_n$) se conoce como una cadena o proceso de

⁸Es decir propiedades macroscópicas o promediadas, en el caso de este trabajo la correlación de la actividad cerebral simulada

Markov.

La base para este tipo de procesos se encuentra en dos principios y la **ecuación maestra** de la mecánica estadística ([Pathria, 1972](#)):

$$\frac{dP_i}{dt} = \sum_{i \neq j} (P_j W_{ji} - P_i W_{ij}), \quad (2-14)$$

donde P_i, P_j son las probabilidades de encontrar el sistema en un estado i o j respectivamente, y $W_{ij}(W_{ji})$ es la tasa de transición del $i(j)$ al estado $j(i)$. Junto con esto se requiere el *principio de ergodicidad*, el cual dicta que dada una configuración C_0 , cualquier otra configuración posible C_m ⁹ debe ser alcanzada a través de un número finito de iteraciones. El segundo principio se conoce como el *principio de balance detallado* donde, para todas tres configuraciones i, j, k la probabilidad de transición entre estos estados viene dada por:

$$P_{ij}P_{jk}P_{ki} = P_{ik}P_{kj}P_{ji} \quad (2-15)$$

Esta condición permite cadenas de Markov reversibles lo cual hace posible que estos procesos no se queden atrapados en un subconjunto de todas las configuraciones posibles ([Newman and Barkema, 1999](#)).

Teniendo en cuenta que la probabilidad de ocurrencia de estados fue inferida por medio del principio de máxima entropía, entonces la probabilidad de obtener una de estas configuraciones obedece a la siguiente forma funcional:

$$P_i = \frac{e^{-\beta E_i}}{Z}, \quad (2-16)$$

siendo E_i la energía del sistema y β el factor de Boltzmann ($\beta = k_B T$). Por

⁹Hasta donde lo permita la teoría misma.

esto mismo, se hace de gran necesidad dar una interpretación razonable y consistente al modelo de estudio haciendo énfasis en la temperatura como variable principal para describir la actividad global en el cerebro ([Das et al., 2014](#)). En el caso de Z , la función de partición del sistema se necesita calcular debido a la formulación secuencial del algoritmo, donde se trabaja con probabilidades sujetas a la transición de una configuración anterior como:

$$\frac{P_i}{P_j} = e^{-\beta(E_i - E_j)} \quad (2-17)$$

2.5.2. Algoritmo de metropolis

El método de Monte Carlo, como tal, hace referencia a un amplio número algoritmos basados en la aplicación de distribuciones de probabilidad sobre una configuración aleatoria. Específicamente, en este estudio se trabaja con algoritmos locales, donde se realiza un pequeño cambio aleatorio sobre la i -ésima configuración a medida que se itera. Adicionalmente se propone una probabilidad simétrica de transición ($P_{ij} = P_{ji}$ para dos configuraciones i, j). Aun así, este concepto sigue siendo bastante general, y la función que describe la probabilidad de transición entre estados es aquella que condiciona al sistema bajo una dinámica específica. En el modelo de Ising se utiliza usualmente la conocida *dinámica de Glauber* ([Glauber, 1963](#)), donde la probabilidad de transición viene dada por:

$$P_{g,ij} \equiv P_g(i \rightarrow j) = \frac{e^{\beta(E_B - E_a)}}{1 + e^{\beta(E_B - E_a)}} \quad (2-18)$$

El algoritmo de Metrópolis consiste en el mismo procedimiento descrito por la dinámica de Glauber pero en este caso la distribución de probabilidad que sigue el sistema para transicionar entre configuraciones es ([Walter and Barkema, 2015](#)):

$$P_m(i \rightarrow j) = e^{\beta(E_B - E_a)} \quad (2-19)$$

Para ambos casos la secuencia de pasos es la siguiente:

1. Inicializar el sistema de elementos con alguna configuración aleatoria.
2. Seleccionar aleatoriamente un elemento y calcular la energía requerida para modificar su valor de espín adicional, teniendo en cuenta sus vecinos cercanos¹⁰.
3. Si la energía requerida es menor a cero, se cambia de estado el espín.
4. Si el paso anterior no ocurre se toma un valor aleatorio y se compara con las expresiones en (2-18) o (2-19), según sea el caso, para simular el efecto de la temperatura en el sistema.
5. Repetir los anteriores pasos n veces para poder observar como evoluciona el sistema.

Generalmente, se observa que el algoritmo de Metrópolis evoluciona más rápidamente para bajos valores de temperatura en comparación con el modelo de Glauber. En nuestro caso, dado que la probabilidad de que el sistema se encuentre en un estado concreto cumple que

$$P_i \propto e^{H_i/T}, \quad (2-20)$$

entonces el método seleccionado en el desarrollo de la estimación de las probabilidades de cada estado será el de Metrópolis-Hastings.

¹⁰En el caso de querer introducir efectos adicionales, como la interacción con vecinos de las esquinas, para un modelo de Ising en 2D, este valor de interacción se debe ponderar según la distancia al elemento en cuestión.

La justificación del uso de estos métodos estimativos en la determinación de la entropía de los atractores en la conectividad de las redes neuronales, se debe a que, para determinar analíticamente el valor de la entropía, se requiere de la evaluación de la totalidad de los estados del sistema, para lo cual es necesario una robusta capacidad de computo. Esto último debido a que el número de estados posibles en los cuales se puede encontrar la red es del orden de 2^N donde N indica el número de nodos de la red. Sin embargo, se puede llevar a cabo la estimación de la entropía de los estados atractores a través del algoritmo Metropolis-Hastings con menores requerimientos computacionales. ([Senden et al., 2014](#))

Su aplicación conlleva seleccionar aleatoriamente una configuración particular del sistema, con una energía dada E^o , y posteriormente realizar una variación estocástica de un nodo del sistema y cambiar su estado. Este nuevo estado tendrá entonces una energía E^t , que será comparada con la energía del estado E^o . Esta comparación nos dará un criterio para aceptar o no la transición en términos de su probabilidad. El criterio usado en este caso, compara las probabilidades en términos de las energías de los dos estados y estará dado por la razón:

$$P = e^{-\delta H/T}, \quad (2-21)$$

donde δH es la diferencia entre un nuevo estado y el de origen ([Senden et al., 2014](#)). Bajo este criterio el cambio de un estado a otro se da si $P > 1$, y en caso contrario se compara con un número aleatorio para determinar si se acepta o no el nuevo estado del sistema. En caso de que no se acepte a través del criterio el cambio del sistema, se evalúa nuevamente un cambio estocástico en otro nodo a partir de la configuración con energía E_i , de modo que se puede evaluar un punto diferente en el espacio de distribución y así poder definir cuales son los estados atractores en la red cerebral.

3 Construcción de las redes cerebrales

En este capítulo se presentan los resultados de la primera parte del trabajo realizado, correspondiente a la construcción del modelo de grafo de la conectividad estructural, de la conectividad funcional y del modelo mecánico estadístico que nos permite simular la conectividad funcional a partir de la estructural.

3.1. Un estudio de casos

En este trabajo se decidió realizar un estudio de casos, es decir un estudio donde en vez de buscar validar afirmaciones de patrones generales en las poblaciones de humanos, se compararan casos particulares con características específicas. Aquí se eligieron sujetos de acuerdo con su desempeño en tareas experimentales que buscaban cuantificar habilidades relacionadas con la interacción social, interacción emocional y memoria de trabajo.

3.1.1. Sujetos elegidos

Para elegir los sujetos se siguió el siguiente procedimiento:

- Se tomó la información de las tareas experimentales elegidas para este estudio de los 1200 sujetos sanos jóvenes (22-36 años) ofrecidos por el HCP, excluyendo tanto a los sujetos que no tenían un esquema completo

de mediciones con resonancia magnética (dMRI, fMRI y sMRI), así como a sujetos reportados que presentaron problemas o errores en las mediciones.

- Se eligieron tres tareas de la que se tuvieran resultados de desempeño cognitivo y medidas con resonancia magnética. En este caso las tareas seleccionadas fueron: Social, Emoción y Memoria de trabajo (WM).
- Se tomó el hombre/mujer con mejor/peor puntaje para cada una de estas tareas, dando lugar así a un total de 12 sujetos, separados en 3 poblaciones de acuerdo a las tareas elegidas.

Las poblaciones elegidas se nombraron acorde al grupo al que pertenecen, como se muestra en la tabla 3-1, la descripción de estos resultados de tareas experimentales se encuentra en 2.2.3.

HCP-1200	Notación	Sexo	Puntaje	Tarea
156435	WM M+	Hombre	Mejor	Memoria Operativa
175035	WM M-	Hombre	Peor	Memoria Operativa
406836	WM F+	Mujer	Mejor	Memoria Operativa
221319	WM F-	Mujer	Peor	Memoria Operativa
201515	Emotion M+	Hombre	Mejor	Emoción
108525	Emotion M-	Hombre	Peor	Emoción
654552	Emotion F+	Mujer	Mejor	Emoción
221319	Emotion F-	Mujer	Peor	Emoción
992774	Social M+	Hombre	Mejor	Social
308129	Social M-	Hombre	Peor	Social
665254	Social F+	Mujer	Mejor	Social
107725	Social F-	Mujer	Peor	Social

Cuadro 3-1: Sujetos elegidos, se muestra su código dentro del HCP-1200, notación para este trabajo y categoría.

3.2. Definiendo nodos - Elección de una parcelación

Como se mencionó antes, es importante reducir la dimensionalidad de los datos obtenidos por resonancia magnética haciendo uso de una parcelación [2.3.1](#), para construir redes computacionalmente tratables. En este trabajo para la elección de la parcelación se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

- Parcelación de no más de 150 nodos, pero no menos de 80.
- Parcelación que tuviera bien identificado el nombre anatómico de cada región cerebral.
- Parcelación que separara en al menos 10 regiones el cortex frontal.

Se hizo uso de los resultados expuestos en [Lawrence et al. \(2021\)](#) para escoger la parcelación, eligiéndose así la parcelación de AAL (Automated Anatomical Labeling) que divide el cerebro en 116 regiones incluyendo el cortex y las regiones subcorticales ([Tzourio-Mazoyer et al., 2002](#)).

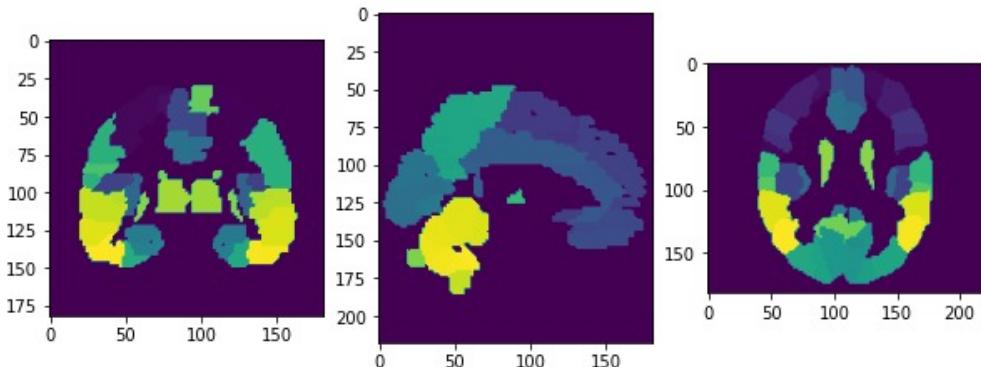


Figura 3-1: Parcelación de *AAL* para regiones de materia gris corticales y subcorticales.

3.3. Definiendo los enlaces: Suma de tractos y correlaciones lineales

En esta sección se describe el procedimiento a seguir para construir los enlaces de las redes estructurales y funcionales con la teoría y métodos expuestos en el capítulo anterior.

3.3.1. La conectividad estructural

Aunando el tractograma que se extrae de los datos del *Human Connectome Project* HCP con la parcelación de *AAL*, ver figura 3-1, se alcanza el objetivo final del algoritmo que se implementa para la tractografía: determinar la matriz de conectividad estructural para nuestro sistema de interés, i.e., el cerebro. El código asociado al algoritmo se implementó en Python por medio de las librerías especializadas para el procesado y análisis de imágenes médicas DIPY & NiBabel.

El punto de partida para extraer la conectividad estructural es la tractografía, que como se expuso en el marco teórico 2.3.1, se sustenta en estimar la difusión de las moléculas de agua para cada voxel (volumen mínimo de resolución) en la imagen de resonancia magnética de difusión dMRI. Experimentalmente, la medición de la difusión pesada DWI en cualquier tejido requiere de aplicar unos gradientes extra de campo magnético temporalmente coordinados con las secuencias de medida en MR ajenos a los que se aplican normalmente para las imágenes T1w con *Espin-Echo MRI* (Van Hecke et al., 2016). Estos gradientes extra vienen caracterizados de manera estándar por su dirección (**b**: bvec o *g*) y una constante (*b*: bval) proporcional a la magnitud del gradiente y otras variables relacionadas con la duración y separación temporal de los gradientes de difusión aplicados (Van Hecke et al., 2016).

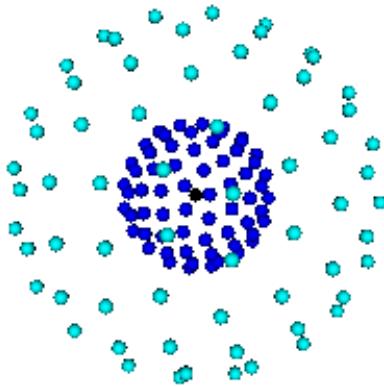


Figura 3-2: Posibles bvalores y bvectores en una sesión de DWI generando una estructura de muestreo de dos capas (multishell), cada punto asociado a una imagen de difusión pesada diferente.

Al final de una sesión de DWI, se obtendrán múltiples imágenes de difusión pesada asociadas a su respectivo \mathbf{b} y b . Con estas imágenes de múltiples gradientes independientes, ver figura 3-2, es que se estima la difusión anisótropa en los diferentes tejidos del cerebro.

Como ya se puso sobre la mesa, los datos proporcionados por el HCP sirven de base para construir un tractograma, i.e., un archivo en formato TRK que como vagamente su nombre sugiere en el contexto de la resonancia magnética MR, almacena los tractos o curvas extraídos de una imagen de difusión pesada DWI. En nuestro caso, tales curvas corresponden con un estimado de los tractos nerviosos del cerebro que nacen y terminan en la materia gris, desarrollándose a través de la materia blanca.

Los datos del HCP para DWI (ver figura 2-6) pueden dividirse en dos grupos; unos tienen que ver con los datos base de difusión, y los otros son imágenes de

referencia para ayudar con el procesado de los datos previos a la extracción del tractograma.

1. **Archivos Base** donde se almacena la imagen, ver figura 3-9, del cerebro y algunos tejidos no nerviosos adyacentes (Archivo NIFTI), cuantificando la difusión del agua en cada voxel según la dirección de los gradientes para cada bvec y bval aplicado cuando se tomó la imagen de difusión pesada.
 - a) Archivos bvals y bvecs
 - b) data.nii.gz (imagen 3D para cada bvec aplicado)
2. **Archivos de Referencia** preprocesados de mayor resolución que los datos. La máscara (brainmask_fs.nii.gz) contiene un arreglo 3D, ver figura 3-4, tal que los voxels con valores asociados diferentes de cero definen el volumen ocupado en la imagen por el cerebro, depurado de los tejidos no nerviosos externos como por ejemplo el cráneo. Por otro lado, la imagen T1w (T1w_acpc_dc_restore_brain.nii.gz) con $b = 0$, ver figura 3-8, corresponde a un arreglo 3D de referencia sobre el cual es posible diferenciar la materia blanca WM de la materia gris GM y del líquido cerebroespinal CSF por sus diferentes propiedades magnéticas, reflejadas en las señales capturadas por las imágenes de resonancia magnética estructural (sMRI) T1w.
 - a) brainmask_fs.nii.gz (máscara para aplicar a los datos de DWI)
 - b) T1w_acpc_dc_restore_brain.nii.gz (imagen para diferenciar los tejidos)

Los datos de los gradientes aplicados contenidos en los archivos bvals y bvecs se condensan en una tabla de gradientes gtab, que corresponde al formato estándar usado por la librería DIPY para usarlos en los análisis de difusión.

Todos los archivos NIFTI, aparte de contener las imágenes que se buscan

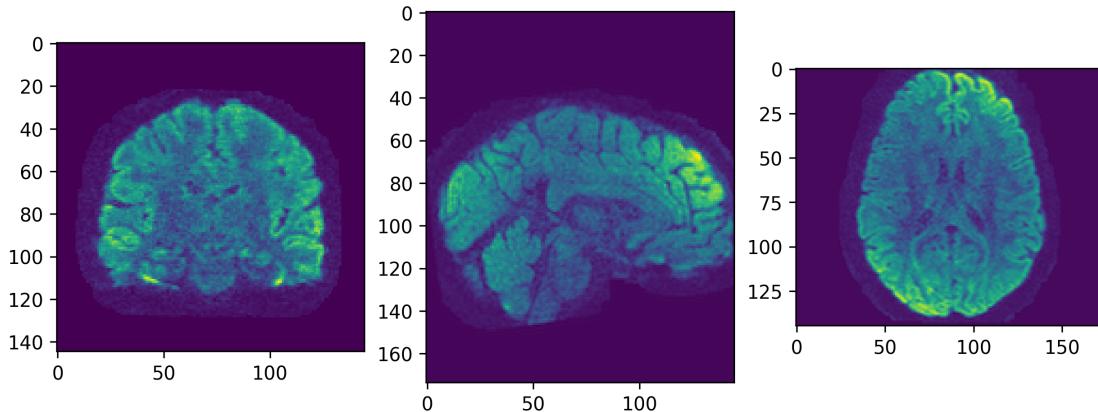


Figura 3-3: Imagen de difusión pesada para un bval y bvec particular. DWI se caracteriza por producir una señal inversamente proporcional a la velocidad de difusión de las moléculas de agua en la dirección del gradiente aplicado ([Van Hecke et al., 2016](#)). Observe además el halo de señales asociadas a tejidos externos que rodean el contorno del cerebro.

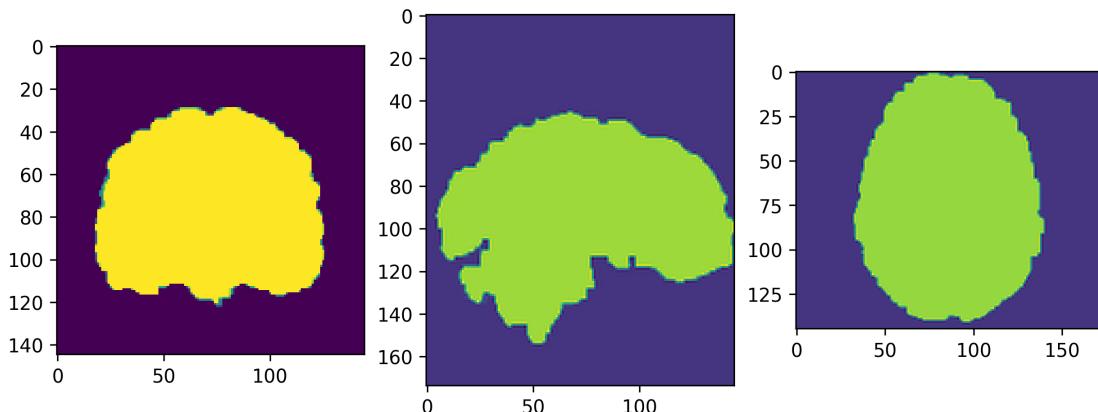


Figura 3-4: Máscara o imagen de referencia que separa los volúmenes asociados al cerebro de los tejidos externos. Adaptar y superponer esta máscara con los respectivos datos de DWI, implica conservar únicamente las señales de los datos que corresponden dentro del volumen asociado a los voxels diferentes de cero en la máscara de referencia.

analizar, también vienen asociados con una matriz *affine*, que sirve como transformación para pasar de la representación de voxels a las coordenadas

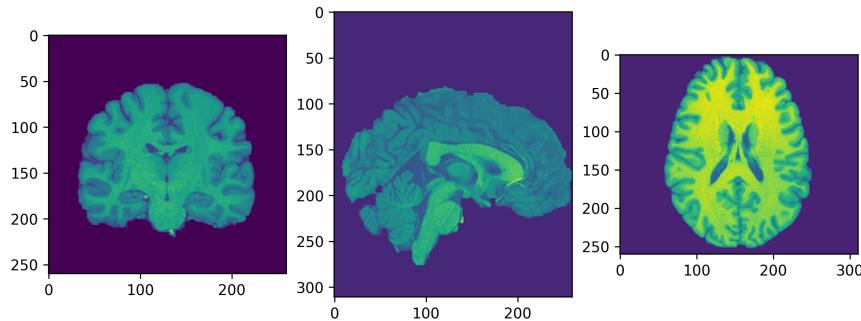


Figura 3-5: Imagen T1w de referencia sobre la cual se puede diferenciar debido a la respuesta o señal magnética característica que producen, la materia blanca/gris y el líquido cerebroespinal. Esta imagen será utilizada para hallar máscaras de los tres tejidos mencionados, aprovechándose de su alta resolución para mejorar la precisión del algoritmo que implementa DIPY y extrae las máscaras.

espaciales del sistema, proporcionando además el tamaño de los voxels en milímetros. La matriz afín cobra importancia cuando se quieren redimensionar las imágenes de referencia, de alta resolución, para aplicarlas a los datos.

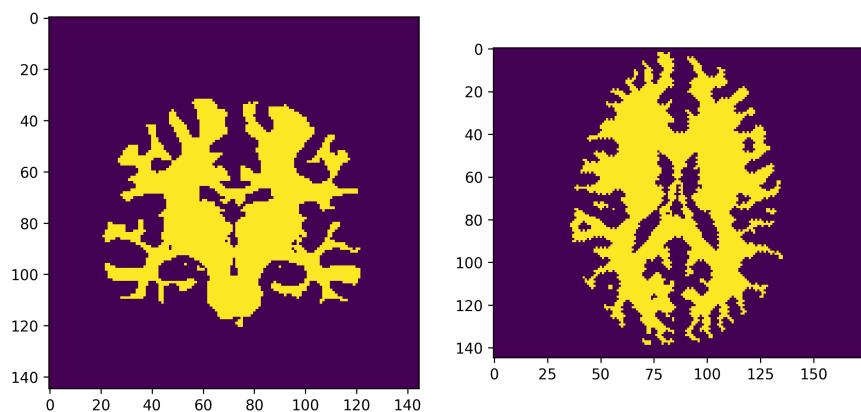


Figura 3-6: Máscara obtenida de la imagen de referencia T1w para la materia blanca.

Definida la estructura de los datos utilizados es preciso extraer de la imagen de referencia T1w, ver figura 3-8, las máscaras que clasifican los tejidos del

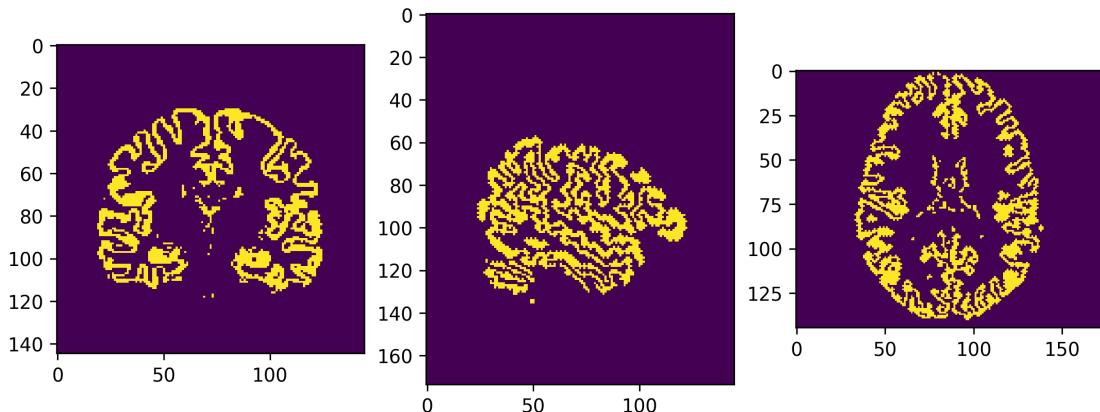


Figura 3-7: Máscara obtenida de la imagen de referencia T1w para la materia gris

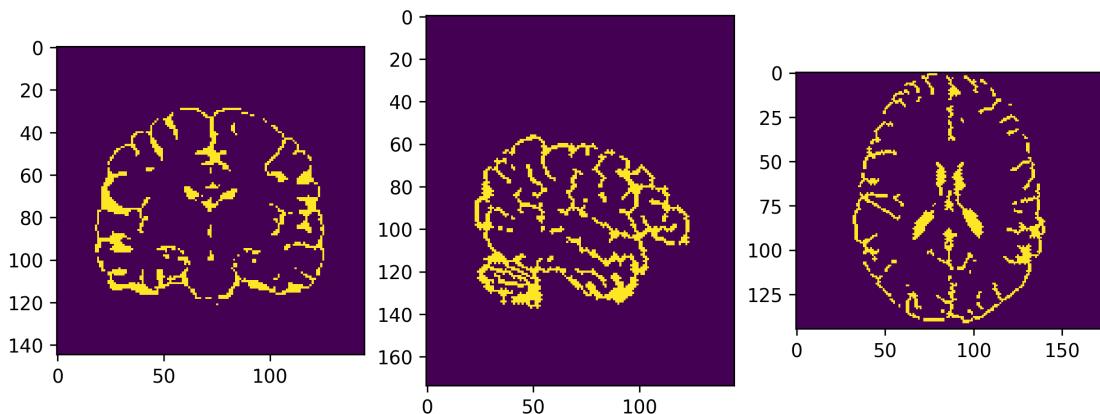


Figura 3-8: Máscara obtenida de la imagen de referencia T1w para el líquido cerebroespinal.

cerebro en tres volúmenes: materia blanca WM, materia gris GM y finalmente líquido cerebroespinal CSF, ver figuras. Obtenidas estas máscaras junto con la de referencia que se extrae directamente del HCP (ver figura 3-4), se redimensionan para que coincidan en resolución y tamaño de voxel con los datos de DWI. En particular, la máscara de referencia redimensionada se aplica a los datos, definiendo una nueva imagen datamask depurada de tejidos ajenos al cerebro.

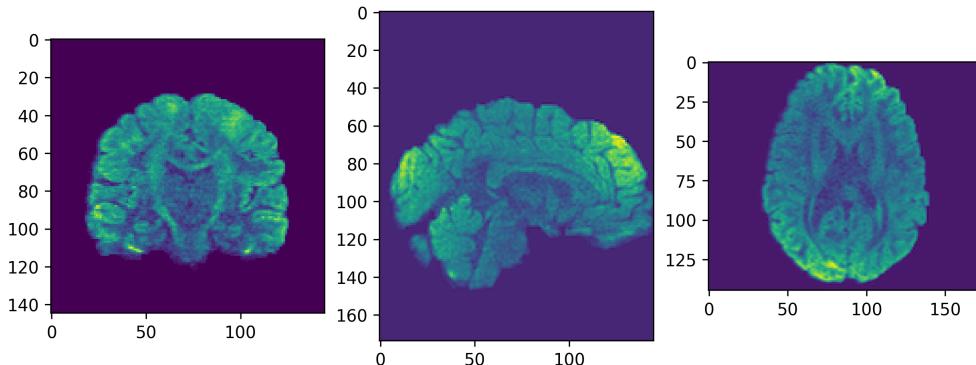


Figura 3-9: Imagen de difusión pesada depurada con la máscara redimensionada de referencia para un bval y bvec particular. La señal es inversamente proporcional a la velocidad de difusión de las moléculas de agua en la dirección del gradiente aplicado ([Van Hecke et al., 2016](#)), por esta razón en regiones de materia gris la imagen tiene un brillo más alto que donde yacen la materia blanca y el líquido cerebroespinal, caracterizados por una difusión más anisótropa a través de los tractos nerviosos.

Con datamask se define el método para estimar la difusión en cada uno de los voxels de la imagen. Para este trabajo, se calculan la direcciones de difusión por medio de un algoritmo determinista, el cual es del tipo que ha mostrado un mejor desempeño con el modelo de Ising ([Abeyasinghe et al., 2021](#)). Este algoritmo se encuentra implementado en DIPY. La idea detrás del mismo es estimar la dirección de máxima difusión o picos en cada voxel a través del autovector asociado al mayor autovalor de una matriz 3x3 o tensor simétrico, que puede hallarse mediante la siguiente relación hallada por *Stejskal* y *Tanner* en ([Stejskal and Tanner, 1965](#)),

$$\frac{S(\mathbf{b}, b)}{S_0} = e^{-b \mathbf{b}^T \mathbf{D} \mathbf{b}},$$

donde

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix},$$

con $S(\mathbf{b}, b)$ la señal medida en la imagen DWI para cada voxel según el gradiente (\mathbf{b} y b) aplicado; y S_0 una señal de referencia con $b = 0$, equivalente a una imagen T1w estándar eco de espín MRI.

Si bien los autovectores hallados del tensor \mathbf{D} pueden representar un espectro fino de vectores que barren multiples direcciones, los picos requieren ser discretizados o proyectados sobre puntos cercanos predeterminados en una esfera (symmetric362) que DIPY utilizará después para la reconstrucción de los tractos. Por otro lado, para la reconstrucción de los tractos es necesario definir los lugares donde la tractografía empieza y termina el trazado de las trayectorias. Se definen para esto semillas (seeds) sobre la materia blanca, donde anatómicamente se presentan la mayoría de los tractos nerviosos, y se define además un criterio de parada (StoppingCriterion) que tiene en cuenta los tejidos hallados previamente (WM, GM y CSF) para determinar si el tracto estimado alcanza o no una región válida, i.e., cuando alcanza la frontera entre la materia blanca y la materia gris, donde se encuentra definida la parcelación de AAL.

Con la dirección de difusión discretizada para cada voxel en datamask, y definidos los criterios de inicio y final, se reconstruyen los tractos tomando las direcciones de máxima difusión como los vectores tangentes a las curvas $\mathbf{r}(s)$ que se consideran como los tractos en la materia blanca, definiendo así una ecuación diferencial de primer orden que será resuelta con el método de Euler (EuDx) en DIPY. Dicha ecuación diferencial es la que se muestra a continuación:

$$\frac{d\mathbf{r}(s)}{ds} = \mathbf{v}[\mathbf{r}(s)] \quad (3-1)$$

Esta curva en reconstrucción parte de las semillas en la materia blanca y se

detiene cuando llega a la materia gris o se topa con un voxel donde no hay suficiente información para continuar determinando localmente la trayectoria.

Ahora bien, existen múltiples formas de hacer tractografía. El método que se usará aquí será un algoritmo local que reconstruye los tractos y es capaz de identificar con el criterio de parada en qué tejido terminan, denominado *Particle Filtering Tracking*. Si la curva termina en la materia gris será conservada; en caso contrario el método encuentra otro fragmento de trayectoria, sobre el cual seguir corriendo la ecuación diferencial, uniéndola al tracto en construcción para extenderlo así hasta la materia gris. Todos los tractos (streamlines) que el algoritmo determina se guardan en un archivo TRK o tractograma, ver figura 3-10, en un formato de representación estándar RASMM de NiBabel.

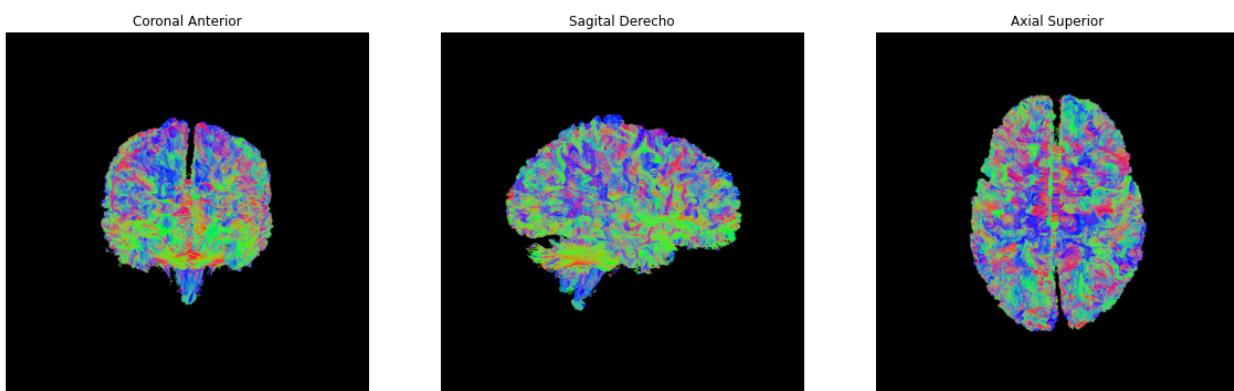


Figura 3-10: Tractograma o imagen de todos los tractos nerviosos estimados en la materia blanca por el algoritmo implementado en Python. El color rojo indica tractos que van de un hemisferio al otro, el verde de las regiones anteriores a posteriores y el azul de las superiores a inferiores - RAS en mm.

Con el tractograma no queda más que definir los nodos de la red mediante la parcelación de AAL, y mediante el conteo de los tractos que van de una región específica a otra, ya sean corticales o subcorticales, caracterizando el

peso y los links, que se almacenan en la matriz de conectividad estructural, ver figura 3-11.

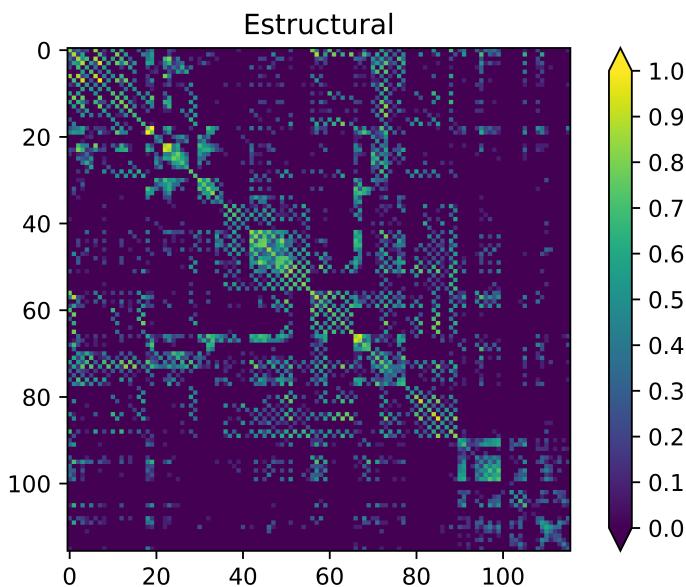


Figura 3-11: Matriz de conectividad estructural, representada en escala logarítmica. Extraída del tractograma con los datos del HCP para el sujeto **WM M+**; el peso de los enlaces es proporcional¹ al número de tractos que conectan una parcela con las otras, considerando incluso los tractos que parten y llegan al mismo nodo, regulando también su comportamiento.

Esta matriz se puede interpretar como una matriz de adyacencia, representando un grafo, en el cual los enlaces (y su fuerza) vienen dados por las componentes a_{ij} de la misma. Para la consideración de la matriz como un grafo es importante considerar un umbral, es decir, un mínimo valor desde el cual la componente a_{ij} será considerada como un enlace en el grafo; esto debido a que el conteo de tractos se ve afectado por la incertidumbre del instrumento y los algoritmos utilizados. En este trabajo se tomó un umbral para las matrices estructurales de 0.05 según su normalización respecto del

enlace con mayor peso.

3.3.2. La conectividad funcional

Esta sección tiene como fin centrarse en la explicación del manejo del código y en ofrecer los conceptos necesarios para la parte computacional en cuanto a la construcción de la conectividad funcional, en el lenguaje de programación Python.

Dado que la información usada para construir la conectividad funcional proviene del proyecto conectoma humano, los archivos que se necesitan son esencialmente dos, uno que contiene las series de tiempo producto de la resonancia magnética funcional y un archivo conocido como **Confound**, el cual contiene un estimado de la actividad funcional producida por movimientos motores involuntarios que generan señales de gastos de oxígeno no correspondiente a la actividad cerebral deseada. La ruta para obtener estos archivos desde Amazon Web Services se encuentra en la figura [2-6](#).

El archivo que contiene la información de las series de tiempo es el de terminación **nii.gz**, esta terminación denota a los archivos NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative), los cuales son un estándar para la imagenología médica.

En resumen, para la construcción de la conectividad funcional en Python se usó la librería Nilearn que posee herramientas como **datasets**, **image**, **NiftiLabelsMasker**, **connectome** y **plotting**. Utilizando **image** de Nilearn, es posible cargar los datos del tipo **nii.gz** para comenzar su análisis; posteriormente se usó una máscara que representa la parcelación haciendo uso de la función **NiftiLabelsMasker** para así finalmente definir una matriz funcional producto del cálculo de correlaciones con las series de tiempo provenientes del archivo **nii.gz** menos las correlaciones estimadas por el **Confound**.

Más en detalle, en este archivo NIFTI encontramos un tensor de tercer orden

conteniendo en sus componentes los datos, de tal forma que cada componente de este tensor corresponde al valor de la señal BOLD en ese voxel. En el archivo NIFTI se encuentra uno de estos tensores cada 0.72 segundos conformando así unas series de tiempo para cada voxel, a continuación se muestran las series de tiempo de la señal BOLD para un voxel **3-12**.

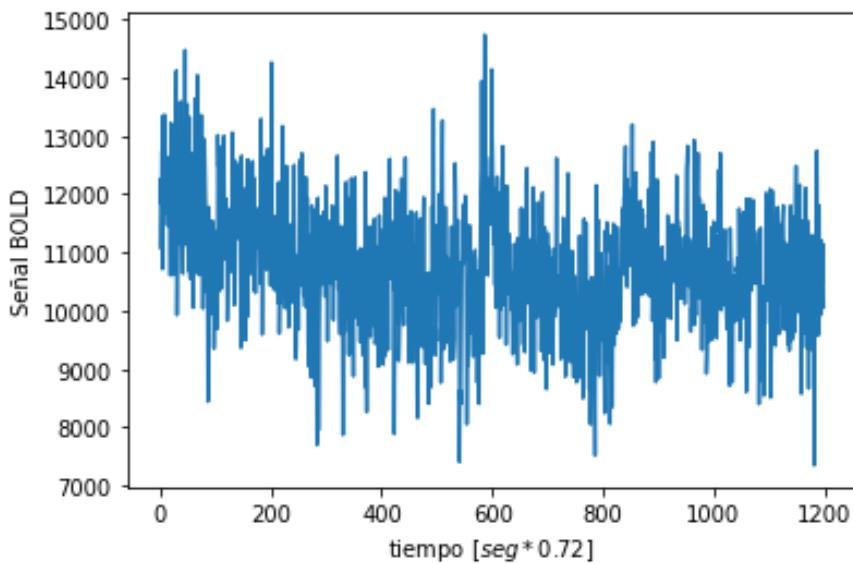


Figura 3-12: Ejemplo de señal BOLD para un voxel para un sujeto en estado de reposo.

Estas series de tiempo se promediarán dentro de los voxels que conforman una parcela o nodo², lo cual facilitará manejar las correlaciones entre diferentes regiones de interés y suavizará la señal, tal como se evidencia al comparar la figura 3-13 con la figura 3-12. (Cordes et al., 2001)

Las series de tiempo en principio contienen información acerca de los procesos que suceden en el cerebro así como de los que suceden en el cuerpo; esto incluye los movimientos de las extremidades, las frecuencias respiratorias y los ritmos cardiacos. Las correlaciones debidas al movimiento se eliminarán

²Esta parcelación a nivel técnico se traduce en una máscara que se puede aplicar para seleccionar subconjuntos de voxels 2.3.1 .

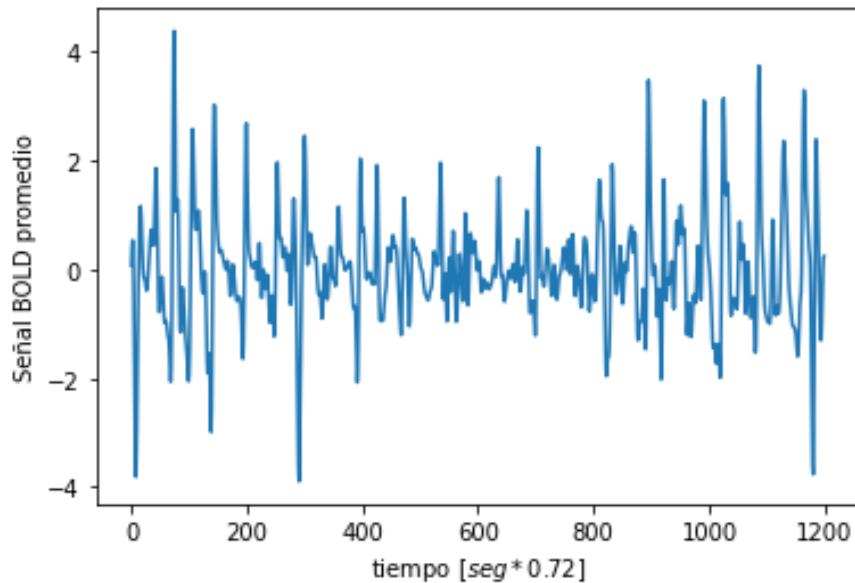


Figura 3-13: Señal BOLD promediada sobre un conjunto de voles correspondientes a la misma parcela.

utilizando el **Confound** incluido como parte del preprocesamiento ofrecido por el HCP 2.2.2. Las frecuencias más bajas, las cuales son producto de las interacciones puramente cerebrales, se encuentran en el rango de (0 - 0.1 Hz), mientras que la actividad debida a la parte respiratoria y cardiaca se encuentra en el rango de (0.1 - 1.2 Hz). Según lo encontrado en la literatura, es posible filtrar estas frecuencias a la hora de hacer las correlaciones centrandonos solo en el rango de (0 - 0.1 Hz), ya que las frecuencias de bajas fluctuaciones contribuyen en más del 90 % a las correlaciones observadas, mientras que las series de tiempo con frecuencias mayores a este valor solamente contribuyen en menos de un 10 % a las correlaciones en la actividad funcional (Cordes et al., 2001).

Posteriormente nos disponemos a cargar la parcelación elegida, en este caso la de AAL. Esta parcelación nos divide el cerebro en 116 zonas que representarán las filas y las columnas de la matriz funcional. Una vez cargada la parcelación al archivo funcional (haciendo uso de la función **NiftiLabelsMasker**), que hemos limpiado con el **Confound**, se hace uso de **connectome**, para definir una medida de correlación a utilizar sobre las series de tiempo de las parcelas. Para este caso se toma el coeficiente de Pearson, una medida de correlación

lineal como el criterio para establecer correlaciones dentro de las series de tiempo del archivo obtenido. Luego de este procedimiento obtendremos una matriz de tamaño 116×116 que es simétrica y representa la conectividad funcional, ver figura 3-14.

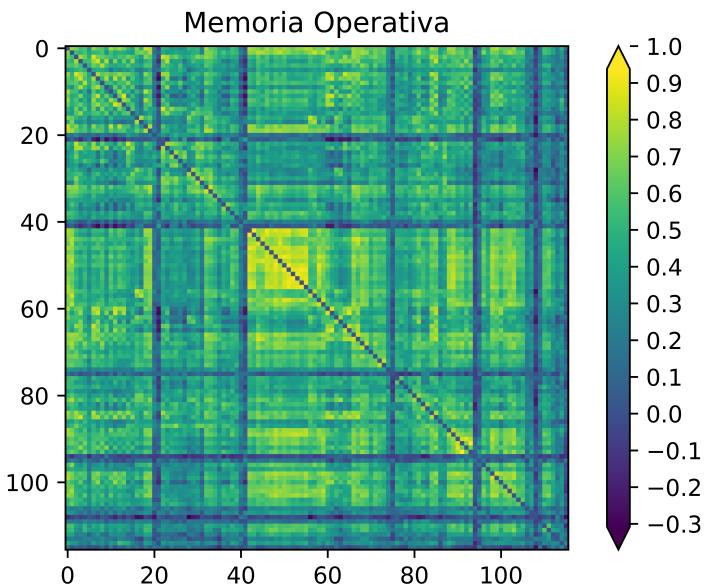


Figura 3-14: Matriz de conectividad funcional de los datos del HCP para el sujeto **WM M+**; el peso de los enlaces es igual al coeficiente de Pearson obtenido del análisis de las series de tiempo de dos cualesquiera parcelas cerebrales.

Finalmente el último paso realizado consiste en poner un umbral; en este trabajo se optó por el aceptar solo las correlaciones que tengan una magnitud de al menos el 5 % de la correlación más alta encontrada, esto con el fin de eliminar correlaciones que pudieran ser espurias pero sin alterar demasiado la conectividad obtenida.

3.4. Un modelo mecánico estadístico para conectar la topología estructural y funcional

Como se mencionó en el estado del arte, para comparar la conectividad estructural con la funcional es útil incorporar modelos estadísticos o dinámicos, que nos permitan inferir relaciones de alto orden a partir de las relaciones estructurales. Para este fin, en este trabajo se usará el modelo de Ising generalizado [2.5.1](#).

Basados en lo realizado en [Deco et al. \(2012\)](#) y [Senden et al. \(2014\)](#) usamos el modelo de Ising para simular las correlaciones promedio de la actividad metabólica cerebral y así profundizar en la comparación de la relación estructura-función al estudiar las propiedades topológicas de la conectividad funcional emergentes de la conectividad estructural y el modelo de interacción.

3.4.1. Ising para modelar los estados metabólicos cerebrales

Lo que se quiere modelar son las correlaciones en la actividad metabólica cerebral, tal como se mide por medio de fMRI. Para esto consideramos que cada parcela solo puede tener dos estados de activación, +1 y -1; +1 correspondiente a cuando la parcela presenta un valor mayor al de su promedio en la señal BOLD y -1 cuando presenta un valor menor, de esta forma asociamos a cada estado de activación cerebral un estado de espín neto de la red. Se considera que la interacción entre regiones cerebrales es lineal y tal que busca alinear ³ a los nodos vecinos. Esto es coherente con la observación en neurociencia de que regiones que están intensamente conectadas con otras tienden a presentar patrones de coactivación ([Sporns, 2010](#)).

³Poner en el mismo estado

El modelo de la actividad cerebral descrito hasta aquí es tal que las regiones cerebrales tienen un comportamiento pasivo, es decir, lo único que les hace cambiar de estado es su interacción con otras regiones. Sin embargo, en el cerebro este no es el caso, puesto que la mayoría de la actividad cerebral es autogenerada ([Buzsaki, 2006](#)). Este cambio en el estado de una parcela por la actividad autogenerada es tenida en cuenta en el modelo a partir de un factor estocástico, modelado como ruido térmico por medio del ensamble canónico, ruido que es modulado por el parámetro de temperatura T .

De esta forma queda establecido el sentido del modelo de Ising para asociar una probabilidad de ocurrencia a los distintos patrones de activación metabólica del cerebro, tal como se expone en el capítulo de teoría y métodos [2.5](#).

3.4.2. Muestreando el ensamble de atractores

La forma de muestrear los estados de espín de la red utilizada en este trabajo es ligeramente distinta al método de Metropolis Hasting usual. Aquí, al igual que en [Senden et al. \(2014\)](#), cada 500 iteraciones se cambia el estado de todos los espines +1 a -1 y viceversa. En caso de que $\theta = 0$ hay una simetría entre el estado +1 y -1, de tal forma que luego de hacer este intercambio de estado de los espines se llega a un estado de igual energía. Para $\theta \geq 0$ hay una ruptura de la simetría y por lo tanto una disminución en la degeneración de la cantidad de estados con la misma energía; esto tiene la consecuencia de que al intercambiar los estados de espín de -1 a +1, hay un aumento de la energía y una disminución para el caso de +1 a -1. Este aumento de la energía dado por el cambio de estado cada 500 iteraciones es modulado por la magnitud del parámetro θ , y tiene la importante implicación de ser lo que permite que el muestreo no se quede atrapado en mínimos locales. El sentido de este procedimiento se puede encontrar en que la actividad cerebral se supone conformada por una multiplicidad de atractores ([Deco et al., 2012](#); [Deco and Jirsa, 2012](#); [Vohryzek et al., 2020](#)), por lo cual suponemos tiene sentido que si se quiere reproducir las correlaciones entre regiones cerebrales

es necesario muestrear entre estos distintos mínimos.

3.4.3. Elección de parámetros

El modelo de Ising Generalizado posee tres parámetros: la temperatura T , el acople global W y el costo de activación nodal Θ . Sin embargo, dado su papel en la ecuación que define la probabilidad de ocurrencia de los estados, es posible fijar una de estas constantes y variar solo dos. En este trabajo se eligió fijar la constante θ con un valor de 1 y se varió el parámetro de acople global y de temperatura.

Para elegir los parámetros con los cuales simular la conectividad funcional se optó por tomar valores de temperatura y acople global con los cuales el sistema presente un comportamiento en transición de fase; esto inspirado en la hipótesis del cerebro crítico⁴ y en los múltiples resultados que establecen que se da un mejor ajuste con los datos experimentales cuando los modelos se encuentran al borde de una transición de fase ([Munoz, 2018](#); [Cocchi et al., 2017](#); [Cabral et al., 2014](#)). Sin embargo, dado que las conectividades estructurales entre sujetos son distintas, los valores de acople global y de temperatura que hacen que cada sistema de espines este al borde de la transición de fase son distintos. Ante esto, se exploraron distintos valores de parámetros y se escogieron aquellos alrededor de los cuales las simulaciones presentaron comportamiento en transición de fase para la mayoría de sujetos, de esta forma se tomó $W = 8.53$ y $T = 4$; ver figura [3-15](#) para una ilustración de la matriz de conectividad funcional simulada obtenida.

⁴Esta hipótesis establece que el cerebro hace uso de la rica dinámica característica de la criticalidad para su funcionamiento

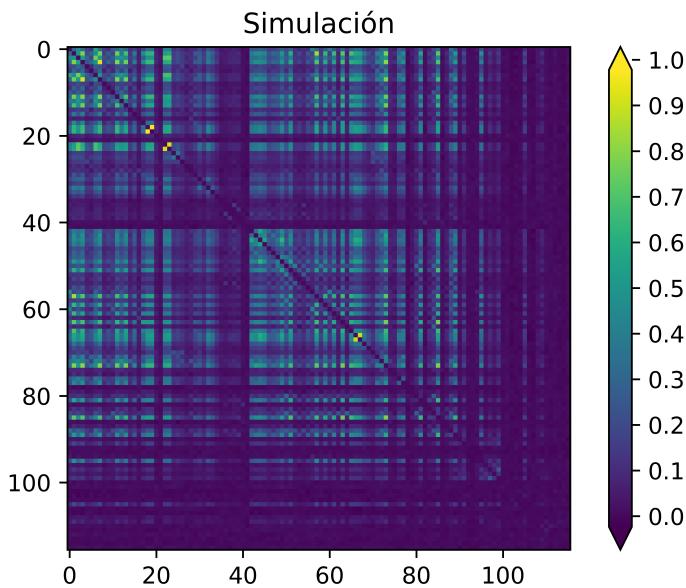


Figura 3-15: Matriz de conectividad funcional **simulada** para el sujeto WM M+; el peso de los enlaces es igual al coeficiente de Pearson obtenido del análisis de las series de tiempo de dos cualesquiera parcelas cerebrales.

3.5. Redes cerebrales construidas

En esta sección se presentan los resultados de la construcción de las redes cerebrales, este tiene un fin principalmente ilustrativo, puesto que el análisis de las redes se presenta en el siguiente capítulo.

Dado que estos grafos se representan matemáticamente como matrices, en la figura 3-16 se muestra un ejemplo de las matrices de adyacencias correspondientes a la conectividad estructural, simulada y funcional de memoria operativa para el sujeto WM M+.

En la figura 3-17 se muestra la conectividad estructural del hombre con mejor puntaje en memoria de trabajo; en esta red los nodos denotan regiones cerebrales y los enlaces (y su grosor) denotan la presencia/ausencia de tractos nerviosos entre parcelas. En 3-18 se encuentra la conectividad funcional

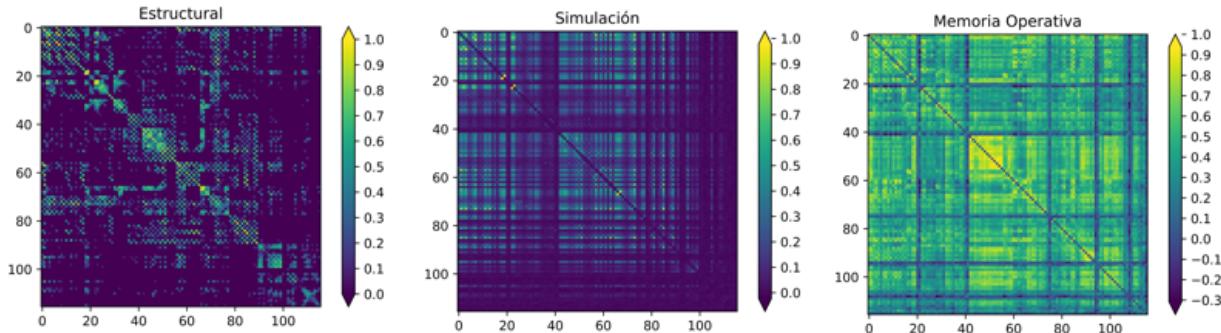


Figura 3-16: Las diferentes matrices de conectividad extraídas para el sujeto **WM M+**. Dado que la conectividad estructural es muy dispersa se aplico un logaritmo a cada una de sus componentes para mejorar la visualización.

para la tarea de reposo y en [3-19](#) la conectividad funcional para la tarea de memoria operativa, ambas también para el hombre con mejor puntaje en memoria de trabajo.

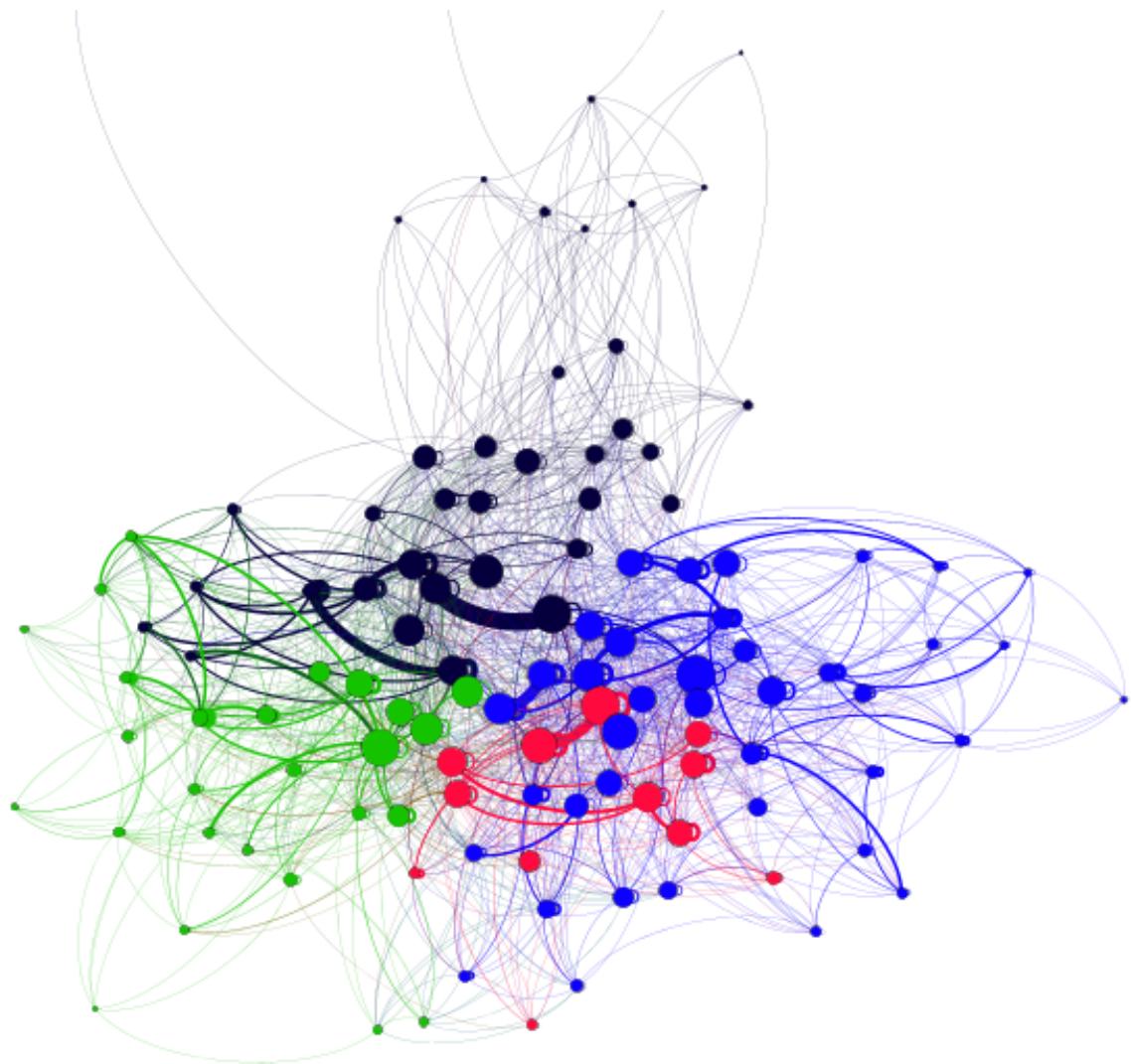


Figura 3-17: Ejemplo de conectividad estructural del sujeto **WM M+**. Los colores denotan comunidades y el tamaño de los nodos es proporcional a su centralidad de Eigenvector, ambos se pusieron solo para mejorar la visualización de la red.

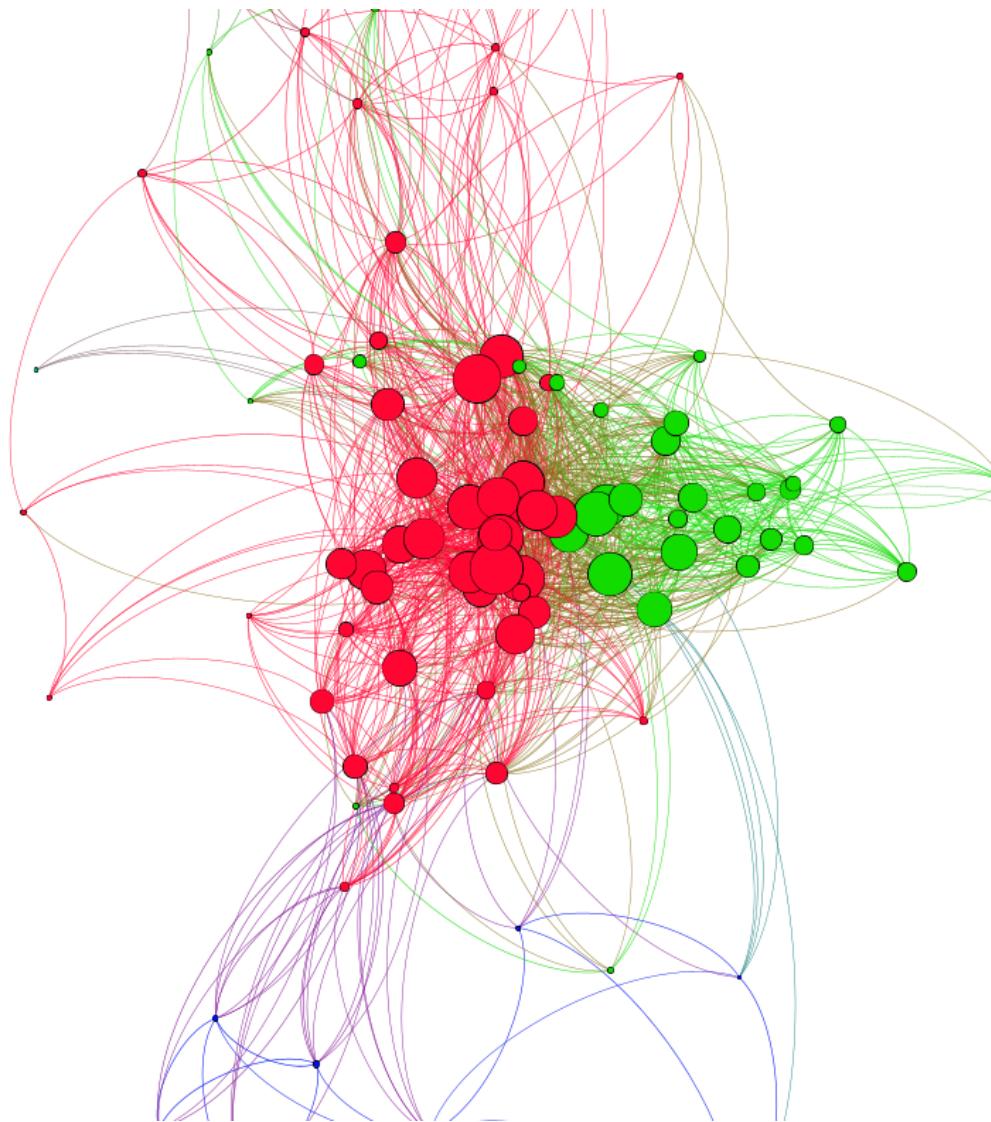


Figura 3-18: Ejemplo de la conectividad funcional en reposo para el sujeto **WM M+**. Los colores denotan comunidades y el tamaño de los nodos es proporcional a su centralidad de Eigenvector, ambos se pusieron solo para mejorar la visualización de la red.

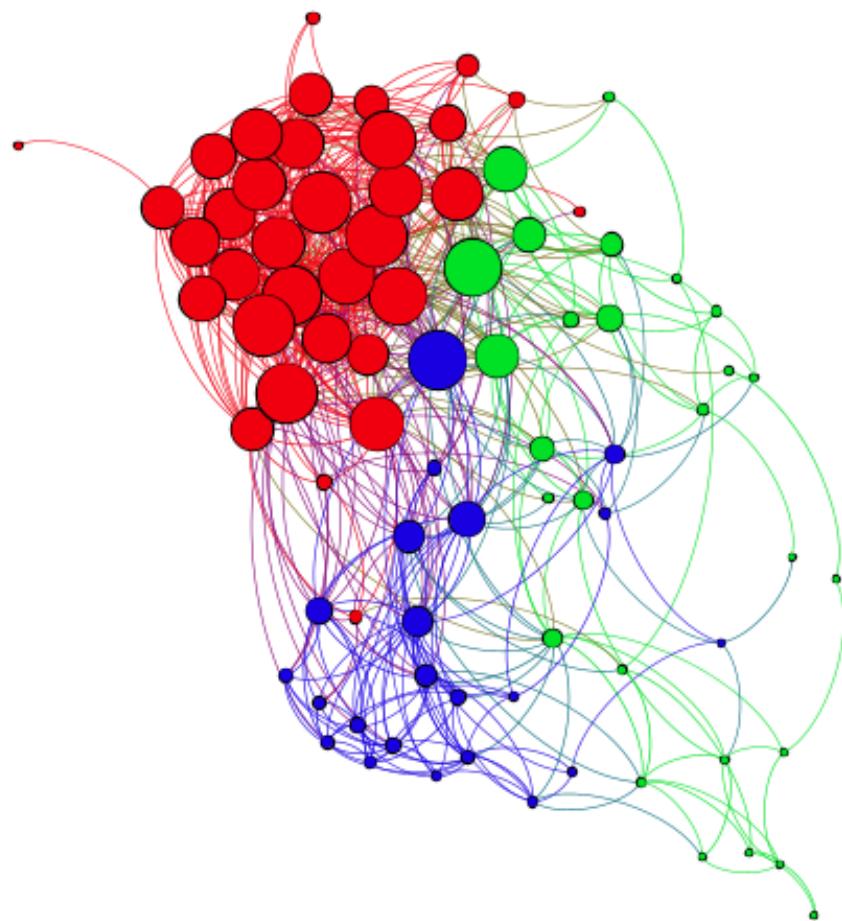


Figura 3-19: Ejemplo de la conectividad funcional en memoria de trabajo para el sujeto **WM M+**. Los colores denotan comunidades y el tamaño de los nodos es proporcional a su centralidad de Eigenvector, ambos se pusieron solo para mejorar la visualización de la red.

4 Relación Estructura y función en el cerebro humano

En este capítulo se presentan los resultados de la comparación entre la conectividad estructural/simulada respecto a las conectividades funcionales. Así mismo se muestran algunos resultados de las tareas experimentales y de la prueba psicométrica de personalidad para los sujetos elegidos junto a varias propiedades topológicas globales y nodales de sus redes cerebrales.

Para guiarse en el análisis de resultados es útil tener en cuenta las preguntas que guían este trabajo:

- ¿Hay relación entre los resultados tareas cognitivas y de personalidad con las propiedades topológicas de las redes cerebrales?
- ¿Es posible discernir una relación entre las diferencias en propiedades topológicas estructurales entre los sujetos y sus propiedades topológicas funcionales?
- ¿El modelo generalizado de Ising logra reproducir aspectos producto de interacciones de alto orden de la conectividad funcional implícitos en la estructura?
- ¿Qué propiedades topológicas tiene la conectividad funcional simulada por medio del modelo generalizado de Ising? ¿Difieren de las de la conectividad estructural?

Los resultados expuestos a continuación se agrupan por los sujetos elegidos como peores o mejores respecto a las tareas denominadas social, de emoción y de memoria operativa. Se muestran primero los resultados en las tareas experimentales y la prueba de personalidad, luego se presentan las comparaciones con distancia euclíadiana entre la conectividad estructural/simulada y las conectividades funcionales; junto a esta información se encuentran también las propiedades topológicas globales de la red estructural, simulada, la funcional del reposo y la funcional de la tarea correspondiente con la que se eligieron los sujetos.

Finalmente se presentan algunas propiedades topológicas nodales locales (entropía y energía) y globales (cercanía e intermediación) para la red estructural y funcional de la tarea correspondiente a la población.

4.1. Memoria de trabajo

4.1.1. Resultados psicométricos

En términos de rasgos de personalidad, tal como se evidencia en la figura 4-1 todos los sujetos parecen bastante homogéneos, sin embargo el hombre que sacó menor puntaje en la tarea de memoria operativa muestra una diferencia respecto al resto en su puntaje de amabilidad. En los resultados de las pruebas tareas experimentales se evidencia que las dos personas que sacaron mejor puntaje en memoria de trabajo sacaron también mejor puntaje en todas las otras tareas experimentales, comparando su desempeño con el de las dos personas que obtuvieron un puntaje menor.

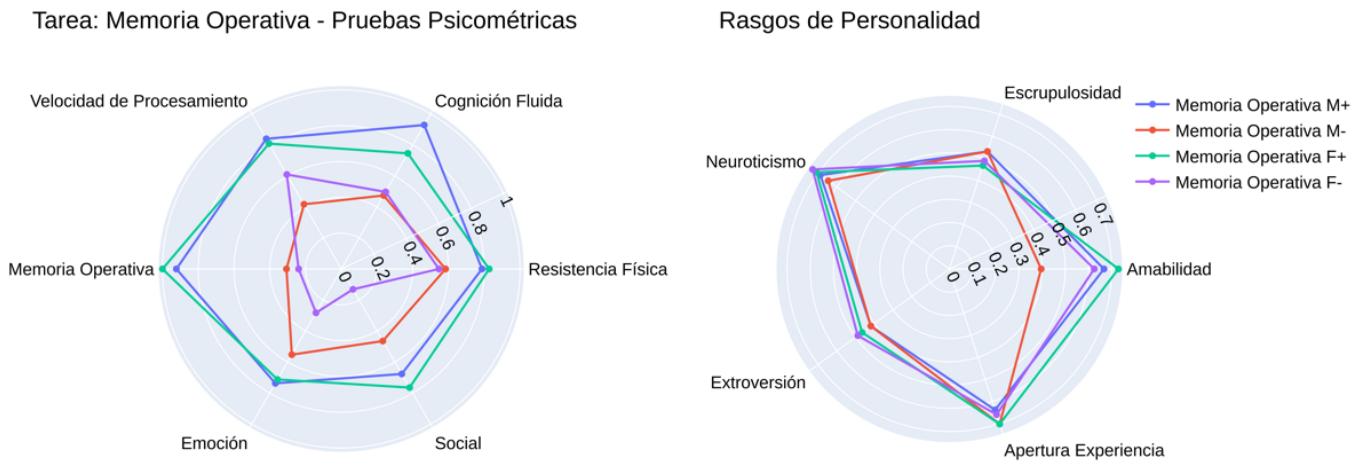


Figura 4-1: Para la población de sujetos clasificada respecto a las tareas de memoria operativa, se muestran los resultados en las pruebas psicométricas y los rasgos de personalidad.

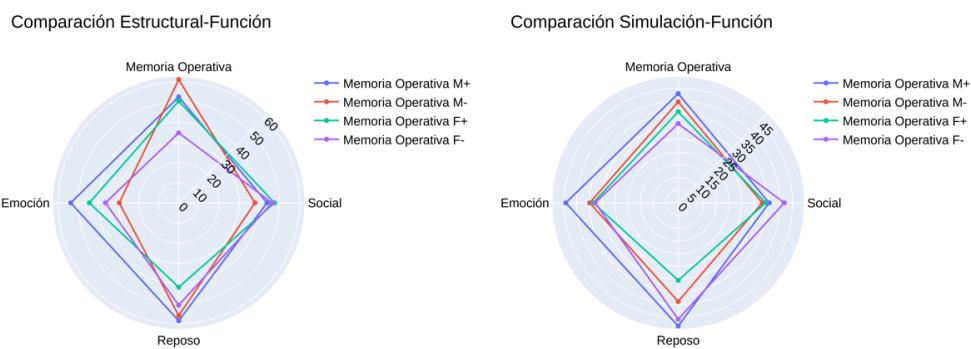


Figura 4-2: Se muestran las distancias euclidianas entre la conectividad estructural y simulada con las conectividades funcionales para distintas tareas.

4.1.2. Diferencias entre la estructura y la función

En las distancias euclidianas 4-2 resalta el hombre con peor punaje, el cual presenta una mayor distancia euclidean entre su red estructural y la de memoria operativa; sin embargo presenta la mínima distancia respecto de

las redes funcionales de las tareas de emoción y social. A pesar de tener un comportamiento distinto al resto de sujetos en la comparación con la red estructural, al comparar con la red funcional simulada esta anormalidad desaparece. En las dos comparaciones está la coincidencia de que el hombre con mejor puntaje es el que presenta mayor distancia entre su red estructural y las redes funcionales de emoción y reposo. Al comparar las magnitudes de las distancias se evidencia que las distancias entre la red funcional simulada y las redes funcionales son menores que las distancias entre la red estructural y las mismas redes funcionales. Finalmente vale la pena anotar que al comparar los puntajes de las tareas con las distancias euclidianas en la red estructural no se evidencia ninguna relación, puesto que quienes tienen mayor y menor distancia son las personas que sacaron peores puntajes. En el caso de la red funcional simulada, se observa que al interior de cada sexo quienes sacaron mayor puntaje tienen más distancia, por lo que se concluye un menor parecido entre su red funcional simulada y la red funcional.

4.1.3. Propiedades topológicas globales

En las propiedades topológicas de la red estructural **4-3**, resalta de nuevo el sujeto con peor memoria operativa, el cual presenta la menor Intermediación, la mayor Energía, Cercanía y Clusterización promedios, además del mayor coeficiente de pequeño mundo. Por otra parte, el resto de sujetos tienen valores parecidos en sus medidas topológicas globales a excepción de la Intermediación. En la red funcional simulada se ve un patrón similar, en el cual la comparación de las propiedades topológicas del hombre con peor puntaje respecto al resto se mantiene, pero en este caso la diferencia en los puntajes de los otros sujetos aumentó. Es de resaltar que en cuanto a la Centralidad de Cercanía promedio, la Intermediación y la Energía promedios el orden de los puntajes se mantiene en las dos comparaciones, aunque cambia la magnitud de las diferencias.

La red funcional del reposo **4-3** muestra el patrón de separar las propiedades topológicas de los sujetos por sexo, independientemente del puntaje en

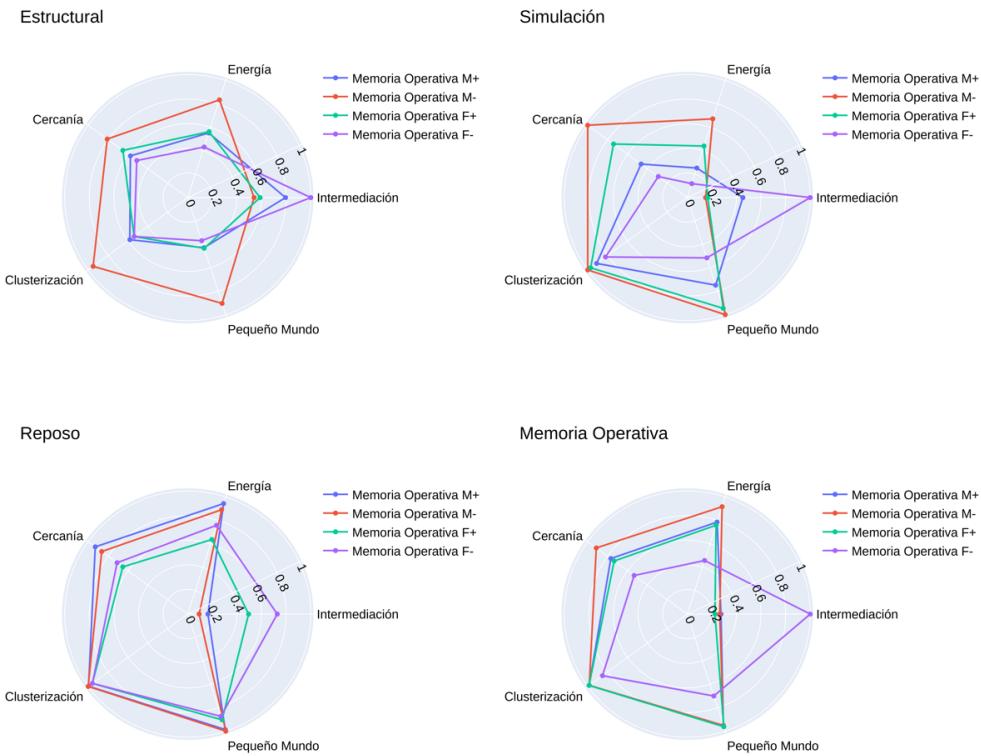


Figura 4-3: Para la población de sujetos clasificada respecto a las tareas de memoria operativa, se muestran las propiedades topológicas globales obtenidas para las redes estructurales, en reposo, simuladas y de memoria operativa.

la tarea de memoria operativa. En el caso de la red funcional asociada a las correlaciones medidas mientras los sujetos realizaban la tarea de memoria operativa tampoco se observa una relación entre las propiedades topológicas y el puntaje, puesto que el hombre y mujer con peor puntaje presentan propiedades topológicas muy distintas pero puntajes parecidos en esta prueba. Al comparar las propiedades topológicas de las redes estructurales, simuladas y las funcionales resalta que en todas, la mujer con peor puntaje es la que presenta más intermediación y en todas, a excepción de la del reposo, el hombre con peor puntaje presenta la mayor Energía y Cercanía promedios.

4.1.4. Propiedades topológicas nódales

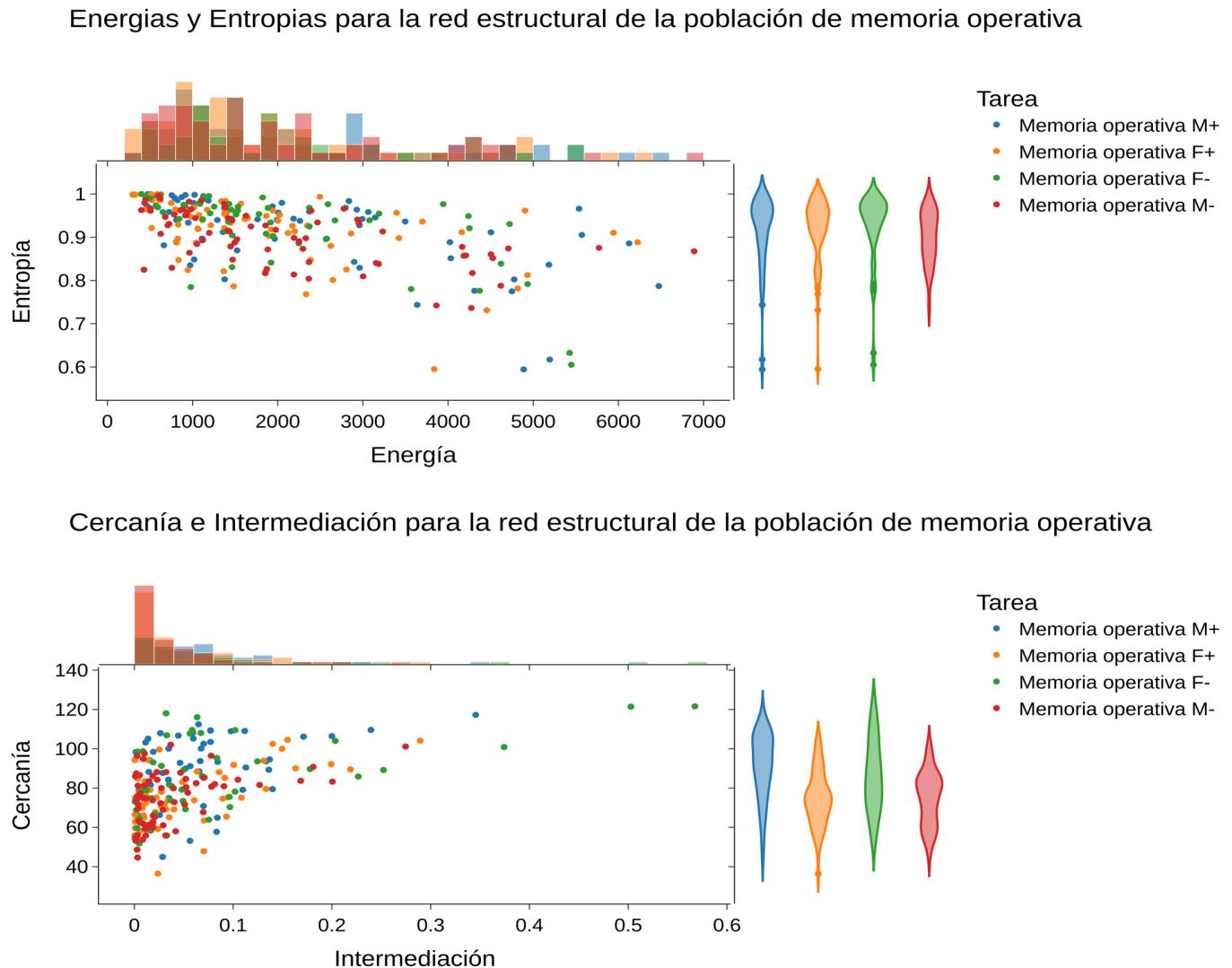


Figura 4-4: Para la población de sujetos clasificada respecto a las tareas de memoria operativa, se muestran las medidas locales, obtenidas para las regiones cerebrales de las redes estructurales.

Al observar las propiedades topológicas de la red estructural 4-4, se evidencia que en términos locales no hay grandes diferencias entre los sujetos, lo cual se

puede evidencia en el histograma y el diagrama de violin junto a la gráfica. Se evidencia en esta conectividad estructural que los nodos con menor Energía, es decir menor cantidad de tractos nerviosos tienden a tener entropías más altas. En la gráfica inferior de la figura 4-4 correspondiente a las propiedades natales globales resalta la acumulación de nodos con baja Intermediación en el caso del hombre con peor puntaje y la presencia de algunos regiones cerebrales con una Intermediación alta.

Al examinar las propiedades natales locales de la red funcional de memoria operativa 4-5 se evidencia un comportamiento inverso al de la red estructural; en este caso es más probable encontrar que los nodos con más energía tengan más entropía nodal. Resalta que La mujer con peor puntaje presenta entropías y energías más bajas que el resto, en contraposición con el hombre con peor puntaje que presenta entropías y energías más altas, tal como se evidencia en el histograma y el diagrama de violin.

En términos de propiedades natales globales tenemos que la mujer con peor puntaje presenta valores más bajos de Cercanía que el resto y de nuevo el hombre con peor puntaje presenta un comportamiento opuesto presentando valores más altos de cercanía. Es de resaltar que la mujer con peor puntaje presenta regiones cerebrales con una intermediación hasta casi tres veces más alta que las regiones con más intermediación en los otros sujetos.

4.2. Emoción

4.2.1. Resultados psicométricos

En los resultados psicométricos 4-6 para la población escogida con base en los resultados de la tarea social se evidencia que quienes tienen mejor puntaje en emoción tienen mejor puntaje en el resto de las tareas. En la prueba de personalidad es de resaltar que el hombre con menor puntaje muestra una gran diferencia en su puntaje de Extroversión respecto al resto de sujetos;

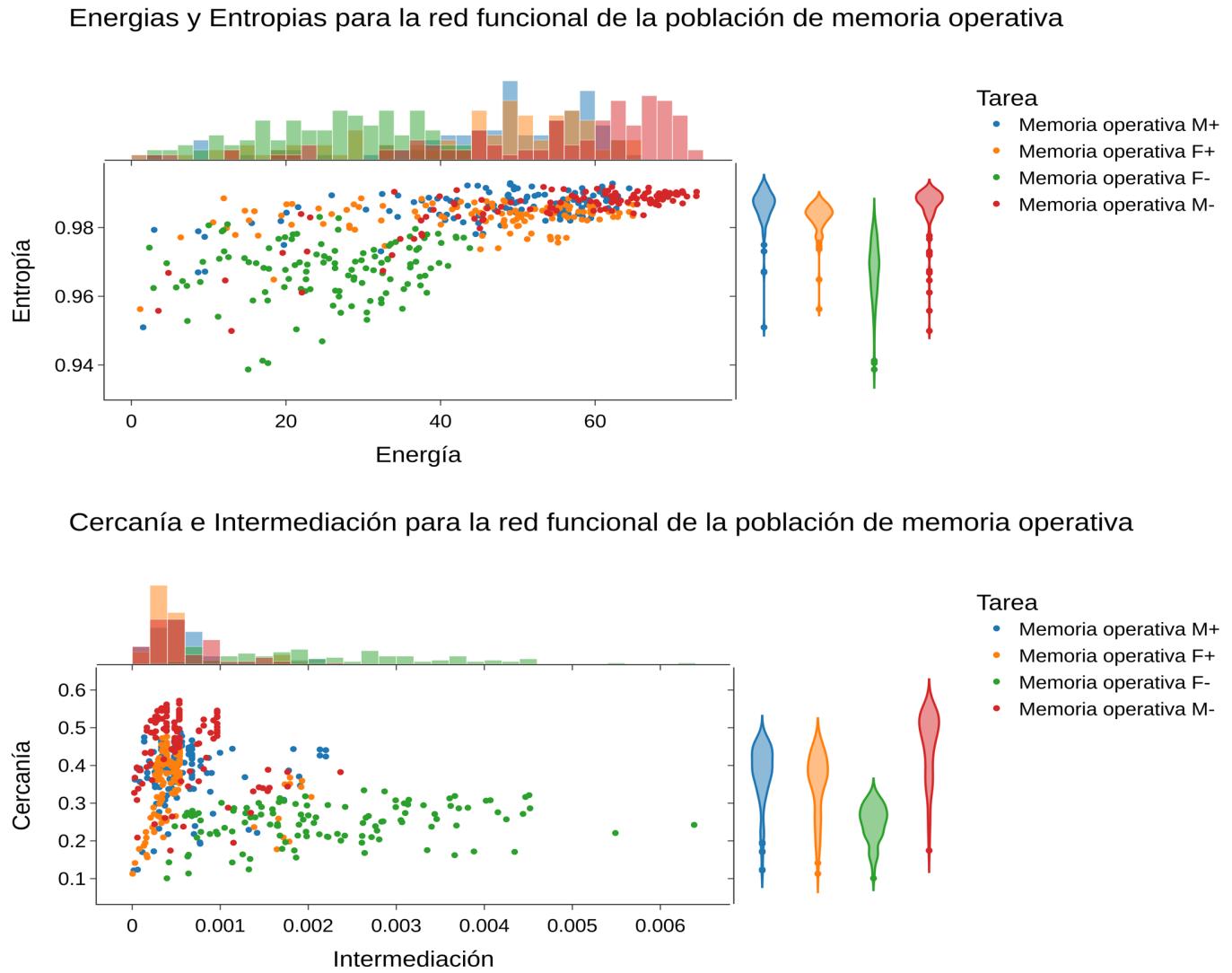


Figura 4-5: Para la población de sujetos clasificada respecto a las tareas de memoria operativa, se muestran las medidas locales, obtenidas para las regiones cerebrales de las redes funcionales asociadas a la tarea de memoria operativa.

así mismo es de notar que el hombre con peor puntaje es el que se presenta como más neurótico, más abierto a la experiencia, más escrupuloso y menos amable.

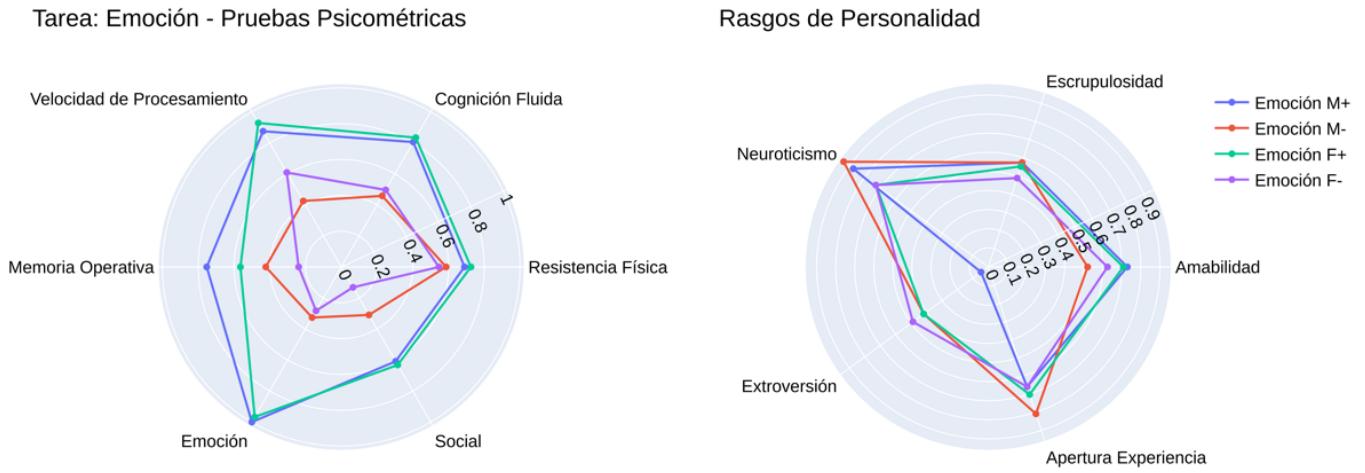


Figura 4-6: Para la población de sujetos clasificada respecto a las tareas de emoción, se muestran los resultados en las pruebas psicométricas y los rasgos de personalidad.

4.2.2. Diferencias entre la estructura y la función

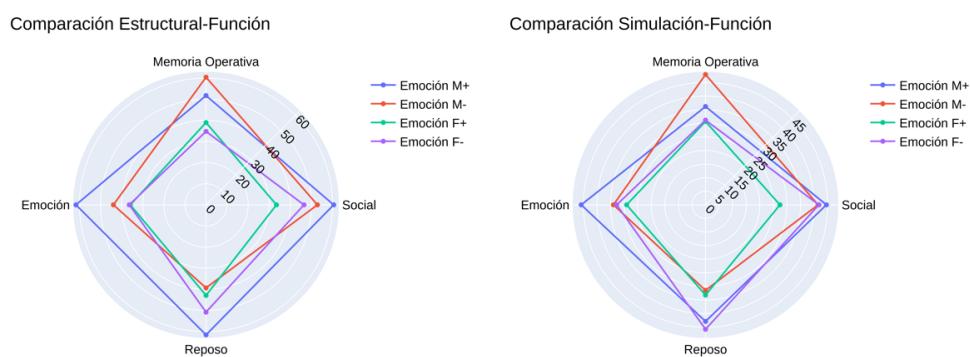


Figura 4-7: Se muestran las distancias euclidianas entre la conectividad estructural y simulada con las conectividades funcionales para distintas tareas.

Las diferencias entre las redes estructurales y simuladas con respecto de las funcionales presentan un patrón parecido 4-7; quien tiende a tener una mayor distancia en la comparación con lo estructural también la tiende a tener en la comparación con la simulada. Las diferencias con la tarea de memoria operativa en este caso nos está separando a los sujetos por sexo. A pesar de presentar un patrón parecido en la organización de las distancias, en el caso de la red funcional estas distancias son en general menores.

4.2.3. Propiedades topológicas globales

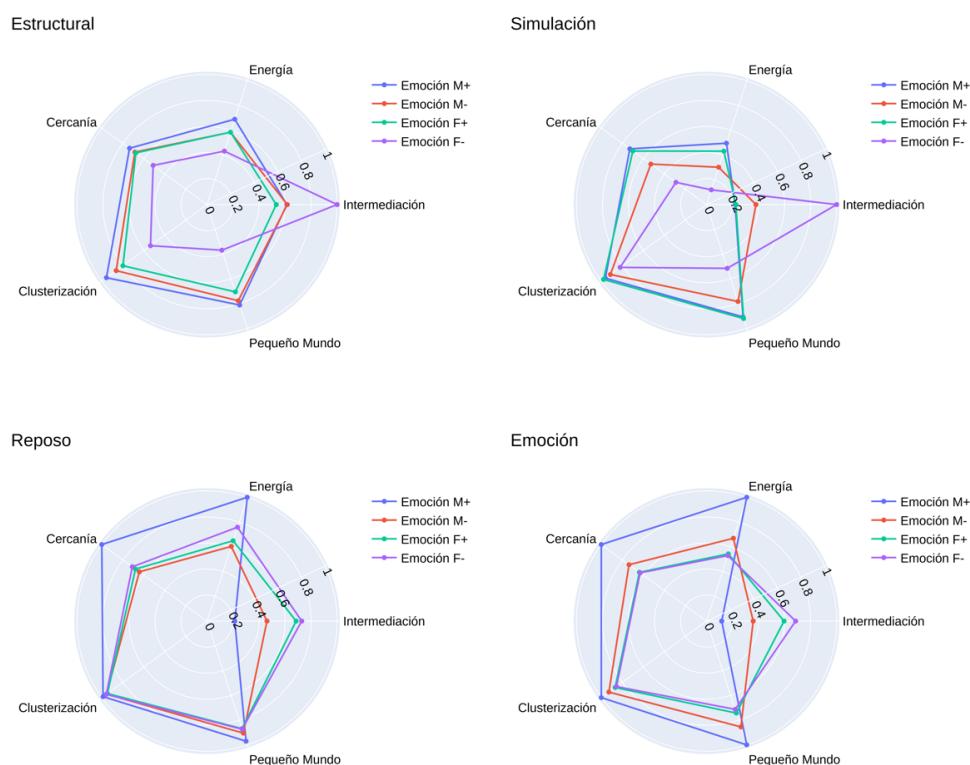


Figura 4-8: Para la población de sujetos clasificada respecto a las tareas de emoción, se muestran las medidas globales obtenidas para las redes estructurales, en reposo, simuladas y de emoción.

En la gráfica 4-8 para la red estructural se observa que la mujer con peor puntaje presenta unas propiedades topológicas que difieren del resto de sujetos, teniendo menor Energía, Cercanía y clusterización promedios, además de un menor coeficiente de pequeño mundo y una mayor Intermediación promedio. En el caso de las propiedades topológicas de la red simulada se presenta el mismo comportamiento.

En el caso de las redes funcionales se evidencia que el hombre con mejor puntaje presenta propiedades topológicas distintas al resto; este tiene los puntajes más altos en Energía promedio, Cercanía promedio, Clusterización promedio y el coeficiente de pequeño mundo, además de presentar el puntaje más bajo en Intermediación. Es de resaltar que las propiedades topológicas de la red funcional de emoción y la intermediación en la red funcional del reposo separan a los sujetos por sexo.

Al comparar las propiedades topológicas de las redes estructurales y simuladas con respecto de las redes funcionales no se evidencia una relación clara 4-8, mientras en las funcionales el hombre con mayor puntaje se presenta distinto al resto, pero en lo estructural no. Lo mismo pasa para la mujer con peor puntaje que presenta una intermediación atípica respecto al resto de sujetos en la red estructural y simulada, pero en las funcionales no.

4.2.4. Propiedades topológicas nódales

En los histogramas y el diagrama de violin de la parte superior de la gráfica 4-9 se evidencia que la distribución de las Energía y Entropía nódales es bastante parecida entre los sujetos elegidos. Es observable una tendencia en la cual los nodos con más alta entropía tienden a tener baja energía i.e. cantidad de tractos nerviosos. En la parte inferior de la gráfica observamos un comportamiento parecido, en el cual no hay grandes diferencias en la distribución de la Cercanía e Intermediación entre los sujetos.

En el caso de la conectividad funcional 4-10 se tienen en general puntajes

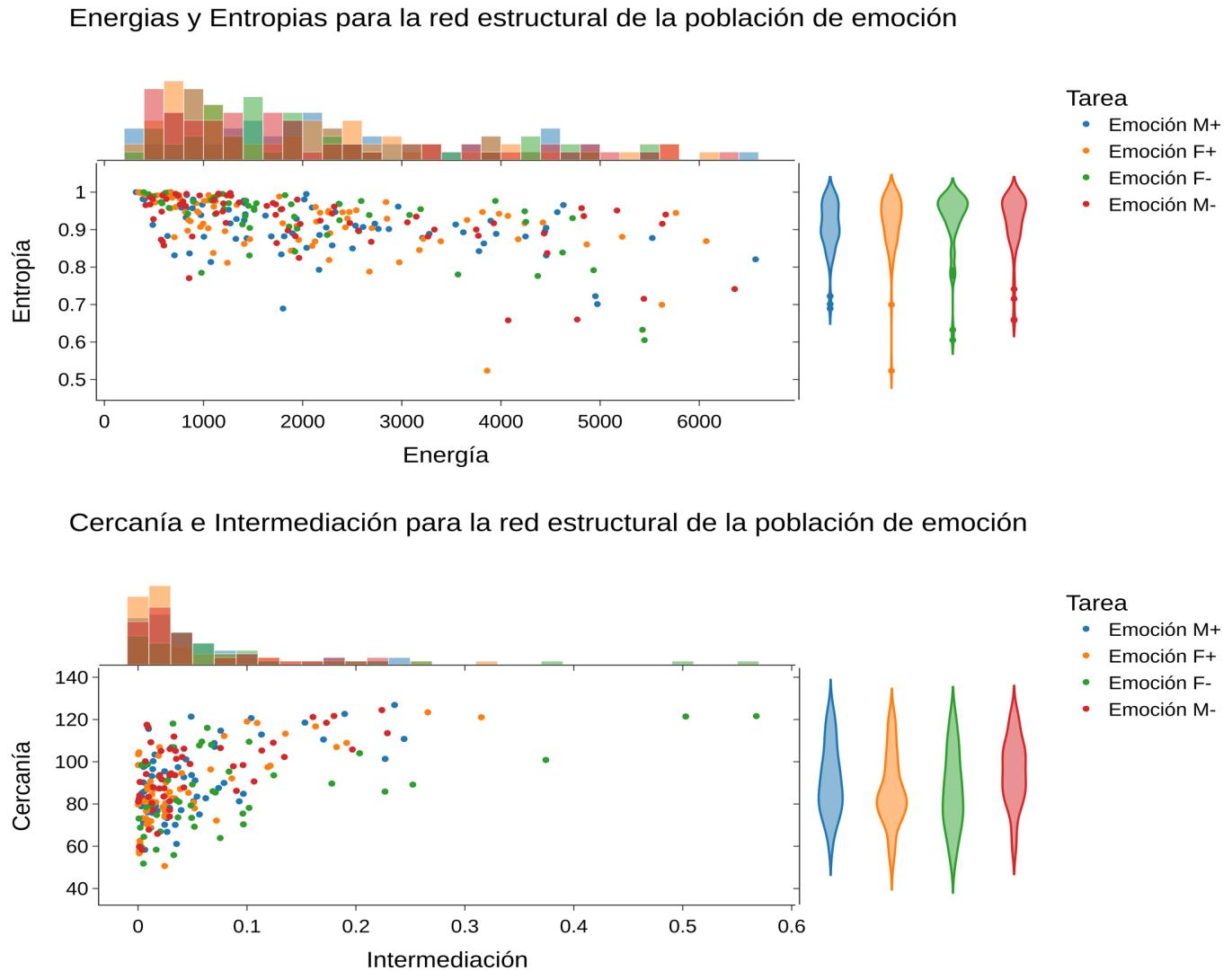
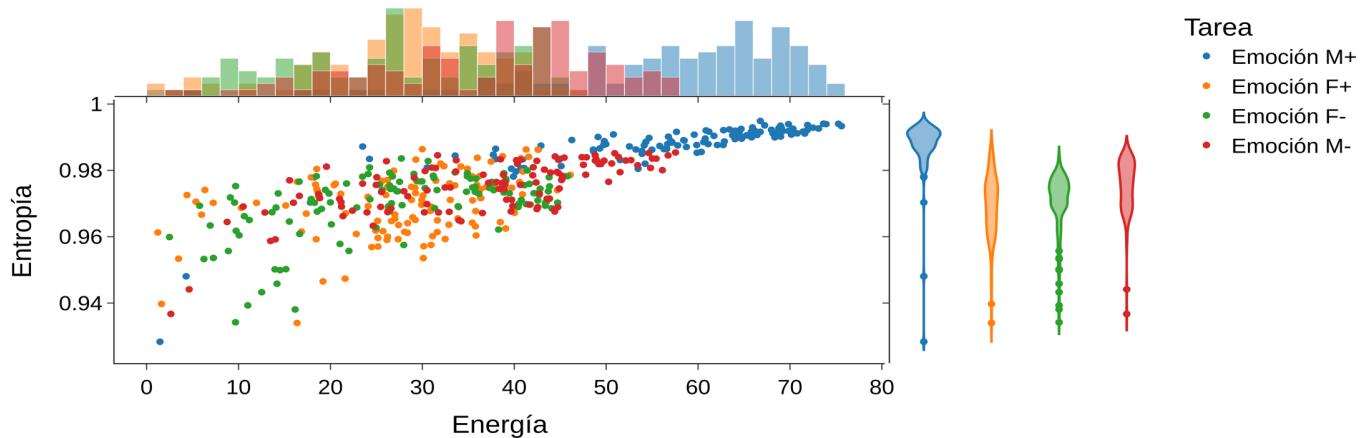


Figura 4-9: Para la población de sujetos clasificada respecto a las tareas de emoción, se muestran las medidas locales, obtenidas para las regiones cerebrales de las redes estructurales.

más altos de entropía para los nodos que en la conectividad estructural. Así mismo se ve la tendencia opuesta en donde los nodos con mayor Entropía nodal tienden a ser los nodos con mayor Energía nodal. Es de resaltar el hombre con mejor puntaje, quien presenta valores más altos de Energía y Entropía nodal respecto del resto de sujetos. En la parte inferior de la gráfica 4-10 se evidencia de nuevo al hombre con mejor puntaje como aquel que tiene unas características distintas al resto, puesto que presenta valores más

Energías y Entropias para la red funcional de la población de emoción



Cercanía e Intermediación para la red funcional de la población de emoción

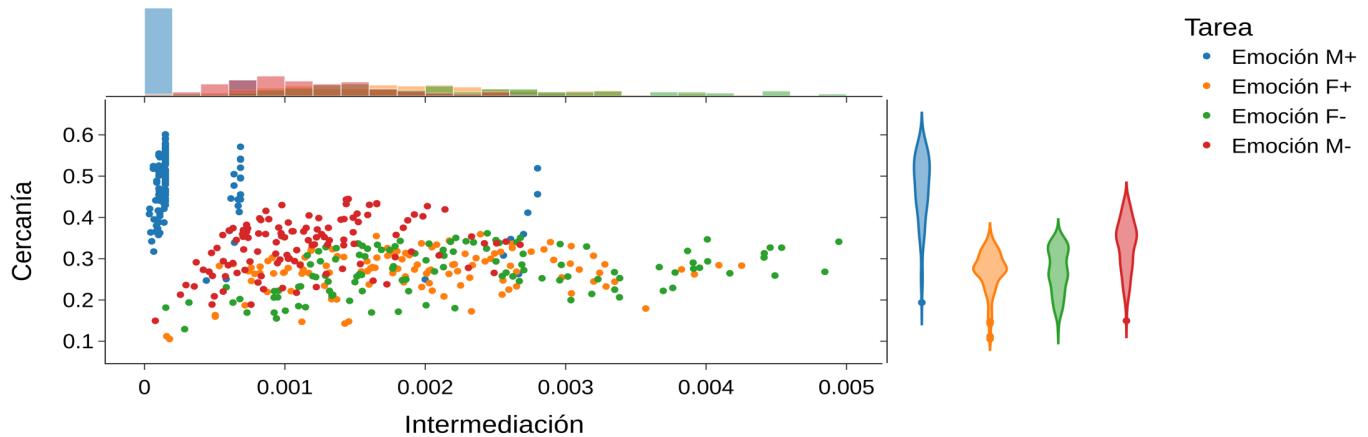


Figura 4-10: Para la población de sujetos clasificada respecto a las tareas de emoción, se muestran las medidas locales, obtenidas para las regiones cerebrales de las redes funcionales asociadas a la tarea de emoción.

bajos de Intermediación y más altos de Cercanía.

4.3. Social

4.3.1. Resultados psicométricos

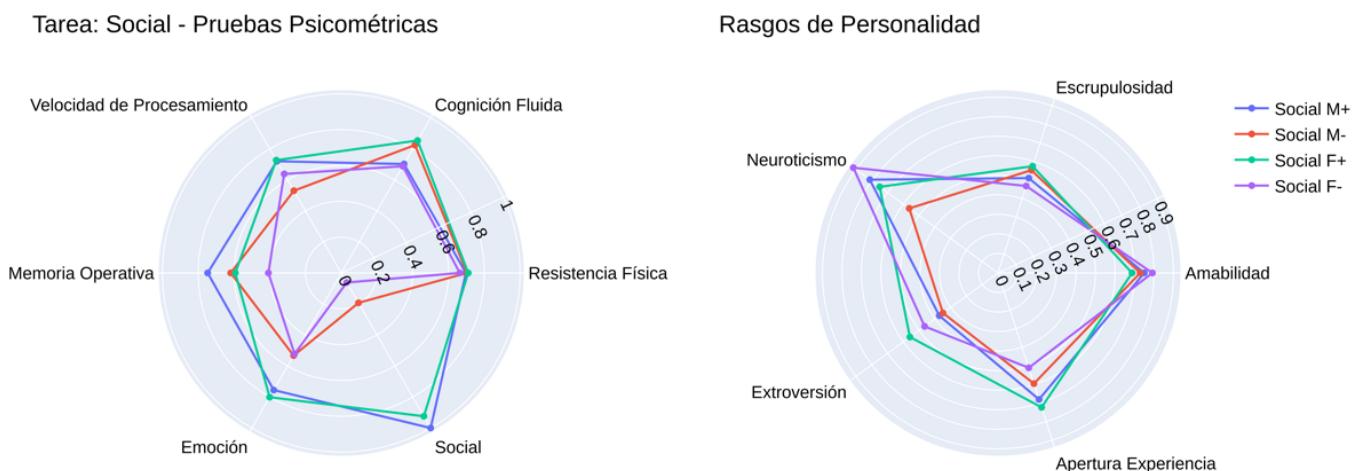


Figura 4-11: Para la población de sujetos clasificada respecto a las tareas sociales, se muestran los resultados en las pruebas psicométricas y los rasgos de personalidad.

Respecto a las pruebas psicométricas 4-11 en este caso no se observa que un puntaje más alto en lo social en general se relacione con un puntaje más alto en las demás pruebas, salvo para la prueba de emoción. En las pruebas de personalidad 4-11 no se observan grandes diferencias entre los sujetos a excepción de la medida de Neuroticismo, sin embargo en esta medida no parece agrupar a los sujetos ni por sexo ni por puntaje. La mujer con mejor puntaje en la tarea social resalta en las pruebas de personalidad por tener el mayor puntaje en Escrupulosidad, Extroversión, Apertura a la Experiencia y la menor amabilidad.

4.3.2. Diferencias entre la estructura y la función

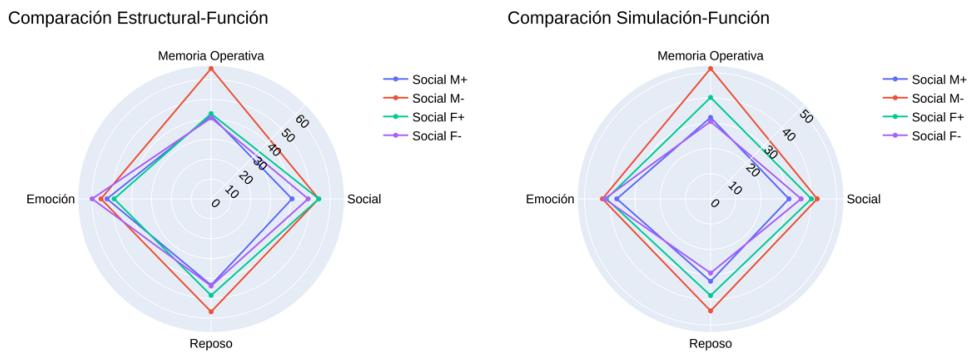


Figura 4-12: Se muestran las distancias euclidianas entre la conectividad estructural y simulada con las conectividades funcionales para distintas tareas.

El hombre con peor puntaje en la tarea social presenta la mayor distancia euclíadiana entre su red de conectividad estructural y funcional simulada con las funcionales experimentales asociadas a las tareas de reposo, social y memoria operativa, tal como se evidencia en la figura 4-12. Al igual que en las dos poblaciones anteriores se puede evidenciar que las distancias euclidianas de la conectividad funcional simulada con la conectividad funcional experimental es menor en magnitud que las de la conectividad estructural y mantienen coherencia, como el comportamiento relativo ya mencionado del hombre con peor puntaje.

4.3.3. Propiedades topológicas globales

Las propiedades topológicas globales de la red estructural parecen indicar que la mujer con mejor puntaje en la tarea social tiene una estructura de conectividad distinta al resto de sujetos 4-13, puesto que presenta punta-

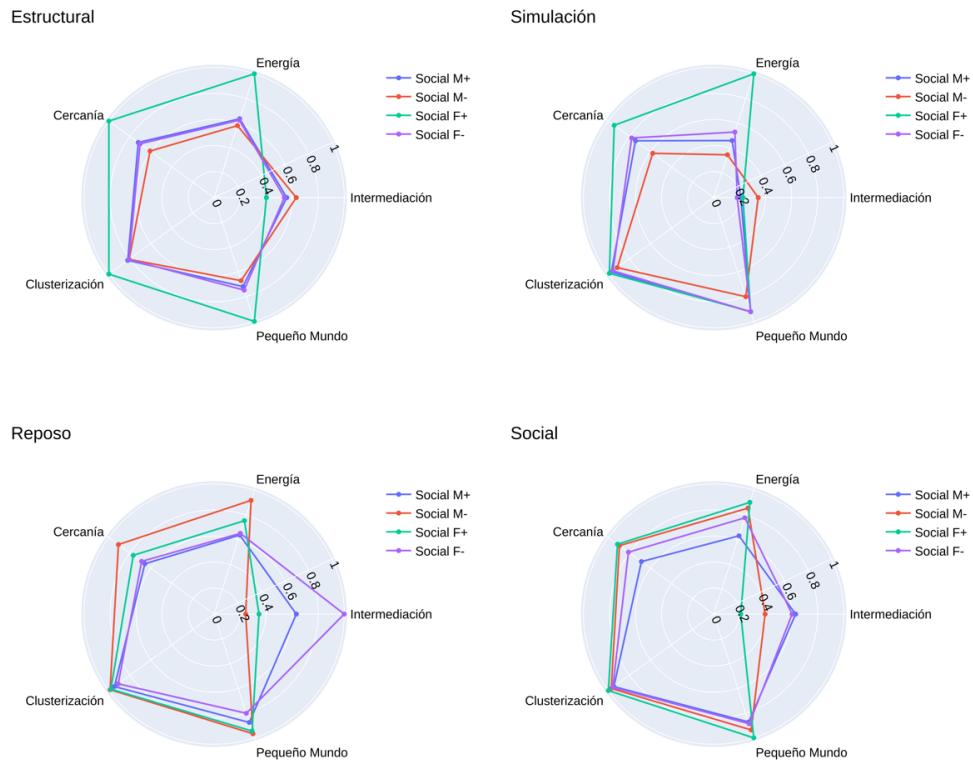


Figura 4-13: Para la población de sujetos clasificada respecto a las tareas sociales, se muestran las medidas globales obtenidas para las redes estructurales, en reposo, simuladas y social.

jes considerablemente mayores que el resto de sujetos en Energía, Cercanía, Clusterización y en el coeficiente de pequeño mundo, además de tener la menor intermediación promedio. Las propiedades topológicas globales de la red simulada, por su parte, también muestran a la mujer con mejor puntaje como un sujeto diferente al resto, en especial por su diferencia en Energía nodal promedio. Sin embargo, resalta que a diferencia de la conectividad estructural, la simulada presenta valores similares de Coeficiente de Pequeño Mundo, Intermediación y Clusterización con los otros sujetos.

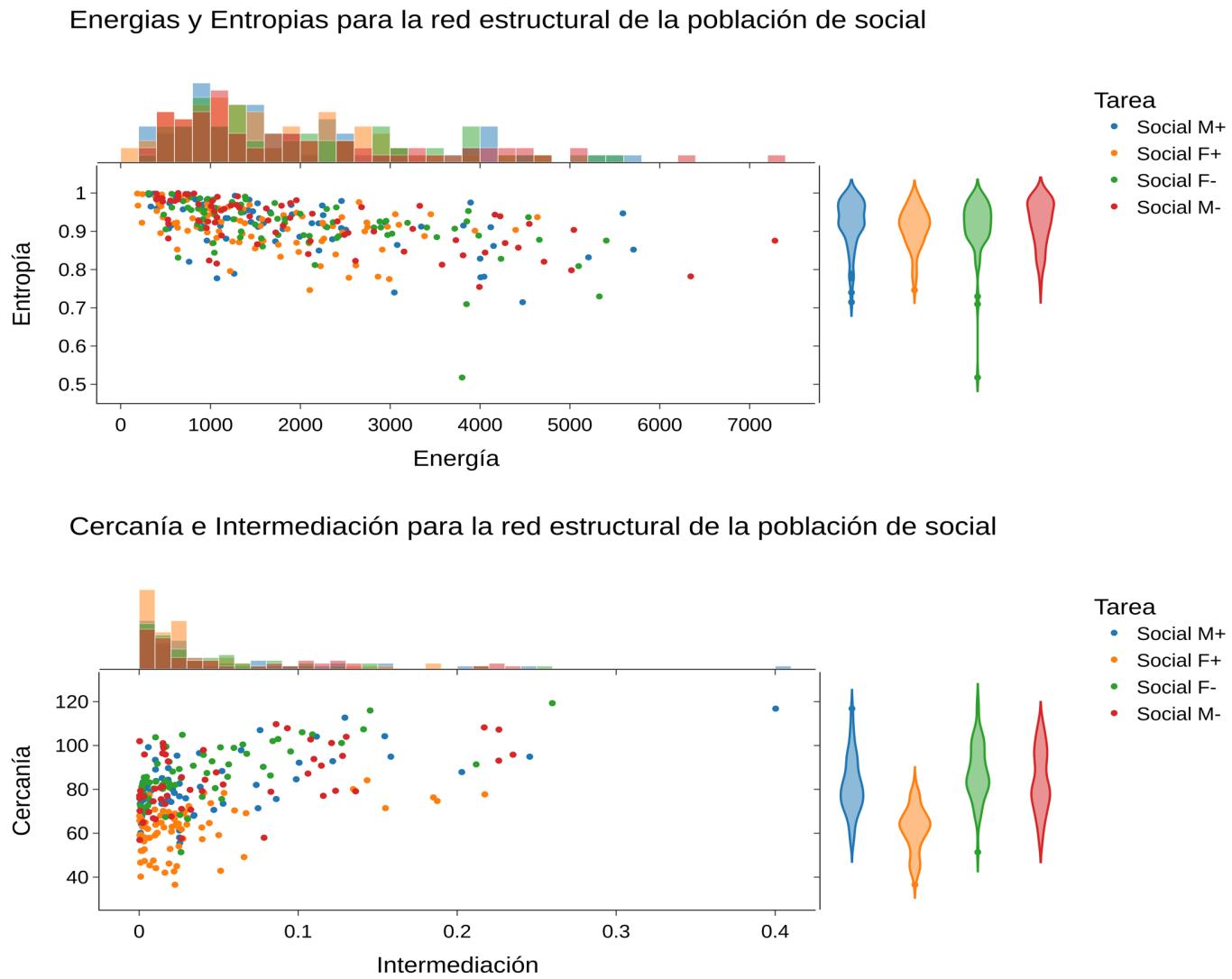


Figura 4-14: Para la población de sujetos clasificada respecto a las tareas sociales, se muestran las medidas locales, obtenidas para las regiones cerebrales de las redes estructurales.

4.3.4. Propiedades topológicas nodales

En términos de la distribución de Entropía y Energía nodal en la conectividad estructural no se observan grandes diferencias entre los sujetos, tal como se evidencia en la figura 4-14. Persiste la tendencia de las conectividades estructurales en la que los nodos con mayor Entropía nodal tienen menor

cantidad de tractos nerviosos. A pesar de que en términos de conectividad local no se diferencian los sujetos, en términos de conectividad global la mujer con mejor puntaje en la tarea social presenta una distribución de Centralidad de Cercanía e Intermediación distintas; en ambas, sus regiones cerebrales tienden a presentar valores menores al resto.

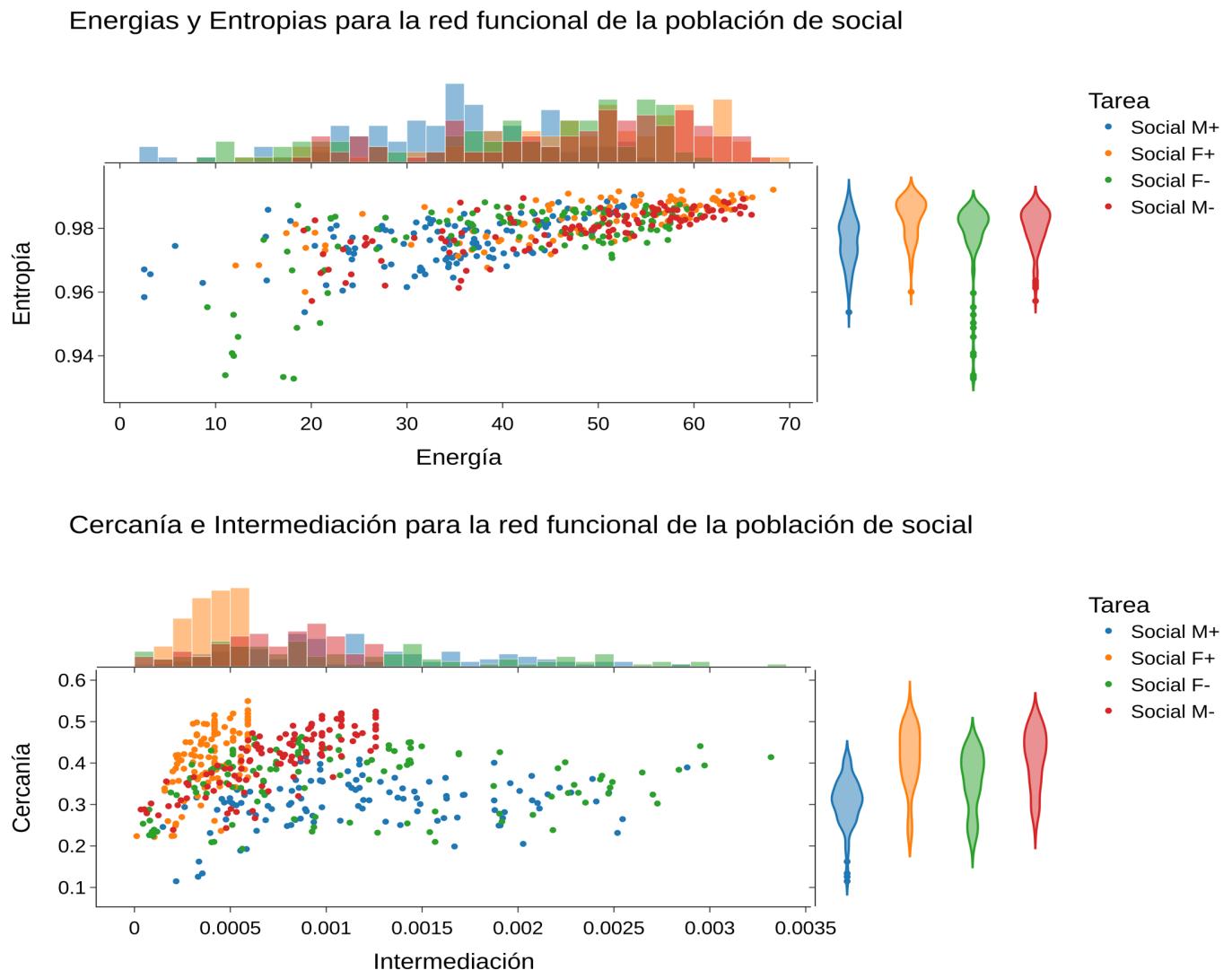


Figura 4-15: Para la población de sujetos clasificada respecto a las tareas sociales, se muestran las medidas locales, obtenidas para las regiones cerebrales de las redes funcionales asociadas a la tarea social.

Las propiedades nodales locales de la conectividad funcional presentan de nuevo el patrón persistente entre las conectividades funcionales pero distinto al de las estructurales en que los nodos con mayor entropía tienden a ser los que tienen más energía. En términos de entropía el comportamiento de la mujer con peor puntaje difiere del resto, puesto que los 8 nodos con menor entropía de los 464 presentes en la imagen pertenecen ella. En los valores más bajos de energía nodal está de nuevo la mujer con peor puntaje, pero también el hombre con mejor puntaje. En las propiedades nodales globales la intermediación pareciera dividir la población en dos; por una parte el hombre con peor puntaje y la mujer con mejor puntaje presentan valores más bajos y menos dispersos en intermediación respecto a los otros dos sujetos, por la otra, la mujer con peor puntaje tiene regiones cerebrales con hasta 6 veces más intermediación. En términos de centralidad de cercanía el hombre con mejor puntaje presenta los menores valores, tanto en promedio como en regiones cerebrales particulares.

5 Discusión y conclusiones

Este capítulo se divide en dos secciones: en la primera se presenta la discusión y conclusiones finales del trabajo de grado; en la segunda sección se discuten algunos horizontes de investigación abiertos por el trabajo.

5.1. Discusión

Dado que en este trabajo de grado se realizó un estudio de caso, no es posible generalizar lo encontrado; sin embargo es un punto de inicio para guiar futuras investigaciones con carácter poblacional.

Lo primero que resalta al observar los resultados de las tareas experimentales de las tres poblaciones estudiadas, es que tanto la tarea de emoción como la de memoria operativa exhibían un comportamiento tal que los sujetos con mejor puntaje en estas dos pruebas, tendían a tener mejor puntaje en todas las pruebas; patrón que no se evidenció respecto a los puntajes de la tarea social. En las pruebas de personalidad resalta la existencia de sujetos atípicos, que muestran puntajes parecidos al resto en todos los items excepto en uno: en la tarea de memoria operativa fue el hombre con peor puntaje en el item de amabilidad y en la de emoción el hombre con mejor puntaje en el item de extroversión.

La atipicidad de estos sujetos en uno de los items de las pruebas de personalidad, se presenta junto a una atipicidad en propiedades topológicas de las redes cerebrales, aunque no ocurre en la misma red para los dos sujetos. En

el caso del hombre con peor puntaje en la prueba de memoria operativa, su red estructural presenta propiedades topológicas globales inusuales respecto al resto de sujetos, pero en el caso del hombre con mejor puntaje en la tarea de emoción, esta atipicidad se ve reflejada en las propiedades topológicas de las redes funcionales.

Respecto al modelo, en todos los sujetos se encontró un patrón y es que las distancias euclidianas entre las redes estructurales y las funcionales, eran mayores que las distancias entre las redes simuladas y las funcionales, mostrando así que la inclusión del modelo logra efectivamente dar cuenta de interacciones de alto orden, en principio implícitas en la estructura pero necesarias para una apropiada comparación entre estructura y función. Las propiedades topológicas de las redes funcionales simuladas mostraban acuerdo con las propiedades de las redes estructurales , evidencia de esto es que sujeto que mostraba propiedades topológicas distintas al resto en las redes estructurales, también lo hacía en las funcionales simuladas.

Al observar las propiedades topológicas de la red funcional del reposo entre los sujetos, observamos que para la población de memoria operativa y de emoción la medida de Intermediación clasifica los sujetos entre sexos y no respecto a sus puntajes, siendo un patrón recurrente que las mujeres presenten una mayor intermediación.

Para las redes funcionales de las tareas en cada población, no se evidencia ninguna relación clara entre propiedades topológicas globales de estas redes y el desempeño en la tarea correspondiente. Esto se puede observar por ejemplo en la red funcional de la tarea de emoción para la población de emoción, donde las propiedades distinguen entre sexo pero no entre puntajes de la tarea.

Un patrón recurrente en todas las conectividades es que los nodos que tienen más Intermediación presentaron un menor puntaje en Energía, Cercanía, Clusterización y Pequeño Mundo. Sin embargo no es claro si esta relación entre las medidas es producto de la definición de las mismas o es una característica topológica de las redes cerebrales.

Al comparar las propiedades topológicas de las redes estructurales y funcionales, no se evidencia una relación clara entre las mismas. Esto se ejemplifica en el sujeto con menor puntaje en memoria operativa, el cual presenta un comportamiento distinto respecto al resto de sujetos, mientras que en las redes funcionales esta distinción desaparece.

Al analizar las propiedades topológicas nodales locales, hay un patrón recurrente y es que en la red estructural hay una tendencia tal que los nodos con menor Energía tienen mayor Entropía, mientras que en las distintas redes funcionales se observa el comportamiento opuesto, mayor Energía implica más Entropía.

Si comparamos los resultados de las propiedades topológicas nodales globales y locales, se tiene que para las redes estructurales las propiedades nodales locales tienen distribuciones parecidas, sin embargo las propiedades nodales globales no, por lo que resultan más apropiadas para distinguir entre sujetos.

5.2. Conclusiones

- No se encontró una relación entre las propiedades topológicas de las redes estructurales y las redes funcionales, así como tampoco una relación entre la similitud de las redes estructurales y funcionales con el desempeño en las pruebas cognitivas.
- Las medidas utilizadas para calificar el desempeño de los sujetos en la tarea de memoria de trabajo y emoción, parecen dar cuenta de un desempeño general de los sujetos en las pruebas cognitivas, mientras en la tarea social no.
- Se evidencia que las propiedades topológicas de las redes cerebrales construidas en este trabajo logran identificar la existencia de algunos sujetos atípicos en los resultados de tareas experimentales y prueba de personalidad. Sugiriendo la posibilidad de una rica interacción entre

neurociencia y psicología, lo que podría dar lugar por ejemplo a una neurociencia de redes de la personalidad.

- Mientras en la red estructural los nodos con mayor Energía nodal tienden a tener menores Entropías natales, en la red funcional los nodos con mayor Energía nodal tienden a tener mayor Entropía nodal; mostrando así unos principios de organización de la conectividad local distintos entre estas dos redes.
- El modelo generalizado de Ising sí logró dar cuenta de relaciones de más alto orden implícitas en la estructura, de tal forma que la red funcional simulada muestra en todos los casos unas distancias euclidianas menores con las redes funcionales experimentales que la red estructural.

5.3. Horizontes de investigación

En esta sección se presentan algunos horizontes de investigación que permitirían mejorar los modelos construidos en este trabajo, los análisis y las preguntas que se realizan.

5.3.1. Comportamiento poblacional

En este trabajo se realizó un estudio de caso, por lo que las conclusiones son particulares y carecen de generalidad. Una ampliación natural del trabajo hecho consistiría en replicar los análisis para subpoblaciones de sujetos que comparten alguna característica, de tal forma que se evalúe la persistencia de un patrón en la población.

5.3.2. Conectividad estructural

La conectividad estructural acá construida solo captura información de la cantidad de tractos nerviosos entre dos regiones, pero ignora toda la información de las longitudes de los tractos, de su direccionalidad y su carácter¹; además de estar construida con una parcelación específica y con un método de tractografía específico.

5.3.3. Conectividad funcional

La conectividad funcional utilizada en este trabajo presenta varios problemas. Por una parte la resolución temporal de la resonancia magnética funcional es de 0.72 segundos, sin embargo la actividad eléctrica neuronal tiene tiempos de hasta milisegundos. Por otra parte la fMRI cuantifica el gasto de oxígeno en la sangre y no la actividad eléctrica directamente, todo esto sin mencionar que las correlaciones se hallaron por medio del cálculo del coeficiente de correlación de Pearson, el cual solo cuantifica correlaciones lineales, dejando por fuera toda dependencia estadística no lineal [Dittrich \(2022\)](#). Esto puede mejorarse incorporando mediciones de MEG junto a fMRI, tal como se ofrecen para algunos sujetos en el proyecto conectoma humano [2-5](#).

5.3.4. Modelo mecánico estadístico

El modelo mecánico estadístico presenta varios puntos a mejorar. En primera instancia el modelo solo captura relaciones entre parejas de regiones cerebrales, sin embargo en el cerebro es usual encontrar interacción que se da entre tres o más regiones cerebrales. El modelo tal como se planteó admite grandes variaciones en la magnetizabilidad, lo cual no es realista neurobiológicamente, puesto que la actividad metabólica cerebral no presenta grandes variaciones

¹Estos tractos pueden cumplir funciones principalmente inhibitorias o excitatorias, siendo esto importante para entender su papel en la actividad cerebral [Buzsaki \(2006\)](#).

de su promedio, razón por la cual si se quiere darle más realismo al modelo es necesario imponer restricciones respecto a la magnetizabilidad.

5.3.5. Análisis topológico

Dada la cantidad de redes cerebrales a estudiar el análisis topológico aquí realizado fue minimal, este se puede ampliar introduciendo medidas que capturen el comportamiento en términos de segregación de los nodos, ya que en este trabajo el enfasis fue en la integración. Además de esto resulta importante estudiar la conectividad de nodos/grupos individuales de interés entre distintas tareas y poblaciones, comparando así con la literatura en neurociencia.

A parte de lo mencionado, en este trabajo faltaron algunos análisis topológicos que resultan importantes para estudiar la conectividad cerebral, algunos ejemplos son la estructura de club de ricos [Senden et al. \(2014\)](#), [Sporns \(2013b\)](#) las propiedades de control [Lynn and Bassett \(2019\)](#) y la estructura de comunidades [Sporns \(2010\)](#).

5.3.6. Aplicaciones médicas

Las herramientas de análisis acá utilizadas pueden ser potencialmente útiles en la detección de desordenes cerebrales, así como para el entendimiento del efecto de lesiones cerebrales en la actividad cerebral como un todo [Aerts et al. \(2016\)](#), por lo que una extensión natural del trabajo es extender los análisis a poblaciones de sujetos que presenten alguna enfermedad.

Bibliografía

- P. M. Abeyasinghe, M. Aiello, E. S. Nichols, C. Cavaliere, S. Fiorenza, O. Massotta, P. Borrelli, A. M. Owen, A. Estraneo, and A. Soddu. Consciousness and the dimensionality of doc patients via the generalized ising model. *Journal of clinical medicine*, 9(5):1342, 2020.
- P. M. Abeyasinghe, M. Aiello, C. Cavaliere, A. M. Owen, and A. Soddu. A comparison of diffusion tractography techniques in simulating the generalized ising model to predict the intrinsic activity of the brain. *Brain Structure and Function*, 226(3):817–832, 2021.
- H. Aerts, W. Fias, K. Caeyenberghs, and D. Marinazzo. Brain networks under attack: robustness properties and the impact of lesions. *Brain*, 139(12):3063–3083, 2016.
- S. Arslan, S. I. Ktena, A. Makropoulos, E. C. Robinson, D. Rueckert, and S. Parisot. Human brain mapping: A systematic comparison of parcellation methods for the human cerebral cortex. *NeuroImage*, 170:5–30, 2018.
- A. Avena-Koenigsberger, B. Misic, and O. Sporns. Communication dynamics in complex brain networks. *Nature reviews neuroscience*, 19(1):17–33, 2018.
- P. A. Bandettini. What's new in neuroimaging methods? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1156(1):260–293, 2009.
- A.-L. Barabási and R. Albert. Emergence of scaling in random networks. *science*, 286(5439):509–512, 1999.
- D. S. Bassett and E. T. Bullmore. Small-world brain networks revisited. *The Neuroscientist*, 23(5):499–516, 2017.

- J. Benesty, J. Chen, Y. Huang, and I. Cohen. Pearson correlation coefficient. In *Noise reduction in speech processing*, pages 1–4. Springer, 2009.
- R. F. Betzel and D. S. Bassett. Generative models for network neuroscience: prospects and promise. *Journal of The Royal Society Interface*, 14(136):20170623, 2017.
- U. Brandes. A faster algorithm for betweenness centrality. *Journal of mathematical sociology*, 25(2):163–177, 2001.
- E. Bullmore and O. Sporns. The economy of brain network organization. *Nature reviews neuroscience*, 13(5):336–349, 2012.
- G. Buzsaki. *Rhythms of the Brain*. Oxford university press, 2006.
- J. Cabral, M. L. Kringselbach, and G. Deco. Exploring the network dynamics underlying brain activity during rest. *Progress in neurobiology*, 114:102–131, 2014.
- L. Cocchi, L. L. Gollo, A. Zalesky, and M. Breakspear. Criticality in the brain: A synthesis of neurobiology, models and cognition. *Progress in neurobiology*, 158:132–152, 2017.
- J. R. Cohen and M. D’Esposito. The segregation and integration of distinct brain networks and their relationship to cognition. *Journal of Neuroscience*, 36(48):12083–12094, 2016.
- M. W. Cole, D. S. Bassett, J. D. Power, T. S. Braver, and S. E. Petersen. Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain. *Neuron*, 83(1):238–251, 2014.
- D. Cordes, V. M. Haughton, K. Arfanakis, J. D. Carew, P. A. Turski, C. H. Moritz, M. A. Quigley, and M. E. Meyerand. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data. *American journal of neuroradiology*, 22(7):1326–1333, 2001.
- T. Das, P. M. Abeyasinghe, J. Crone, A. Sosnowski, S. Laureys, A. Owen, and A. Soddu. Highlighting the structure-function relationship of the brain

- with the ising model and graph theory. *BioMed research international*, 2014, 2014.
- G. Deco and V. K. Jirsa. Ongoing cortical activity at rest: criticality, multistability, and ghost attractors. *Journal of Neuroscience*, 32(10):3366–3375, 2012.
- G. Deco, M. Senden, and V. Jirsa. How anatomy shapes dynamics: a semi-analytical study of the brain at rest by a simple spin model. *Frontiers in computational neuroscience*, 6:68, 2012.
- F. Dell'Acqua and J.-D. Tournier. Modelling white matter with spherical deconvolution: How and why? *NMR in Biomedicine*, 32(4):e3945, 2019.
- T. Dittrich. *Information Dynamics*. Springer, 2022.
- L. Emsell and S. Sunaert. Diffusion tensor imaging: A practical handbook. *New York*, 2016.
- A. Fornito, A. Zalesky, and M. Breakspear. Graph analysis of the human connectome: promise, progress, and pitfalls. *Neuroimage*, 80:426–444, 2013.
- A. Fornito, A. Zalesky, and E. Bullmore. *Fundamentals of brain network analysis*. Academic Press, 2016.
- L. Freeman. Centrality in networks: I. conceptual clarifications. social networks. *Social Network*, 1979.
- M. F. Glasser, S. N. Sotiroopoulos, J. A. Wilson, T. S. Coalson, B. Fischl, J. L. Andersson, J. Xu, S. Jbabdi, M. Webster, J. R. Polimeni, et al. The minimal preprocessing pipelines for the human connectome project. *Neuroimage*, 80:105–124, 2013.
- R. J. Glauber. Time-dependent statistics of the Ising model. *Journal of Mathematical Physics*, 4(2):294–307, 1963. doi: 10.1063/1.1703954. URL <https://doi.org/10.1063/1.1703954>.
- L. R. Goldberg. An alternative”description of personality”: the big-five factor structure. *Journal of personality and social psychology*, 59(6):1216, 1990.

- P. Hagmann, L. Cammoun, X. Gigandet, R. Meuli, C. J. Honey, V. J. Wedeen, and O. Sporns. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS biology*, 6(7):e159, 2008.
- J. Harte. *Maximum entropy and ecology*. Oxford university press, 2011.
- E. Ising. Beitrag zur Theorie des Ferromagnetismus. *Zeitschrift fur Physik*, 31(1):253–258, Feb. 1925. doi: 10.1007/BF02980577.
- E. T. Jaynes. Information theory and statistical mechanics. *Physical review*, 106(4):620, 1957.
- S. Kandeepan. Studying resting state and stimulus induced bold activity using the generalized ising model and independent component graph analysis. 2020.
- E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell, S. Siegelbaum, A. J. Hudspeth, S. Mack, et al. *Principles of neural science*, volume 4. McGraw-hill New York, 2000.
- R. M. Lawrence, E. W. Bridgeford, P. E. Myers, G. C. Arvapalli, S. C. Ramachandran, D. A. Pisner, P. F. Frank, A. D. Lemmer, A. Nikolaidis, and J. T. Vogelstein. Standardizing human brain parcellations. *Scientific data*, 8(1):1–9, 2021.
- E. A. Layden, K. E. Schertz, S. E. London, and M. G. Berman. Interhemispheric functional connectivity in the zebra finch brain, absent the corpus callosum in normal ontogeny. *NeuroImage*, 195:113–127, 2019.
- H. Lv, Z. Wang, E. Tong, L. M. Williams, G. Zaharchuk, M. Zeineh, A. N. Goldstein-Piekarski, T. M. Ball, C. Liao, and M. Wintermark. Resting-state functional mri: everything that nonexperts have always wanted to know. *American Journal of Neuroradiology*, 39(8):1390–1399, 2018.
- C. W. Lynn and D. S. Bassett. The physics of brain network structure, function and control. *Nature Reviews Physics*, 1(5):318–332, 2019.

- D. Marinazzo, M. Pellicoro, G. Wu, L. Angelini, J. M. Cortés, and S. Stramaglia. Information transfer and criticality in the Ising model on the human connectome. *PloS one*, 9(4):e93616, 2014.
- P. Montañés. *Enfermedad de Alzheimer: Memorias que se desvanecen*. Asociación Colombiana de Neurología, 2016.
- J. Mundale. Neuroanatomical foundations of cognition: Connecting the neuronal level with the study of higher brain areas. 2001.
- M. A. Munoz. Colloquium: Criticality and dynamical scaling in living systems. *Reviews of Modern Physics*, 90(3):031001, 2018.
- M. Newman. *Networks*. Oxford university press, 2018.
- M. E. J. Newman and G. T. Barkema. *Monte Carlo methods in statistical physics*. Clarendon Press, Oxford, 1999.
- R. Pathria. *Statistical Mechanics*. International series of monographs in natural philosophy. Elsevier Science & Technology Books, 1972. ISBN 9780080167473. URL <https://books.google.com.co/books?id=ejUVnQEACAAJ>.
- S. Roccas, L. Sagiv, S. H. Schwartz, and A. Knafo. The big five personality factors and personal values. *Personality and social psychology bulletin*, 28(6):789–801, 2002.
- J. Saramäki, M. Kivelä, J.-P. Onnela, K. Kaski, and J. Kertesz. Generalizations of the clustering coefficient to weighted complex networks. *Physical Review E*, 75(2):027105, 2007.
- H. Sayama. *Introduction to the modeling and analysis of complex systems*. Open SUNY Textbooks, 2015.
- M. Senden, G. Deco, M. A. De Reus, R. Goebel, and M. P. Van Den Heuvel. Rich club organization supports a diverse set of functional network configurations. *Neuroimage*, 96:174–182, 2014.

- C. Shannon. Information theory and statistical mechanics (article). *The Physical Review*, 106, 10 1948. doi: <https://journals.aps.org/pr/abstract/10.1103/PhysRev.106.620>.
- N. Shu, Y. Duan, M. Xia, M. M. Schoonheim, J. Huang, Z. Ren, Z. Sun, J. Ye, H. Dong, F.-D. Shi, et al. Disrupted topological organization of structural and functional brain connectomes in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Scientific reports*, 6(1):1–11, 2016.
- O. Sporns. *Networks of the Brain*. MIT press, 2010.
- O. Sporns. Network attributes for segregation and integration in the human brain. *Current opinion in neurobiology*, 23(2):162–171, 2013a.
- O. Sporns. Structure and function of complex brain networks. *Dialogues in clinical neuroscience*, 15(3):247, 2013b.
- E. O. Stejskal and J. E. Tanner. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The journal of chemical physics*, 42(1):288–292, 1965.
- S. Stramaglia, M. Pellicoro, L. Angelini, E. Amico, H. Aerts, J. M. Cortés, S. Laureys, and D. Marinazzo. Ising model with conserved magnetization on the human connectome: Implications on the relation structure-function in wakefulness and anesthesia. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Non-linear Science*, 27(4):047407, 2017.
- L. E. Suárez, R. D. Markello, R. F. Betzel, and B. Misic. Linking structure and function in macroscale brain networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 24(4):302–315, 2020.
- N. Tzourio-Mazoyer, B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Delcroix, B. Mazoyer, and M. Joliot. Automated anatomical labeling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the mni mri single-subject brain. *Neuroimage*, 15(1):273–289, 2002.
- D. C. Van Essen, K. Ugurbil, E. Auerbach, D. Barch, T. E. Behrens, R. Bucholz, A. Chang, L. Chen, M. Corbetta, S. W. Curtiss, et al. The human

- connectome project: a data acquisition perspective. *Neuroimage*, 62(4): 2222–2231, 2012.
- W. Van Hecke, L. Emsell, and S. Sunaert. *Diffusion tensor imaging: a practical handbook*. Springer, 2016.
- J. Vohryzek, G. Deco, B. Cessac, M. L. Kringelbach, and J. Cabral. Ghost attractors in spontaneous brain activity: Recurrent excursions into functionally-relevant bold phase-locking states. *Frontiers in systems neuroscience*, 14:20, 2020.
- J.-C. Walter and G. Barkema. An introduction to Monte Carlo methods. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 418:78–87, Jan 2015. ISSN 0378-4371. doi: 10.1016/j.physa.2014.06.014. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.physa.2014.06.014>.
- D. J. Watts and S. H. Strogatz. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *nature*, 393(6684):440–442, 1998.
- D. Weishaupt, V. D. Köchli, B. Marincek, J. M. Froehlich, D. Nanz, and K. P. Pruessmann. *How does MRI work?: an introduction to the physics and function of magnetic resonance imaging*, volume 2. Springer, 2006.
- A. Zalesky and A. Fornito. A dti-derived measure of cortico-cortical connectivity. *IEEE transactions on medical imaging*, 28(7):1023–1036, 2009.