

# Entrega Final: Simulación de lesiones en el cerebro y cuantificación de su impacto a partir de teoría de grafos y mecánica estadística

J. C. Higuera C.\* , K. N. Ramos G.† , D. A. Heredia F.‡ ,  
C. D. Salazar G§ , F. R. Amador G¶

Introducción a la investigación teórica,  
Departamento de física, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

8 de Febrero de 2022

## Resumen

*En este trabajo se buscaron ampliar los estudios computacionales de la relación estructura-dinámica desde la óptica de las lesiones cerebrales. Primero se construyeron grafos que capturaban aspectos de la estructura y la dinámica cerebral, esto a partir de datos de resonancia magnética estructural y funcional. Luego, se caracterizó la estructura de conectividad de estas redes, buscándose nodos con alta conectividad que en la literatura se reportan como las regiones de mayor interés médico; posteriormente se reprodujeron *in-silico* las redes funcionales a partir de ejecutar sobre las redes estructurales, un modelo de máxima entropía de la dinámica cerebral (*Ising Generalizado*), evaluándose su desempeño para reproducir la actividad metabólica en reposo. Finalmente se simularon lesiones cerebrales por medio de cambios en la topología de la red, evaluándose el efecto de estas lesiones en la estructura de conexiones del grafo por medio de herramientas de la ciencia de redes, y su efecto en la dinámica por medio del cambio en las correlaciones de la actividad entre regiones cerebrales, y en la diversidad de estados accesibles del sistema (entropía). Se encontró una relación directa entre los nodos que mejor puntuaban en medidas topológicas estructurales con nodos importantes en términos funcionales, así como que el modelo de *Ising* aplicado sobre la matriz estructural refleja las características principales del cerebro en reposo actuando como un sistema de máxima entropía. Luego de lesionar se encontró que la medida de intermedición geodésica en la estructura es la que mejor predice el impacto a nivel funcional, y además se observó un aumento en la entropía, relacionado con una disminución de las restricciones en los estados que explora el sistema.*

---

\*[jchiguera@unal.edu.co](mailto:jchiguera@unal.edu.co)

†[kramosg@unal.edu.co](mailto:kramosg@unal.edu.co)

‡[dherediaf@unal.edu.co](mailto:dherediaf@unal.edu.co)

§[cdsalazard@unal.edu.co](mailto:cdsalazard@unal.edu.co)

¶[framadory@unal.edu.co](mailto:framadory@unal.edu.co)

# 1. Justificación

El cerebro es el órgano que sustenta la inteligencia humana, la percepción, el movimiento coordinado, las emociones y la experiencia subjetiva, aspectos transversales a todas las áreas de la vida humana; su estudio es quizás uno de los más grandes retos científicos y ha sido particularmente enfrentado por los científicos en los últimos años gracias a los avances en técnicas para medir la estructura y actividad cerebral de forma no invasiva, como por ejemplo, la resonancia magnética, la tomografía por emisión de positrones y la magnetoencefalografía [1]. Estudiar el cerebro es de tal importancia que entender cómo evitar su mal funcionamiento es un problema de salud pública y, a nivel académico, comprender el funcionamiento del cerebro es una cuestión relevante para una amplia variedad de áreas tales como la psicología, la filosofía de la mente, la antropología, la pedagogía, la biología, la sociología, etc.

Desde el trabajo de Ramón y Cajal se conoce que el cerebro está compuesto por unidades celulares básicas llamadas neuronas [2]. Sin embargo, el estudio de las neuronas individuales no nos explica el funcionamiento del cerebro, el cual tiene del orden de  $10^{11}$  neuronas, cada una con un promedio  $10^5$  conexiones sinápticas. Por lo cual entender cómo el funcionamiento del cerebro emerge de los patrones de comunicación entre grandes números de elementos neuronales es uno de los más grandes retos de la neurociencia moderna [3]. 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 muchos elementos.

Recientemente el enfoque de complejidad dado por la ciencia de redes ha resultado útil para entender comportamientos que emergen de interacciones entre varias componentes. 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, 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 [4].

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 [4], además de estar en el centro de las cuestiones alrededor de los desordenes cerebrales [5]. A pesar de décadas de investigación centrada en la actividad cerebral desde el enfoque de las redes, la estructura anatómica de las redes cerebrales y los aspectos funcionales de su dinámica espacio-temporal siguen siendo un misterio [6].

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. Esto dado que desde la segunda mitad del siglo pasado este formalismo también se ha aplicado exitosamente en el contexto de los sistemas complejos y la ciencia de redes [7]. Un ejemplo del reconocimiento de esto es el premio nobel de física dado este año a los sistemas complejos [8], donde la mitad fue otorgado a Giorgio Parisi quien usando modelos traídos de la física de materiales (modelo de Ising) estudió la interacción entre el orden y desorden en distintos sistemas, interacción fundamental para los sistemas complejos.

Para estudiar la actividad emergente del cerebro a partir de la teoría de redes comple-

jas y la mecánica estadística, es particularmente útil estudiar la actividad del cerebro en reposo, esto porque en ausencia de estímulos (reposo) el cerebro exhibe su dinámica intrínseca y expone una mayor relación entre la estructura y la dinámica, presentando así una oportunidad idónea para realizar estudios de la actividad cerebral emergente [9]. Una de las formas de abordar la dinámica emergente y la relación estructura-dinámica, es el plantearimiento de modelos para la interacción causal/comunicativa entre regiones del cerebro [3], por lo que en esta dirección se han planteado modelos basados en la conductancia de iones, osciladores acoplados [9] o el modelo de Ising [6].

Con el modelo de Ising se ha encontrado, así como en muchos otros sistemas complejos, la importancia de la interacción entre el orden y el desorden para estudiar la dinámica emergente. En particular, se ha reportado un mejor fit del modelo de Ising en la reproducción de la actividad cerebral en reposo cuando el parámetro de temperatura se encuentra próximo a la temperatura crítica [10], punto que se asocia con un balance entre la fase ordenada del sistema de espines y la fase desordenada. Este punto crítico resulta de particular importancia puesto que es ahí donde los sistemas exhiben un mayor repertorio dinámico [11], propiedad que se sospecha busca optimizarse en el cerebro. Evidencia de esto es la presencia de *Club de ricos* en la estructura cerebral, es decir, clusters de nodos muy centrales, los cuales se asocian con una mayor diversidad de estados dinámicos [12].

A pesar de estos avances hechos en el estudio de la dinámica del cerebro, muchos autores coinciden en que la relación estructura-dinámica se encuentra todavía pobremente entendida [1], [4], [10]. En particular de la exploración de artículos reportamos una ausencia de trabajos que generen modificaciones a la estructura (topología de la red) de tal forma que evalúen los efectos de estas modificaciones en la diversidad de estados dinámicos del sistema, hecho que motiva el objetivo general de este trabajo.

Finalmente, para terminar está sección de justificación nos gustaría comentar que el estudio de sistemas biológicos desde la perspectiva de los sistemas complejos es parte integral del proyecto de vida en ciencia de 4 de los 5 integrantes del grupo, es un tema que nos apasiona intensamente y resulta ser la principal justificación para realizar este trabajo. Además de esto, nos parece valioso comentar que el uso del formalismo y herramientas de las redes complejas en el cerebro se presentan como un enfoque reciente en el panorama de la neurociencia y los sistemas complejos en Colombia, en especial para la Universidad Nacional, donde si bien existen grupos de investigación dedicados a la neurociencia, generalmente asociados a los departamentos de medicina, psicología y biología, y otros en física que exploran redes y sistemas complejos como el grupo de sociofísica y econofísica, no existe un entorno de investigación interdisciplinaria donde se trabaje en conjunto neurociencia a la luz de los sistemas complejos. Este proyecto trae a colación este campo de estudio al departamento de física y pretende por medio de poner a disposición en GitHub los códigos y datos utilizados, servir como una primera guía para quien este interesado en explorar y profundizar sobre la aplicación de la teoría de redes complejas y la mecánica estadística en el análisis y estudio del cerebro.

## 2. Pertinencia Social

La pertinencia social de este proyecto se da en función de las potenciales aplicaciones médicas que pueda tener, puesto que la evaluación del impacto de lesiones a partir de su efecto en la diversidad de estados puede ser un indicador útil de la magnitud del impacto de una lesión.

### 3. Marco teórico

En esta sección se presenta el fundamento teórico de las herramientas que se usarán en este trabajo.

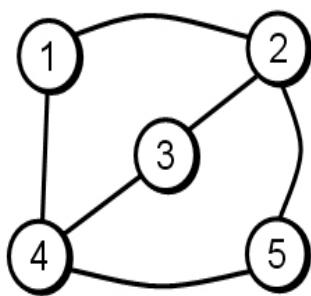
#### 3.1. Ciencia de redes

Uno de los más recientes desarrollos de la ciencia de sistemas complejos son las redes, en donde su aplicación fue estimulada por dos trabajos seminales sobre las propiedades de *pequeño mundo* [13] y *libre de escala* [14]. La ciencia de redes complejas o ciencia de redes ha presentado un rápido crecimiento y ha traído 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 [15].

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 discutidas en ciencias de la computación [15]. Todas estas investigaciones se centran en estudiar la conexión, es decir, la interacción entre los componentes del sistema, no solo las propiedades del componente individual.

Los modelos de red difieren de otros modelos dinámicos más tradicionales en aspectos fundamentales, por ejemplo los componentes del sistema pueden estar (y usualmente lo están) conectados de forma irregular y no-uniforme. Al contrario que los autómatas celulares, esta conectividad inhomogénea dificulta estudiar estos sistemas en términos matemáticos (por ejemplo 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. [15].

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 corresponde a parejas de nodos que pueden ser ordenadas o no acordé a 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  $i, j$ .



M	1	2	3	4	5
1	0	1	0	1	0
2	1	0	1	0	1
3	0	1	0	1	0
4	1	0	1	0	1
5	0	1	0	1	0

Figura 1: Grafo y matriz de adyacencia correspondiente, extraída de [16]

Acorde a 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

## 3.2. Accediendo a las propiedades topológicas de la red

La ciencia de redes nos ofrece una amplia variedad de herramientas para cuantificar propiedades de los nodos, enlaces o las redes como un todo. Con estas herramientas se buscan cuantificar propiedades tales como centralidad, intermediación, clusterización, aletoriedad, comunicabilidad, integración y segregación.

A continuación se expondrán las medidas de redes que se plantean usar en este trabajo, puede que algunas se modifiquen acorde a las propiedades del grafo que se pueda construir a partir de los datos de resonancia magnética estructural.

## 3.3. Medidas nodales

A continuación se presentan medidas para cuantificar propiedades de los nodos acorde a su ubicación en la estructura de relaciones de la red

### Grado o Fuerza

El grado es la medida nodal más común y fácil de calcular, está en particular cuantifica la centralidad local de un nodo, es decir su centralidad acordé solo a sus conexiones locales, esto se ve reflejado en su calculo que es simplemente el conteo de los enlaces directos que tiene un nodo, en caso de qué la red sea pesada, este conteo será la suma de los pesos de los enlaces del nodo [7], esta medida se puede cuantificar a partir de la matriz de adyacencia de la siguiente manera:

$$k_i = \sum_j a_{ij}, \quad (1)$$

donde  $k_i$  es el grado y  $a_{ij}$  las componentes de la matriz de adyacencia, note que está definición es válida independientemente de si la red es pesada o no pesada.

### Centralidad de Autovector

La centralidad de Autovector en contraposición con el grado es una medida de centralidad nodal global, es decir cuantifica la centralidad de un nodo acorde a su lugar en la red como un todo, no solo en base a sus relaciones directas, esta medida se calcula obteniendo el autovalor más grande de la matriz de adyacencia del grafo, de tal forma que la casilla  $i$ -ésima de este autovector corresponde a la centralidad global del nodo  $i$ . [7]

### Intermediación geodésica ( Betweenness)

La idea central de la intermediación consiste en cuantificar qué tanto un nodo se encuentra en el camino entre otros nodos. En esta medida particular nos interesa cuantificar la intermediación a través de la comunicación geodésica en la red, es decir la comunicación que ocurre entre los caminos con menor cantidad de enlaces que conectan cualquier pareja de nodos. El coeficiente de intermediación o coeficiente de intermediación geodésica del nodo  $i$  corresponde a la razón entre el número de geodésicas que atraviesan por el nodo  $i$  y el número total de geodésicas de la red, de tal forma que este coeficiente es 1 si toda la comunicación geodésica es intermediada por  $i$  y 0 si nada de esta comunicación es intermediada por  $i$  [7].

$$b(i) = \sum_{j \neq k} \frac{n_{jk}(i)}{n_{jk}}, \quad (2)$$

donde  $n_{jk}(i)$  corresponde al número de geodésicas entre los nodos  $j$  y  $k$  que atraviesan por el nodo  $i$  y  $n_{jk}$  el número total de geodésicas.

### Comunicabilidad

Este algoritmo hace uso de la descomposición espectral de la matriz de adyacencia, por lo tanto depende de que se pueda aplicar el teorema de descomposición espectral, lo cual, impone que nuestra matriz sea simétrica o en otras palabras que el grafo sea no-dirigido. Lo que se busca cuantificar con esta medida es la comunicabilidad que hay entre dos nodos [17].

$$C(u, v) = \sum_{j=1}^n \phi_j(u)\phi_j(v)e^{\lambda_j}, \quad (3)$$

donde  $\phi_j(u)$  es el  $u$ -ésimo elemento del  $j$ -ésimo autovector ortonormal de la matriz de adyacencia asociado con el autovalor  $\lambda_j$ .

### Clusterización

El coeficiente de clusterización busca cuantificar la clusterización de un nodo a partir de la transitividad de sus relaciones, es decir, se asume que si un nodo es altamente clusterizado entonces los nodos conectados a este deben estar conectados entre sí, de tal forma que se define el coeficiente de clusterización precisamente como la razón entre el número de relaciones transitivas (triángulos) que tiene un nodo, respecto al número de relaciones transitivas que podría tener maximalmente si todos sus nodos adyacentes estuvieran conectados entre sí [7].

## 3.4. Medidas para la red como un todo

En el contexto de la neurociencia son particularmente importantes dos clases de medidas que nos dan información sobre la topología de la red como un todo, estas son las medidas de integración y segregación; estas buscan cuantificar la capacidad de la red para soportar procesos informáticos que impliquen integrar o segregar la información, en particular el cerebro es reconocido por tener óptimo balance entre segregación e integración [18].

### Medidas de integración

La integración refiere a la interconectividad de las redes como un todo y a su capacidad de intercambiar información. A nivel nodal la integración se asocia con la centralidad,

puesto que son los nodos con alta centralidad los que más suelen contribuir a la integración estructural de la red y a los flujos de información [18].

A continuación se enumeraran las medidas de integración usadas en este trabajo:

1. Distancia geodésica promedio: Esta medida consiste en promediar todas las distancias geodésicas de los nodos en la red, de esta forma una baja distancia geodésica promedio implica una fácil comunicación en la red y por lo tanto una alta integración.
2. Centralidad de autovector: Con esta medida se busca encontrar a los nodos que más aportan a la integración de la red.

### Medidas de segregación

La segregación o especialización refiere a qué tanto los elementos de una red forman cliques o clusters separados, siendo una medida así de la potencialidad de la red para ejecutar procesos de forma independiente [18].

En este trabajo la única medida de segregación a usar es la clusterización nodal y la clusterización de la red, la clusterización nodal ya fue definida en 3.3 y la clusterización de la red se define como el promedio de la clusterización nodal entre todos los nodos de la red, siendo así una medida de qué tan densamente interconectados están los nodos que son vecinos.

### Coeficiente de pequeño mundo

Dada la importancia del balance entre la integración y la segregación en las redes cerebrales resulta interesante calcular el coeficiente de pequeño mundo  $\sigma$ , esta medida es la razón entre el coeficiente de clusterización de la red y la distancia geodésica promedio, de tal forma que baja clusterización y alta distancia geodésica promedio resultan en un coeficiente de pequeño mundo bajo y una alta clusterización y baja distancia geodésica promedio en un coeficiente alto.

## 3.5. Ciencia de redes en el cerebro

Para aplicar la ciencia de redes en algún sistema es necesario realizar una identificación en el mismo respecto a qué elementos se considerarán como nodos y cómo se definirán sus relaciones, esto implica necesariamente tener acceso a una gran cantidad de información del sistema, en particular de sus elementos y las relaciones entre los mismos. Esta disponibilidad de datos solo fue posible hasta la llegada de las técnicas de neuroimagen [1], las cuales nos han permitido mapear el cerebro de forma no invasiva en la escala de los milímetros; y es en base a datos obtenidos de neuroimagen, y en particular a datos de resonancia magnética estructural y funcional que se desarrollará este proyecto.

### 3.5.1. 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 [19]:

1. Se dispone el tejido en cuestión al interior de un campo magnético intenso, en el caso de los datos utilizados en este proyecto  $B = 3[T]$ .

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 medimos 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 tanto estructural como funcional. La resonancia estructural busca excitar los núcleos de los átomos de hidrógeno, para así identificar a los tejidos, mientras que la resonancia funcional se fundamenta en que la hemoglobina cuando se encuentra desoxigenada presenta propiedades magnéticas, en contraposición a cuando está oxigenada; de tal forma qué es posible por medio de la resonancia magnética detectar las diferencias en la susceptibilidad magnética de la sangre al desoxigenarse la hemoglobina producto de la actividad neuronal. [19].

### 3.5.2. Definiendo los nodos en una red cerebral: la parcelación

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.

Como ya se mencionó, 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, 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 extraer de los datos analizados.

Dejando de lado por un momento las limitaciones actuales en los métodos de medición y obtención de imágenes en el cerebro, se reconocen como características ideales de un nodo en un conectoma [20],

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

La homogeneidad a nivel celular en los nodos puede ser definida desde una perspectiva 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, y se recurre a la parcelación del cerebro utilizando surcos y giros de referencia que no necesariamente coinciden con las propiedades microscópicas de los tejidos [20].

Finalmente, también es importante reconocer 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.

Existen cuatro estrategias principales para la definición de los nodos y parcelación del cerebro: anatómica, aleatoria, funcional y basada en vértices; sus limitaciones y ventajas se encuentran dadas en la figura 2,

Parcelación	Descripción	Strenghts	Limitaciones
Anatomical	Node definitions based on a priori 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 parcellates 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 a priori 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 2:** Ventajas y limitaciones de las diferentes metodologías de parcelación en el cerebro. Tabla extraída de [20] Table 2.

Estos esquemas de parcelación resultan en ligaduras implícitas sobre el sistema a analizar. Estudios que han comparado múltiples sistemas de parcelación actuales, reconocen la no existencia de un método óptimo que sea capaz de ofrecer una descripción tanto funcional como anatómicamente consistente con las características que se espera de un nodo en el cerebro [21]. Una posible forma de lidiar 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, small world) que capturen propiedades independientes de la discretización del sistema [22].

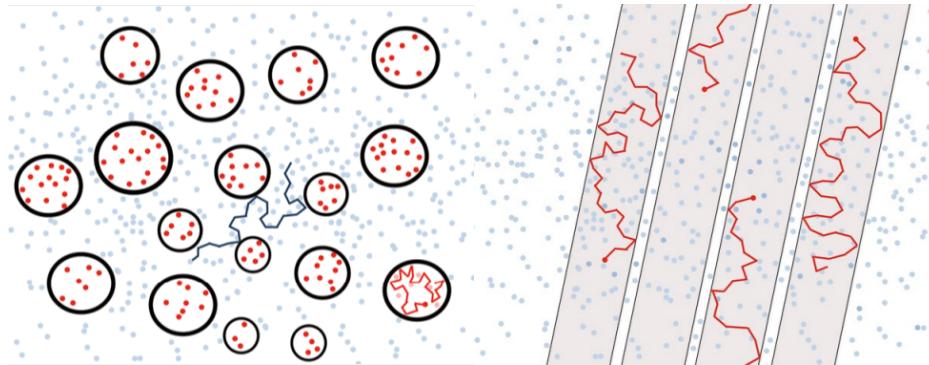
Pese a las limitaciones de las metodologías para parcelar, se busca estandarizarlas [23], conociendo así sus fortalezas y debilidades frente a la especialización de regiones cerebrales, las características anatómicas del nodo, y su interpretación en términos médicos y del procesamiento de información específica (i.e *task related networks*).

### 3.6. Definiendo los enlaces en redes cerebrales, tractografía

Así como los nodos tienen unas características ideales que todo sistema de parcelación debería en principio cumplir, también los enlaces, parte que define la topología y los canales de comunicación entre las regiones de la red, deberían cumplir la siguientes propiedades, para obtener una descripción confiable del sistema dentro de los límites que también impone su discretización para aplicar la teoría de grafos [20]:

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* [4], la metodología predominante, sobretodo en los humanos, para el mapeo de la conectividad estructural, viene del uso de la *magnetic resonance* (MR) con *diffusion-weighted imaging* (DWI).



**Figura 3:** Difusión anisótropa en tejidos como la materia blanca, compuesta de tractos nerviosos. Tomado de [24].

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, intercalando mayoritariamente 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, el cual se ve obstaculizado pues los tractos nerviosos provocan una difusión anisótropa en el tejido, ver figura 3. Esta difusión puede ser detectada mediante mediciones de la difusión del agua DWI con MR en múltiples direcciones espaciales, por lo menos seis de ellas independientes, para así describir la difusión del agua en cada uno de los voxels (análogos a los pixeles en 2D) que forman las componentes y dictan la resolución de la imagen [19].

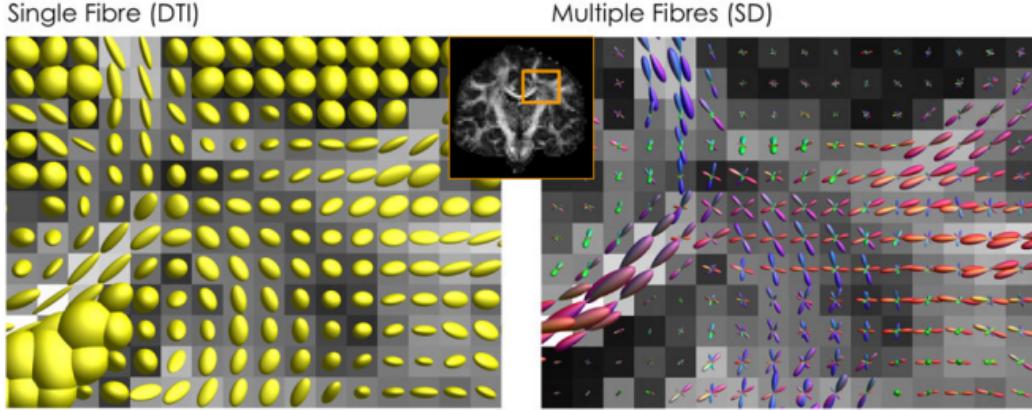
Luego de elegir un esquema de parcelación para las regiones corticales y subcorticales que se busca analizar, se utilizan los datos de difusión de los voxels en la materia blanca para mediante un algoritmo de tractografía, mapear las conexiones directas entre una masa neuronal y las otras. Los algoritmos de tractografía son fundamentales 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 [20].

Se reconocen tres dimensiones para los algoritmos de tractografía: deterministas o probabilísticos, localmente voraces u óptimos globalmente y basados o no en difusión multidireccional, sus características se observan en la figura 2.

Respecto a la utilidad de estas dimensiones, los algoritmos de tractografía globalmente optimizados se han reconocido como mejores para lidar y reconstruir trayectorias con voxels afectados por ruido o que correspondan a regiones donde múltiples fibras se cruzan, algo que para un algoritmo localmente voraz afectaría la dirección de la trayectoria o detendría el proceso de rastreo [25].

Por otra parte, 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 tracto nervioso, estimando la respectiva incertidumbre asociada a la trayectoria [20]. Observe en la figura 4, como los algoritmos multidireccionales en un modelo de elipsoides reconocen trayectorias de otra forma obviadas considerando en cada voxel solo una dirección principal de propagación para la difusión del agua.



**Figura 4:** Modelos de elipsoides para la señal de difusión, considerando solo una dirección o cruces entre múltiples fibras. Tomado de [26] Figure 1.

Una vez las trayectorias de los tractos entre regiones cerebrales han sido calculadas, al menos las trayectorias que el algoritmo puede reconocer, corresponde transformar esta pléthora de fibras en un link con peso, que conecta los nodos de la parcelación. Una de las formas más ampliamente utilizadas consiste en inferir el peso del link a través del conteo de las fibras que unen directamente a las dos regiones de interés, dejando de lado en el proceso características como el recorrido espacial, la longitud y las propiedades intrínsecas (e.g inhibitoria) de cada fibra individualmente [20].

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 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 links estructurales para una descripción satisfactoria del conectoma.

### 3.6.1. Definiendo los enlaces en redes cerebrales: correlaciones

Específicamente el término conectividad funcional hace referencia a la captación de patrones de desviación de la independencia estadística entre unidades neuronales distribuidas y a menudo unidades neuronales. [27] La base de toda conectividad funcional son los datos de series temporales de grabaciones neuronales. Estos datos pueden extraerse de registros celulares de tipo EEG, MEG, fMRI. [4]

A diferencia de la conectividad estructural, la conectividad funcional depende en gran medida del tiempo y puede ser estadísticamente no estacionaria. En varios casos, la conectividad funcional cambia en una escala de cientos de milisegundos, y está modulada por las demandas de tareas externas, la estimulación sensorial, o incluso existe una gran actividad cuando decidimos observar el cerebro en reposo. Dado que expresa relaciones estadísticas, la conectividad funcional no hace ninguna referencia explícita a los efectos causales entre los elementos neuronales ni a un modelo estructural subyacente de la anatomía. Por lo tanto,

una dependencia estadística observada entre dos nodos no permite inferir una interacción causal entre ellos. [4]

La relaciones utilizadas para representar la conectividad de tipo funcional en el cerebro son trabajadas como correlaciones; una correlación es cualquier tipo de relación estadística entre dos variables aleatorias  $X$  y  $Y$  que no necesariamente refleja la causalidad de una variable en la otra y, sin embargo, da información acerca del vínculo que existe entre un par de variables aleatorias. [28]

La conectividad funcional en el cerebro es comúnmente construida a partir alguna medida de correlación, la cual nos puede dar información acerca de qué partes trabajan juntas cuando se mide la actividad, o qué otras partes están relacionadas con la inhibición del funcionamiento de otras partes. En este trabajo se usará la medida de correlación de Pearson [29].

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 toman como dos poblaciones, la forma del coeficiente de Pearson depende de la covarianza (valor indicativo del grado de variación conjunta de dos variables respecto a sus medias) y la desviación estándar (medida utilizada con el fin de cuantificar la dispersión de un conjunto de datos numéricos) de unas presuntas variables aleatorias  $X$  y  $Y$ , entonces  $\rho$  adopta la siguiente forma: [30]

$$\rho_{X,Y} = \frac{Cov(X, Y)}{\sqrt{Var(X)}\sqrt{Var(Y)}}, \quad (4)$$

que para el caso en el que 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:

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}}. \quad (5)$$

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, este valor indica una dependencia total entre las dos variables denominada relación directa, lo que significa que 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 variables independientes, pues aún no se ha descartado la posibilidad de que exista una relación no lineal entre ambas variables. [30]

Retornando a nuestro objeto de estudio una vez conocidas las herramientas que nos permiten aproximarnos a esto decimos que los resultantes ejes que conectan las diferentes

partes del cerebro, los cuales representan correlaciones, son típicamente de carácter escalar y continuo, además cuantifican las posibles covariaciones positivas y negativas de la actividad en las regiones de interés. [29]

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. También, previamente al análisis de los gráficos, esta matriz suele someterse a un umbral (threshold) el cual es un valor mínimo que debe tomar una correlación entre dos nodos para que el eje que los une permanezca siendo parte de la red, esto con el fin de eliminar el ruido producido por asociaciones esporádicas y destacar las características topológicas clave. [29]

### 3.7. Dinámica del cerebro en reposo

Alguien que está despierto, pero no está *conscientemente* realizando ninguna tarea física o mental, se dice que está en reposo. En este estado contrario al sueño una persona está consciente y lista para responder con agilidad a cualquier estímulo externo [9]. Bajo este estado, cuando la persona está en reposo y el cuerpo está estático, el cerebro exhibe unas lentes fluctuaciones de la actividad cerebral organizada espacio-temporalmente, estos patrones del cerebro en reposo son distinguibles de aquellos observados durante tareas de metas dirigidas o cuando se duerme [9].

Estudiar la actividad cerebral en reposo es particularmente interesante desde la perspectiva de los sistemas dinámicos, esto porque en este estado el cerebro exhibe una dinámica exploratoria en la cual uno o más estados son activados y desactivados a lo largo del tiempo, nunca estando en un punto fijo, sino expresando siempre una dinámica no estacionaria [9]. Además de esto, el reposo ofrece una oportunidad especial para estudiar la relación estructura-dinámica, esto por la amplia cantidad de estudios que sugieren que estas redes funcionales asociadas al reposo están espacialmente moldeadas por la estructura anatómica subyacente y su integridad correlacionada con funciones conductuales y déficits luego de lesiones [31].

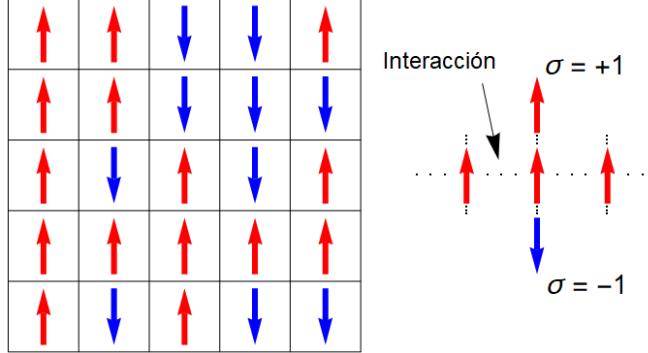
La dinámica que emerge espontáneamente de la interacción entre regiones cerebrales cuando están embebidas en una red neuroanatómica ha atraído un gran cuerpo de investigación en neurociencia computacional. Por medio de modelos de red constreñidos por la conectividad estructural del cerebro es posible explorar como las interacciones a gran escala pueden dar lugar a la emergencia espontánea de las fluctuaciones del estado en reposo [9].

Para reproducir esta dinámica cerebral en reposo se han usado modelos de grupos de neuronas, osciladores acoplados, osciladores excitables, modelos de activación/desactivación, etc [9]. En este trabajo se busca modelar la actividad metabólica cerebral cuantificada a partir de resonancia magnética funcional, por lo cual se usará un modelo de mecánica estadística, de tal forma que se considerará discreto el comportamiento de la actividad cerebral, permitiéndonos hacer un conteo de estados y así, aplicar las herramientas de la mecánica estadística. Además, para la dinámica se usará un modelo de máxima entropía, inspirado en vidrios de espín, este es el modelo generalizado de Ising [6].

#### 3.7.1. Modelo generalizado de Ising

Una de las herramientas que se aplicado recientemente en el campo de las neurociencias para reproducir el comportamiento de las regiones cerebrales ha sido el modelo de Ising [12] [10] [6]. En particular, se ha reportado que los resultados obtenidos en la modelación

del comportamiento del cerebro a través de este modelo son comparables con los datos experimentales de cerebros en reposo [6].



**Figura 5:** Modelo de Ising para un sistema de partículas en dos dimensiones.

Es por esto que el modelo de Ising [32] se ha convertido en una herramienta muy utilizada en análisis de redes y sistemas interactuantes. Esto se debe principalmente a su estructura matemática que es fácilmente modelable y moldeable a diversos tipos de situaciones diferentes para la cual fue originalmente concebido. Este modelo fue desarrollado por Ernst Ising a finales de 1924, donde se busca dar una explicación estadística al comportamiento magnético en diferentes materiales.[33]

Este modelo se desarrolla sobre un sistema de  $N$  partículas, cada una de las cuales puede poseer un momento magnético intrínseco (espín) distinto de cero, el cual puede tomar el valor  $\sigma = \pm 1$ . Cada partícula interactúa con sus partículas vecinas, intentando mantener el mismo estado (espines alineados). De este modo el comportamiento paramagnético se entiende como el caso en el que los espines están organizados de forma aleatoria, y el ferromagnético en el cual las partículas alinean su momento magnético intrínseco entre si, lo cual es una consecuencia propia del Hamiltoniano que describe el sistema. [34]

Para un sistema unidimensional de partículas con espín intrínseco las cuales están inmersas en un campo magnético, el Hamiltoniano que describe la situación se puede escribir como:

$$H = -J \sum_{\langle i,j \rangle} \sigma_i \sigma_j - \sum_i \vec{\mu}_i \cdot \vec{B}, \quad (6)$$

siendo  $J > 0$  un parámetro que describe la fuerza de interacción entre una partícula y su vecina, y el segundo término correspondiente a la energía de la partícula en interacción con el campo magnético externo  $\vec{B}$  [34]. Donde la función de partición de este sistema viene dado por la ecuación:

$$Z = \sum_{\sigma_1=\pm 1} \cdots \sum_{\sigma_N=\pm 1} e^{[J\sigma_i \sigma_{i+1} + \frac{B}{2}\sigma_i \sigma_{i+1}]} \quad (7)$$

Esta sumatoria de exponentiales se puede reescribir como una productoria, para la cual es útil definir una matriz de transferencia  $\mathbf{P}$  como:

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} e^{\beta(J+B)} & e^{-\beta J} \\ e^{-\beta J} & e^{\beta(J-B)} \end{pmatrix}, \quad (8)$$

siendo  $\beta = 1/K_B T$ , que nos permitirá reescribir la función de partición. Entonces al escribir la productoria en la notación de *braket* de Dirac e introducir en ella la matriz de transferencia que describe los posibles valores que puede tomar el exponencial, se obtiene que:

$$Z = \sum_{\sigma_1} \langle \sigma_1 | P | \sigma_1 \rangle = Tr(P^N) = \lambda_1^N + \lambda_2^N, \quad (9)$$

donde  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  son los autovalores de la matriz de transferencia.

Ahora bien, dado la función de partición está relacionada con la energía libre de Helmholtz a través de la siguiente expresión:

$$F = -k_B T \ln(\lambda_1^N + \lambda_2^N) \quad (10)$$

Escribiendo explícitamente los autovalores y haciendo tender N al infinito, se obtiene que:

$$F = -k_B T \ln[e^{\beta J} \cosh(\beta B) + \sqrt{e^{-2\beta J} + e^{2\beta J} \sinh^2(\beta B)}] \quad (11)$$

Finalmente la magnetización se halla como:

$$M = - \left( \frac{\partial F}{\partial B} \right)_T. \quad (12)$$

Realizando esta derivada se obtiene la siguiente expresión:

$$M = N \frac{e^{\beta J} \sinh(\beta B)}{\sqrt{e^{-2\beta J} + e^{2\beta J} \sinh^2(\beta B)}}, \quad (13)$$

que nos dice si existe una transición de fase y a qué temperatura crítica se encuentra esta [34].

Ahora bien, como se verá más adelante, se puede hacer una clara analogía entre el Hamiltoniano de un sistema de N partículas interactuantes en un campo magnético, con la interacción entre regiones cerebrales teniendo en cuenta la fortaleza de sus enlaces, a través de los datos de conectividad estructural de la red cerebral\*.

Así, el resultado de establecer la forma de un Hamiltoniano para modelar el comportamiento cerebral permite definir una *temperatura crítica* para este sistema. Esta temperatura crítica que en un sistema de partículas en un campo magnético separa dos fases, será en el contexto cerebral, la temperatura a la cual se obtiene el mejor modelamiento del comportamiento cerebral experimental funcional [6].

Por otro lado, dado que en general para el cálculo del valor esperado de una variable de interés se hace uso de una integral en el espacio de fase 6N dimensional, estas integrales pueden no ser calculables analíticamente, de modo que que se suelen usar métodos numéricos de aproximación [35].

Para el caso del Modelo de Ising se usa con frecuencia el método de Montecarlo. Este método consiste en lo siguiente:

---

\*La forma explícita del Hamiltoniano para la red cerebral se desarrolla en la sección de Métodos analíticos y numéricos, en la subsección 7.5.1

1. Se muestrea el espacio de fase de forma aleatoria determinando cuales puntos están dentro o fuera del espacio de interés.
2. Se halla la razón entre los los puntos dentro del área de interés y el total de lo puntos muestreados.
3. Con esta razón se puede hallar de forma aproximada el valor del observable de interés.

Sin embargo, con frecuencia las integrales que se suelen usar, al tener funciones exponenciales recorren varios órdenes de magnitud, de modo que el muestreo aleatorio no resulta ser el método más efectivo para aproximar los valores analíticos. Es por esto que para recorrer el espacio de interés se usan las cadenas de Marcov [35].

Las cadenas de Marcov recorren el espacio asociando una probabilidad al hecho de pasar de un estado del sistema a otro en función de la viabilidad energética que esto conlleve, haciendo más eficiente el muestreo.

En general si el cambio de estado se hace de un estado de mayor a otro de menor energía, este cambio se realiza, pero si conlleva un cambio de un estado de menor energía a otro de energía mayor, se le asocia una probabilidad de que este cambio se dé dependiendo de tal cambio [35].

Un caso particular del uso del Método de Montecarlo usando cadenas de Marcov lo propone Glauber para el modelo de Ising, y es que a pesar de su gran estudio, el modelo de Ising sigue presentando un tratamiento de carácter físico basándose en un modelo con infinitos grados de libertad lo cual es inconveniente para su aplicabilidad en algunos sistemas particulares. Con el fin de aislar una gran parte del componente estadístico en este modelo, Glauber [36] describe explícitamente la variación en el estado de la i-ésima partícula como el valor esperado en el tiempo:

$$q(t) = \langle \sigma(t) \rangle, \quad (14)$$

el cual esta bien definido bajo la condición de normalización asociada a la probabilidad, la cual para un sistema de dos estados es:

$$p(1, t) + p(-1, t) = 1 \quad (15)$$

Estas definiciones, con mayor connotación en estudios estocásticos, introducen un carácter más amplio y generalizado para el modelo de Ising, permitiendo el paso de su aplicación en el área de la neurociencia y facilitando la introducción de todo un estudio sobre el cerebro desde la mecánica estadística y el análisis de sistemas complejos. A pesar de todo esto, la importancia del trabajo realizado por Glauber no radica especialmente en su enfoque estadístico sino en la introducción de una dinámica en el sistema. Analizando el modelo de Ising, soluciones como la presente en (11) representan estados de configuración en un estado de equilibrio, pero no logra describir el proceso de transición desde un estado inicial. Además de esto, no es muy clara la imagen de transición entre estados puesto que no se aparece explícitamente como la interacción entre dos elementos afectan a un tercero.

Si bien las predicciones de Ising son indudablemente de gran interés en el completo estudio del proceso, el enfoque dado de redes y grafos, por su propio carácter computacional, requiere de una forma sistemática para la procesar la dinámica del sistema a partir de una condición inicial. Es aquí donde Glauber permite una descripción sistemática utilizando su descripción puntual (14) para cada elemento de red. Aunque [36] no desarrolla el algoritmo

que lleva su nombre, si permite establecer un proceso de evolución en el sistema bajo los siguientes pasos<sup>†</sup>:

1. Tomar un elemento  $\sigma_i$  en el arreglo de manera aleatoria.
2. Sumar todos los valores de los elementos vecinos  $S = \sigma_{i-1} + \sigma_{i+1}$ <sup>‡</sup>.
3. Calcular el cambio en la energía del elemento, dado por  $\Delta E = 2\sigma_i S$ . Esto representa la energía neta de interacción disponible.
4. Si  $\Delta E < 0$  entonces cambia el nivel del estado  $\sigma_i = -\sigma_i$ .
5. Por otro lado, si  $\Delta E \geq 0$  se condiciona el proceso  $\sigma_i = -\sigma_i$  bajo una probabilidad dependiente de la temperatura de la forma  $e^{(-\Delta E/T)/(1+e^{-\Delta E/T})}$ .

### 3.7.2. Entropía de atractores y riqueza del repertorio dinámico

Al pensar el modelo de Ising como un modelo de la dinámica cerebral discretizada, resulta interesante preguntarnos por los estados cerebrales, en este caso se pueden caracterizar con un vector binario que contiene el estado de spin de cada nodo  $\boldsymbol{\sigma} = (\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_n)$  siendo  $n$  el número de nodos. Esta noción matemática de estado cerebral se enriquece con el resultado de qué la entropía de los atractores en el modelo generalizado de Ising está relacionado con la riqueza del repertorio dinámico del sistema [10], repertorio que es de importancia dado que está relacionado con las capacidades de cómputo de la red, propiedad que se supone importante para el funcionamiento cerebral [11].

Para cuantificar esta entropía es necesario explorar y contar los distintos estados accesibles del sistema, para esto se usará el algoritmo de Metropolis-Hastings [12]. Los pasos para ejecutar el algoritmo, tal como lo exponen en [12] son los siguientes:

1. Primero se le dan condiciones iniciales a los espines, seleccionando su valor de una distribución normal con media en 50% espines arriba y 50% espines abajo y con una desviación estándar de 12.5%
2. Se procede a escoger un nodo aleatoriamente
3. Se calcula el cambio de energía en el sistema si el valor de espín de ese nodo cambiará
4. Si la energía del nuevo estado es menor que la energía del estado anterior, se acepta el cambio del espín, si la energía es mayor, se acepta con una probabilidad  $P = e^{-b\delta H}$ , donde  $\delta H$  es la diferencia de las energías entre las configuraciones.
5. Se repite este procedimiento una gran cantidad de veces, de tal forma que permita hacer una estimación sensata de la entropía acorde al número de estados posibles del sistema.

---

<sup>†</sup>Este algoritmo esta pensado para un sistema de elementos unidimensional pero es fácilmente extensible a un número arbitrario de dimensiones.

<sup>‡</sup>Los posibles valores son entonces  $\{-2, 0, +2\}$

## 4. Colaboradores

Luego de la revisión de la primera entrega hecha por la profesora, se decidió seguir la sugerencia de interactuar con personas de otras áreas del conocimiento en pro de la interdisciplinariedad. Por esta razón se contactó con Laura Camila Herrera Gómez y Juan Sebastian Giraldo Lozano, quienes estudian carreras relacionadas con el cerebro como la psicología y la biología y le han dado enfoque hacia la neurociencia, ellos aceptaron amablemente hacer parte de la construcción de este trabajo, en particular en darle un sentido y una conexión al modelo en relación con la literatura.

### **Laura Camila Herrera Gómez**

Laura es estudiante de octava matrícula del pregrado en Psicología en la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá, pertenece al semillero de investigación y medición en psicología y educación, recientemente ingresó al semillero de neurociencias.

### **Juan Sebastian Giraldo Lozano**

Juan es estudiante de octava matrícula del pregrado en Psicología y hace doble titulación con biología en la Universidad Nacional de Colombia, y participó 2 años en el semillero de neurociencias.

Laura y Juan nos han aportado con discusiones respecto al establecimiento del modelo, por ejemplo a la interpretación que tendría tomar valores de espín  $+1, -1$  o  $0$ , también respecto a la elección de las modificaciones topológicas que se planean hacer como simulación de lesiones. La discusión con ellos se mantendrá y nos retro-alimentarán respecto a los resultados obtenidos para así al ir contrastando con la literatura de esta forma dar un mayor sentido a los productos de este trabajo.

## 5. Planteamiento del problema

El cerebro en términos de robustez presenta una aparente paradoja, cuando se lesionan focalizadamente es usual encontrar una gran robustez, es decir, a pesar de la lesión el cerebro sigue presentando una dinámica global muy parecida a la previa a la lesión. Sin embargo algunas lesiones en unas pocas regiones focalizadas dan lugar a grandes disruptpciones de la actividad cerebral global [5]. Esto sugiere la existencia de unas regiones centrales, las cuales resultan importantes para el desenvolvimiento de la dinámica cerebral global. Para explicar este comportamiento de la robustez cerebral, resulta conveniente acudir a la ciencia de redes, desde la cual se ha encontrado que precisamente estas regiones centrales, resultan tener alta centralidad al evaluarse con medidas como el grado (1), centralidad de autovector (3.3) e intermediación geodésica (3.3). En ciencia de redes a regiones de alta centralidad como estas se les conoce con el nombre de hubs [7]; en la literatura se reportan dos características de los hubs que resultan importantes para este trabajo:

1. Presencia de hubs [10] y aún más de clubs de hubs [12] permiten una mayor flexibilidad dinámica a la red, presentando así un valor más alto de entropía.
2. Si se tiene un desorden cerebral es más probable que esté afectada una región de alta conectividad que una de baja conectividad [5].

Estos dos resultados implican que los hubs son regiones importantes para las capacidades de cómputo cerebrales (puesto que permiten una mayor diversidad de estados) y a su vez son regiones de interés médico, puesto que los desórdenes cerebrales se asocian con estas

regiones. Esto plantea naturalmente las preguntas ¿Cómo afectan las lesiones cerebrales de los hubs a la diversidad de estados dinámicos? ¿Correlaciona este cambio en la diversidad de estados dinámicos con el cambio en las propiedades topológicas globales como integración o segregación?

## 6. Objetivo General

El objetivo general de este trabajo es estudiar la posibilidad de usar información proveniente de resonancia magnética, el modelo generalizado de Ising y medidas de la ciencia de redes para estudiar de manera simulada el impacto de lesiones a regiones altamente centrales en el cerebro.

### 6.1. Objetivos específicos

1. Generar grafos que capturen la información de las redes estructurales de cerebros humanos, esto a partir de algoritmos de parcelación y tractografía sobre datos de resonancia magnética nuclear obtenidos del proyecto conectoma humano para jóvenes adultos 1200.
2. Generar grafos que capturen la información de las redes cerebrales funcionales a partir de correlaciones en la actividad cerebral obtenida de datos de resonancia magnética funcional extraídos del proyecto conectoma humano para jóvenes adultos 1200.
3. Aplicar el modelo de Ising sobre un grafo para simular las redes funcionales de actividad metabólica cerebral, comparando así con las redes funcionales experimentales obtenidas del objetivo anterior.
4. Caracterizar la topología de las redes estructurales y funcionales obtenidas en los objetivos 1 y 2, particularmente se busca establecer quiénes son los hubs de la red.
5. Cuantificar diversidad de estados dinámicos (entropía) en el modelo de Ising usando el algoritmo de Metropolis-Hastings.
6. Exploración de literatura de neurociencia para conocer el rol funcional de los hubs hallados en la exploración topológica y el efecto de las lesiones en estos hubs.
7. Evaluar el efecto en la estructura de conexiones de la red causado por las lesiones simuladas, este efecto se cuantificará a través de medidas de integración y segregación de toda la red.
8. Evaluar el efecto en la actividad cerebral simulada de las lesiones, esto a partir de cuantificar su efecto en las correlaciones de la actividad entre distintos nodos y su efecto en la diversidad de estados dinámicos (entropía)

## 7. Métodos analíticos y numéricos

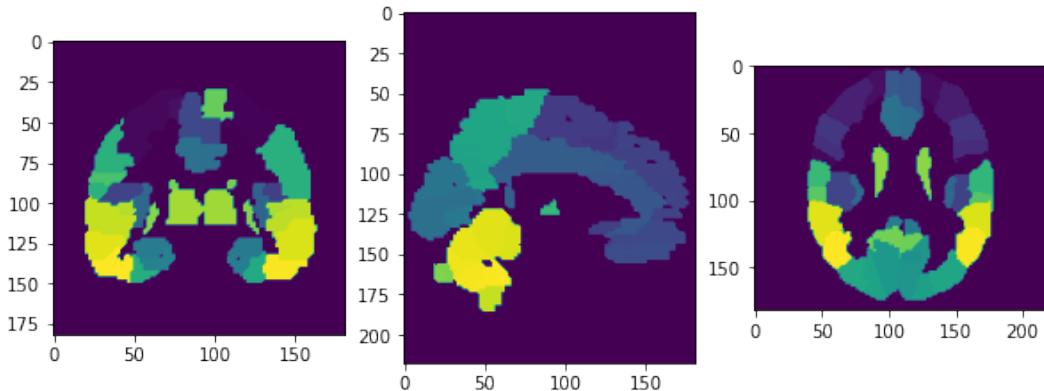
### 7.1. Parcelación

Para la construcción de la matriz estructural y funcional es necesario tener una parcelación, es decir una partición del cerebro; hay diversas estrategias para construir parcelaciones y la construcción de las mismas resulta un problema a investigar en sí mismo. En

este trabajo vamos a usar una parcelación extraída de internet, en particular del github <https://github.com/neurodata/neuroparc>. Este github es presentado en el artículo [37] en el que se reúnen y describen varias parcelaciones comúnmente usadas por los neurocientíficos. De estas parcelaciones escogimos una que fuera de todo el cerebro (la mayoría se centran solo en el córtex) que tuviera la mínima cantidad de nodos posibles y que sus parcelas estuvieran identificadas anatómicamente para poder así contrastar con la literatura. La parcelación elegida se denomina de Hammersmith y se presenta en el artículo [38] y contiene 83 parcelas.

## 7.2. Tractografía y matriz estructural

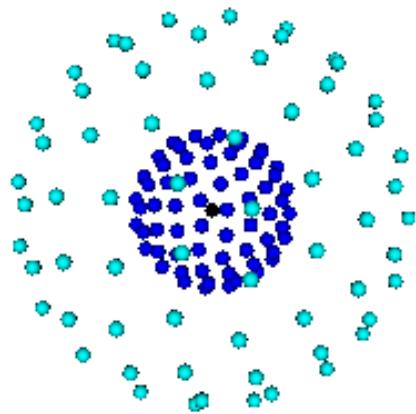
Aunando el tractograma que se extrae de los datos del *Human Connectome Project* HCP con la parcelación de *Hammersmith*, ver figura 6, se alcanza el objetivo final del algoritmo que se implementa para la tractografía: determinar la matriz de conectividad estructural para nuestro sistema de interés, 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.



**Figura 6:** Parcelación de Hammersmith para regiones de materia gris corticales y subcorticales.

El punto de partida para extraer la conectividad estructural es la tractografía, que como se expuso en el marco teórico, se sustenta en estimar la difusión de las moléculas de agua para cada voxel (volumen mínimo de resolución) en la imagen de resonancia magnética MR.

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* [39]. Estos gradientes extra vienen caracterizados de manera estándar por su dirección ( $\mathbf{b}$ : 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 [39].



**Figura 7:** 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 7, es que se estima la difusión anisótropa en los diferentes tejidos del cerebro.

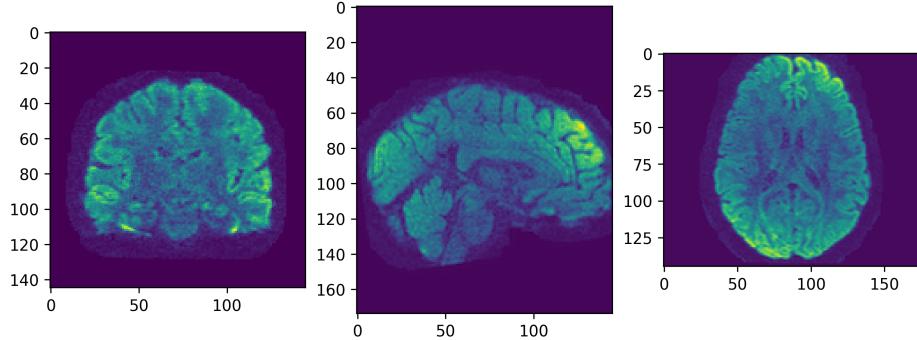
Como ya se puso sobre la mesa, los datos proporcionados por el HCP sirven de base para construir un tractograma, i.e., un archivo en formato TRK que como vagamente su nombre sugiere en el contexto de la resonancia magnética MR, almacena los tractos o curvas extraídos de una imagen de difusión pesada 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 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.

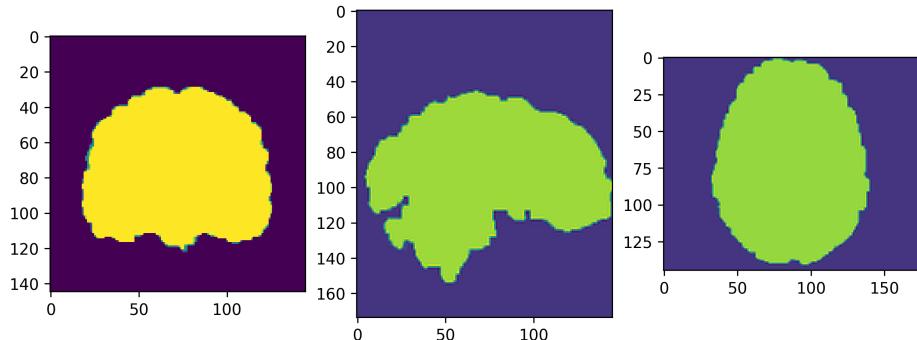
1. **Archivos Base** donde se almacena la imagen, ver figura 14, del cerebro y algunos tejidos no nerviosos adyacentes (Archivo NIFTI), cuantificando la difusión del agua en cada voxel según la dirección de los gradientes para cada bvec y bval aplicado cuando se tomó la imagen de difusión pesada.
  - 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 9, 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 13, 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 T1w.

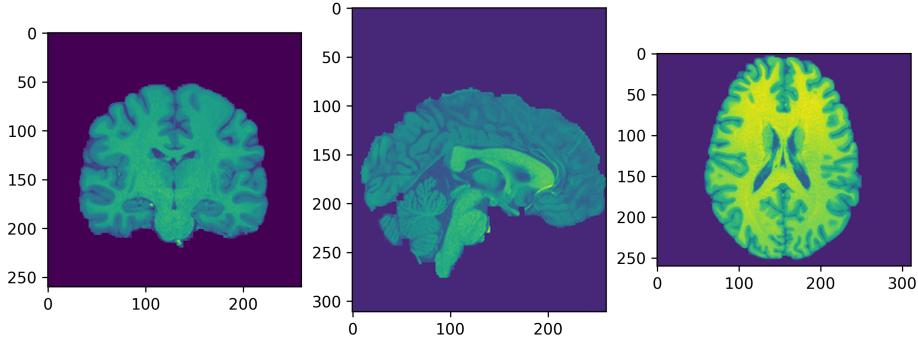
- a) brainmask\_fs.nii.gz (máscara para aplicar a los datos de DWI)
- b) T1w\_acpc\_dc\_restore\_brain.nii.gz (imagen para diferenciar los tejidos)



**Figura 8:** 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 [39]. Observe además el halo de señales asociadas a tejidos externos que rodean el contorno del cerebro.



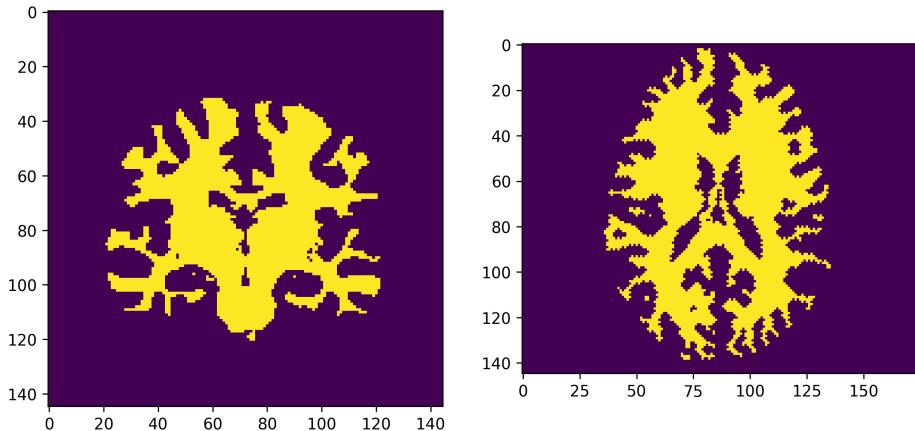
**Figura 9:** Máscara o imagen de referencia que separa los volúmenes asociados al cerebro de los tejidos externos. Adaptar y superponer esta máscara con los respectivos datos de DWI, implica conservar únicamente las señales de los datos que corresponden dentro del volumen asociado a los voxels diferentes de cero en la máscara de referencia.



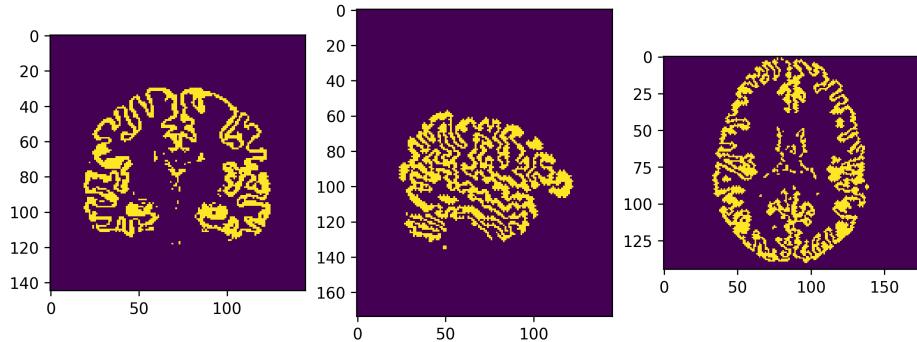
**Figura 10:** Imagen T1w de referencia sobre la cual se puede diferenciar debido a la respuesta o señal magnética característica que producen, la materia blanca/gris y el líquido cerebroespinal. Debido a esto, esta imagen será utilizada para hallar máscaras de los tres tejidos mencionados, aprovechándose de su alta resolución para mejorar la precisión del algoritmo que implementa DIPY y extrae las máscaras.

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.

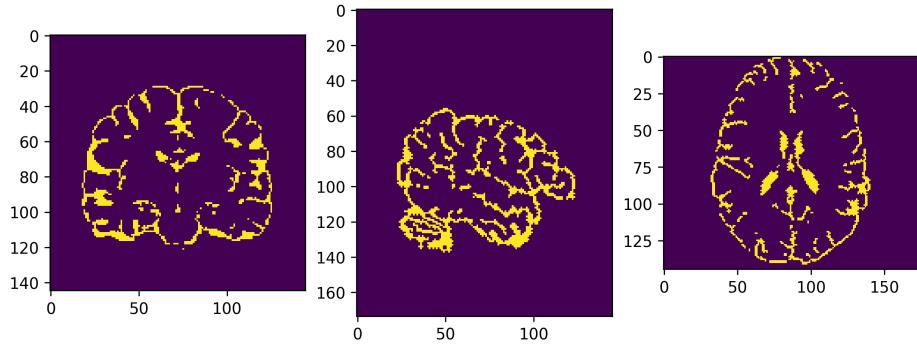
Todos los archivos NIFTI, aparte de contener las imágenes que se buscan analizar, también vienen asociados con una matriz *affine*, que sirve como transformación para pasar de la representación de voxels a las coordenadas espaciales del sistema, proporcionando además el tamaño de los voxels en milímetros; la matriz afín cobra importancia cuando se quieren redimensionar las imágenes de referencia, de alta resolución, para aplicarlas a los datos.



**Figura 11:** Máscara obtenida de la imagen de referencia T1w para la materia blanca.

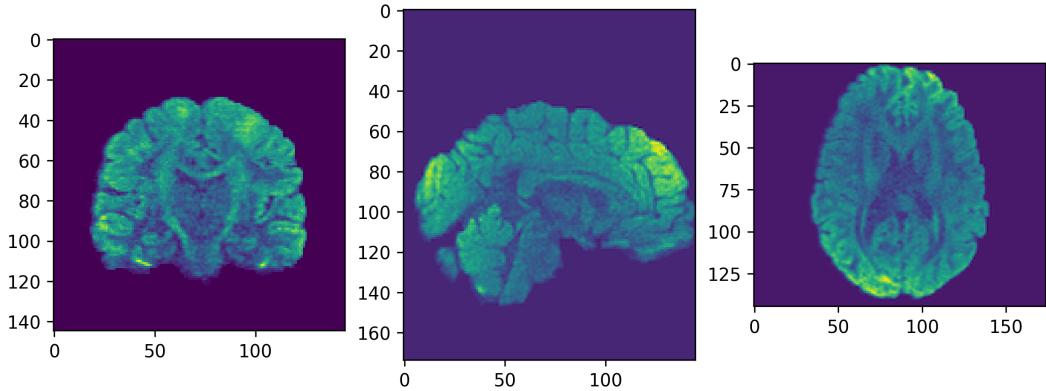


**Figura 12:** Máscara obtenida de la imagen de referencia T1w para la materia gris



**Figura 13:** Máscara obtenida de la imagen de referencia T1w para el líquido cerebroespinal.

Definida la estructura de los datos utilizados es preciso extraer de la imagen de referencia T1w, ver figura 13, las máscaras que clasifican los tejidos del 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 9), 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 14:** 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 [39], 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, implementado en DIPY, que estima la dirección de máxima difusión o picos en cada voxel como el 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 [40],

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

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 Hammersmith.

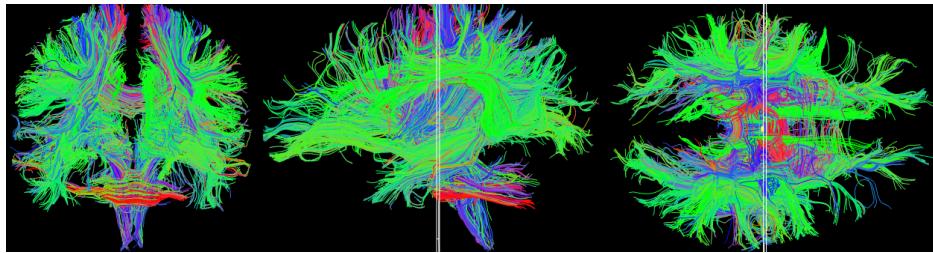
Con la dirección de difusión discretizada para cada voxel en datamask, y definidos los criterios de inicio y final, se reconstruyen los tractos tomando las direcciones de máxima

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:

$$\frac{d\mathbf{r}(s)}{ds} = \mathbf{v}[\mathbf{r}(s)] \quad (16)$$

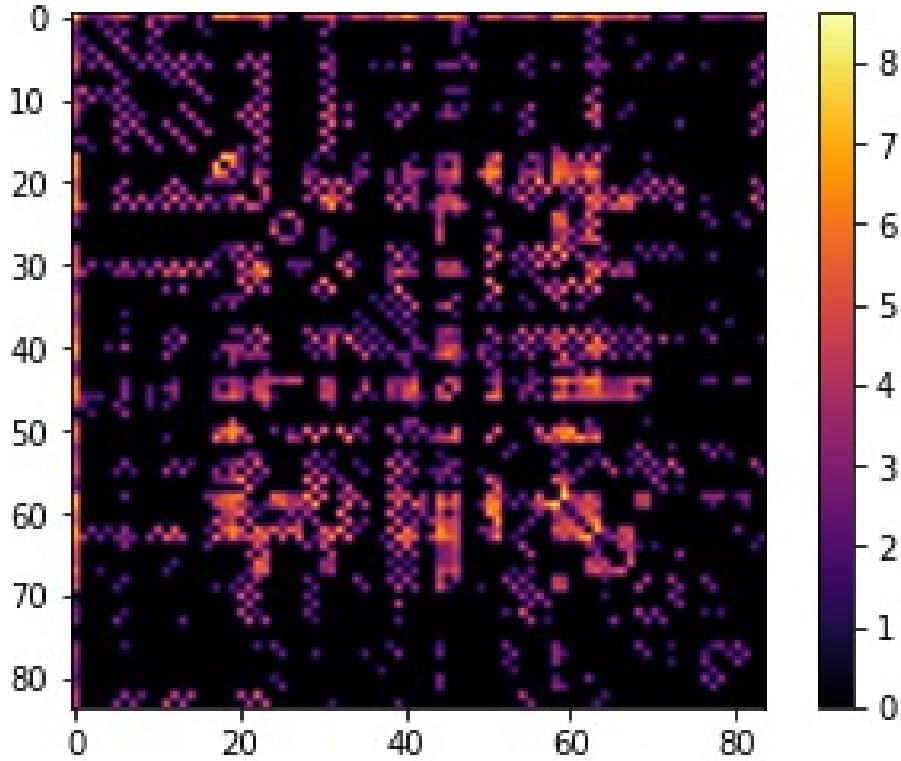
Esta curva en reconstrucción parte de las semillas en la materia blanca y se detiene cuando llega a la materia gris o se topa con un voxel donde no hay suficiente información para continuar determinando localmente la trayectoria.

Ahora bien existen múltiples formas de hacer tractografía, el método que se usará aquí será un algoritmo local y se denomina *Particle Filtering Tracking*, que reconstruye los tractos y es capaz de identificar con el criterio de parada en qué tejido terminan; 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 15, en un formato de representación estándar RASMM de NiBabel.



**Figura 15:** 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 derecha a izquierda, el verde de anterior a posterior y el azul de superior a inferior - RAS en mm.

Con el tractograma no queda más que definir los nodos de la red mediante la parcelación de Hammersmith, y mediante el conteo de los tractos que van de una región específica a otra, ya sean corticales o subcorticales, caracterizar el peso y los links, que se almacenan en la matriz de conectividad estructural, ver figura 16.



**Figura 16:** Matriz de conectividad estructural extraída del tractograma con los datos del HCP; el peso de los enlaces sin linealizar representa el 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 así a un grafo, en el cual los enlaces (y su fuerza) vienen dados por las componentes  $a_{ij}$  de esta matriz. 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 porque el conteo de tractos se ve afectado por la incertidumbre del instrumento y los algoritmos utilizados.

### 7.3. Construcción de la matriz funcional

Esta sección tiene como fin centrarse en la explicación del manejo del código y en el dar los conceptos necesarios para la parte computacional en cuanto al estudio de la conectividad funcional.

Específicamente, nos centramos en el manejo de los datos experimentales obtenidos del HCP, ya que la obtención de esta información es importante para en un futuro contrastar con la conectividad funcional obtenida usando el modelo de espines de Ising.

Lo primero que hay que tener en cuenta para obtener una información de la conectividad funcional que permita un estudio claro de si misma es que la información que se extrae de los procedimientos experimentales viene en conjunto con información que no es relevante para los objetivos planteados, es información que de alguna manera se puede considerar como ruido.

Para entender por qué se considera que los datos con los que se trabaja vienen con ruido,

debemos entender que a la hora de medir la actividad funcional en el cerebro mediante la relación que existe entre el metabolismo, consumo energético y propiedades magnéticas de las moléculas en el cerebro, se debe tener en cuenta que cualquier cosa realizada por la personas produce gastos energéticos en el cerebro que posteriormente serán reflejados cuando se decida medir la actividad funcional total. En pocas palabras, cualquier proceso cognitivo, sentido o movimiento se verá reflejado en la conectividad funcional.

Para este trabajo, los datos funcionales con los que se trabaja son los datos que representan individuos en reposo. Sin embargo, cuando se le pide a los individuos que no realicen ninguna acción en particular es normal que en el proceso de medición quede registrada la actividad debida al movimiento. No obstante, esta actividad relacionada con el movimiento no es de interés, ya que poco aporta al entendimiento del cerebro en reposo.

Con el fin de descartar esta información se utiliza un archivo conocido como **Confound**, el cual viene incluido en los datos del HCP y representa un estimado de la actividad funcional producida por movimientos que suelen prevalecer en su mayoría cuando un paciente está siendo sometido a una toma de datos de conectividad.

El archivo que fundamentalmente contiene la información funcional de un paciente es un archivo con las terminaciones **nii.gz**. En los datos del HCP encontramos para cada uno de los pacientes este tipo de archivos y para nuestro caso, se escogieron los datos del cerebro en reposo.

Para estudiar estos datos se trabaja en python con librerías como **Nilearn**, que posee herramientas como **datasets**, **image**, **NiftiLabelsMasker** **connectome** y **plotting**.

Utilizando **image** de Nilearn, es posible cargar los datos ofrecidos por el HCP para comenzar su análisis, lo que posteriormente se hace es cargar una máscara con **NiftiLabelsMasker** para definir una matriz funcional producto del archivo **nii.gz** menos las correlaciones estimadas por el **Confound**.

En los datos funcionales de individuos en un estado de reposo vemos que los voxels que representan todo el cerebro tienen series de tiempo. Estas series de tiempo se promediarán una vez se halla realizado una parcelación (creación de regiones conformadas por cierta cantidad de voxels distribuidos a lo largo del espacio), lo cual facilitará manejar las correlaciones entre diferentes ROIs (regions of interest). [41]

Las series de tiempo en un principio contienen información acerca de los procesos que suceden en el cerebro así como 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 utilizando el **Confound** incluido. 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 centrándonos solo en un rango de frecuencias de (0 - 0.1 Hz) una vez se esté definiendo la máscara, ya que las frecuencias de bajas fluctuaciones contribuyen en más del 90 % de las correlaciones observadas, mientras que las series de tiempo mayores a este valor solamente contribuyen en menos de un 10 % a las correlaciones en la actividad funcional. [41]

Posteriormente nos disponemos a cargar la parcelación elegida, en este caso la de Hammersmith. Esta parcelación nos divide el cerebro en 83 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 en primer lugar definir una medida de correlación a utilizar sobre las series de tiempo definidas sobre las parcelas, para este caso se toma el

coeficiente de Pearson, una medida de correlación lineal como el criterio para establecer correlaciones según las series de tiempo del archivo obtenido. Luego de este procedimiento obtendremos una matriz de tamaño  $83 \times 83$  que es simétrica.

Con **plotting**, es posible establecer un umbral para que se consideren solamente las correlaciones que cumplan con cierto valor en caso de necesitarlo. Luego con las funciones de **plotting** es posible visualizar y obtener todos los valores numéricos necesarios para un posterior análisis de la matriz funcional del archivo en cuestión mediante **plotting.plot\_connectome** y **plotting.view\_connectome**.

Finalmente se construye el grafo de la conectividad funcional por medio de la función **convert-matrix.from-numpy-array()**, la cual recibe como entrada un array bidimensional y nos devuelve un grafo en el cual los nodos vienen dados por las filas/columnas de la matriz y los enlaces por el valor que se encuentra en la casilla correspondiente a cada pareja de nodos. Para la construcción de este grafo es importante, al igual que para la conectividad estructural, considerar un umbral.

## 7.4. Teoría de grafos

El objetivo 4 *Caracterizar la topología de las redes estructurales y funcionales obtenidas en los objetivos 1 y 2, particularmente se busca establecer quienes son los hubs de la red. y 7 Evaluar el efecto en la estructura de conexiones de la red causado por las lesiones simuladas, este efecto se cuantificará a través de medidas de integración y segregación de toda la red.* necesitan de medidas de la topología de una red, una descripción de como calcular estas medidas será presentado a continuación.

### 7.4.1. Medidas nodelas

Para el objetivo 4 es necesario hallar los hubs de la red. Dichos hubs se definen como nodos de alta centralidad, la cual generalmente está asociada con medidas de integración, sin embargo, al ubicar nodos con alta integración es posible encontrar nodos que a su vez posean una alta/baja segregación, lo cual nos genera una división entre hubs provinciales y hubs conectadores [5]

#### Integración

Las medidas nodelas de integración que se usarán en este trabajo son la centralidad de grado, centralidad de autovector, centralidad de intermediación geodésica y comunicabilidad. Estas medidas se usarán para rankear a los nodos de más centrales a menos centrales y se seleccionarán los hubs como aquellos que presentan puntajes más altos a través de las distintas medidas de integración.

El grado se calcula sumando a lo largo de una fila de la matriz de adyacencia, tal como se expresa en la siguiente expresión:

$$k_i = \sum_j a_{ij} \quad (17)$$

Donde  $a_{ij}$  corresponde a las componentes de la matriz de adyacencia y  $k_i$  al grado del nodo donde su conectividad se representa como la fila  $i$ -ésima de conectividad.

La centralidad de autovector se calcula hallando el autovector  $\vec{X}$  asociado al autovalor más grande de la matriz de adyacencia [7], es decir que cumpla:

$$\sum_j a_{ij}x_j = \lambda_1 x_i, \quad (18)$$

tal que  $\lambda_1$  es el autovalor más grande y  $x_i$  el valor de la medida de centralidad de autovector para el nodo el cuya conectividad se representa como la fila  $i$ -ésima de la matriz de adyacencia.

Tal como se vio en el marco teórico la intermediación geodésica se define como:

$$b(i) = \sum_{j \neq k} \frac{n_{jk}(i)}{n_{jk}}, \quad (19)$$

donde  $n_{jk}(i)$  corresponde al número de geodésicas entre los nodos  $j$  y  $k$  que atraviesan por el nodo  $i$  y  $n_{jk}$  el número total de geodésicas.

Nótese que calcular este índice se reduce esencialmente a poder hallar y contar geodésicas entre parejas de nodos, por lo cual basta con tener una forma de hallar todas las posibles geodésicas entre dos nodos, este problema es resuelto por el algoritmo de Floyd-Warshall modificado [42], sin embargo los detalles del algoritmo se salen de los objetivos del trabajo.

Este algoritmo hace uso de la descomposición espectral de la matriz de adyacencia, por lo tanto depende de que se pueda aplicar el teorema de descomposición espectral, lo cual, impone que nuestra matriz sea simétrica o en otras palabras que el grafo sea no-dirigido. Para cuantificar la comunicabilidad se considera una suma ponderada de todos los caminos posibles entre dos nodos, pero estos caminos se pesan acorde a la longitud de los mismos, de tal forma que caminos más cortos tienen pesos mayores y caminos más largos pesos menores:

$$G_{pq} = \frac{1}{s!} \mathbf{P}_{pq} + \sum_{k>s} \frac{1}{k!} \mathbf{W}_{pq}^k, \quad (20)$$

donde  $\mathbf{P}_{pq}$  corresponde a la cantidad de geodésicas entre los nodos  $p$  y  $q$ ,  $G_{pq}$  la comunicabilidad entre  $p$  y  $q$ ,  $s$  la longitud de las geodésicas y  $\mathbf{W}_{pq}^k$  la cantidad de caminos entre  $p$  y  $q$  de longitud  $k > s$ . Dada la conexión existente entre las potencias de la matriz de adyacencia y el número de caminos en una red, es posible reescribir esto de la siguiente forma [17]:

$$G_{pq} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(\mathbf{A}^k)_{pq}}{k!} = e^A \quad (21)$$

Esta expresión puede finalmente reescribirse en términos del espectro de la red, así:

$$G_{p,q} = \sum_{j=1}^n \phi_j(p)\phi_j(q)e^{\lambda_j}, \quad (22)$$

donde  $\phi_j(p)$  es el  $p$ -ésimo elemento del  $j$ -ésimo autovector ortonormal de la matriz de

adyacencia asociado con el autovalor  $\lambda_j$ . De tal forma que el problema de calcular la comunicabilidad se redujo al problema de hallar los autovectores y autovalores de la matriz de adyacencia.

**Segregación** La única medida de segregación nodal considerada en este trabajo es la clusterización, esta se define en grafos no pesados como la fracción de los triángulos en los que está inmiscuido el nodo respecto a la cantidad máxima de triángulos, sin embargo para grafos pesados (como los considerados en este trabajo) es necesario trabajar con una generalización que dé cuenta de los pesos. El coeficiente de clusterización se puede generalizar como sigue [43]:

$$C_i = \frac{1}{k_i(k_i - 1)} \sum_{j,k} \frac{1}{\langle w_i \rangle} \frac{w_{ij} + w_{ik}}{2} a_{ij} a_{jk} a_{ik}, \quad (23)$$

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  $i$ .

#### 7.4.2. Medidas globales de la red

Para el objetivo 7 necesitamos evaluar el efecto de las lesiones en la topología global de la red, esto se hará en términos de medidas de integración y segregación. En particular se cuantificará la integración y segregación de la red antes de las lesiones y luego de las lesiones, para así evaluar el cambio en las propiedades topológicas de la red causado por la lesión.

##### Integración

Para cuantificar la integración de la red como un todo se usarán dos medidas, la distancia geodésica promedio y la centralidad de autovector promedio. A partir de lo expuesto ya en esta entrega estas dos medidas son fáciles de calcular, para la primera basta con hallar la distancia geodésica entre toda pareja de nodos en la red y luego promediárla. Para la centralidad de autovector promedio basta promediar las centralidades de autovectores de todos los nodos de la red, o si se quiere promediar las componentes del vector asociado al autovalor más grande de la matriz de adyacencia.

##### Segregación y balance integración-segregación

Para la segregación de la red como un todo la única medida a considerar es la clusterización promedio, la cual se calcula como el promedio de la clusterización  $C(g)$  de los nodos de la red:

$$C(g) = \sum_i^n \frac{C_i}{N}, \quad (24)$$

donde  $C(g)$  denota la clusterización del grafo  $g$ ,  $N$  el número de nodos,  $C_i$  la clusterización calculada tal como se muestra en (23).

Finalmente la medida de pequeño mundo se calcula simplemente como la razón entre la distancia geodésica promedio  $L(g)$  y la clusterización  $C(g)$ :

$$\sigma = \frac{C(g)}{L(g)}. \quad (25)$$

Este coeficiente cuantifica el balance entre integración y segregación en la red.

El calculo de estas medidas se hará en Python, haciendo uso de la librería Networkx.

## 7.5. Modelo generalizado de Ising

En esta sección se describe el modelo de Ising que se aplicará sobre red estructural y permitirá contrastar el comportamiento modelado con el obtenido sobre la matriz funcional. Además, se describirán los métodos de Monte Carlo, los cuales serán usados en la descripción de la entropía del sistema, que corresponden al de Glauber y al de Metropolis-Hastings.

### 7.5.1. Modelo de Ising

En analogía con el sistema de partículas inmersas en un campo magnético para el cual se tenia el Hamiltoniano de la ecuación (6), se puede establecer un Hamiltoniano que de cuenta de la interacción entre las diferentes regiones del cerebro y de la resistencia que ofrece cada una para ser activada [12]. El Hamiltoniano que se usará para este caso será el siguiente:

$$H = \frac{1}{2}\Theta \sum_i S_i - \frac{1}{2}W \sum_{i,j} C_{i,j} S_i S_j, \quad (26)$$

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 0 si no;  $\Theta$  indica el umbral de transición para el cual la región cambia su estado;  $W$  es un parámetro de escala para la matriz de adyacencia, y  $C_{i,j}$  son los parámetros de acople entre las regiones obtenidas a través de la matriz estructural. [12]

Ahora bien, en relación a este modelo de Ising, se tiene que la probabilidad de que el sistema se encuentre en un estado  $i$  concreto está dado por:

$$P_i = \frac{e^{-H_i/T}}{Z}, \quad (27)$$

con

$$Z = \sum_i e^{-H_i/T}, \quad (28)$$

donde  $Z$  es la función de partición del sistema y  $T$  se define como la *temperatura del sistema*, que será un parámetro de ajuste que ayudará a modelar correctamente la actividad cerebral obtenida a través de la dinámica funcional. Finalmente dadas probabilidades de los estados  $P_i$ , podemos entonces calcular la entropía del sistema como:

$$E = \sum_i P_i \log(P_i). \quad (29)$$

Dicha entropía se calculará en base a la estimación la probabilidad en que el sistema se encuentre en cada uno de los estados a través de los métodos de Monte Carlo descritos a continuación.

### 7.5.2. El Método 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[32], resulta extremadamente difícil caracterizar cada una de las configuraciones del sistema, razón por la cual resulta de gran ventaja evaluar la evolución de un sistema por medio de ligeros cambios dictados por una distribución de probabilidad. Es por esto que se busca implementar este método como base para el estudio de propiedades termodinámicas (desde el punto de vista de la mecánica estadística) en un grupo de varias partículas (nodos), manteniendo la complejidad del sistema y proporcionando resultados medibles y de gran provecho.

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 Markov.

La base para este tipo de procesos se encuentra en dos principios y la **ecuación maestra** de la mecánica estadística[44]:

$$\frac{dP_i}{dt} = \sum_{i \neq j} (P_j W_{ji} - P_i W_{ij}), \quad (30)$$

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  $C_m$ <sup>§</sup> debe ser alcanzada a través de un número finito de iteraciones. El segundo principio se conoce como el *principio de balance detallado* donde, para todo trío de configuraciones  $i, j, k$  la probabilidad de transición entre estos estados viene dada por:

$$P_{ij} P_{jk} P_{ki} = P_{ik} P_{kj} P_{ji} \quad (31)$$

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[45].

Retomando el enfoque de la mecánica estadística es importante asegurar que la probabilidad de obtener una configuración debe obedecer un comportamiento de la forma:

$$P_i = \frac{e^{-\beta E_i}}{Z}, \quad (32)$$

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

---

<sup>§</sup>Hasta donde lo permita la teoría misma.

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 [6]. 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:

$$\frac{P_i}{P_j} = e^{-\beta(E_i - E_j)} \quad (33)$$

### 7.5.3. Algoritmos de Glauber y 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, 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*[36] sobre la cual, la probabilidad de transición viene dada por:

$$P_{g,ij} \equiv P_g(i \rightarrow j) = \frac{e^{\beta(E_B - E_a)}}{1 + e^{\beta(E_B - E_a)}} \quad (34)$$

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 [46]:

$$P_m(i \rightarrow j) = e^{\beta(E_B - E_a)} \quad (35)$$

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 spin adicional, teniendo en cuenta sus vecinos cercanos<sup>¶</sup>.
3. Si la energía requerida es menor a cero, se cambia de estado el spin.
4. Si el paso anterior no ocurre se toma un valor aleatorio y se compara con las expresiones en (34) o (35), 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

---

<sup>¶</sup>En 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.

caso, dado que la probabilidad de que el sistema se encuentre en un estado concreto cumple que

$$P_i \propto e^{H_i/T}, \quad (36)$$

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

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-Hashting con menores requerimientos computacionales.[12]

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:

$$P = e^{-\delta H/T}, \quad (37)$$

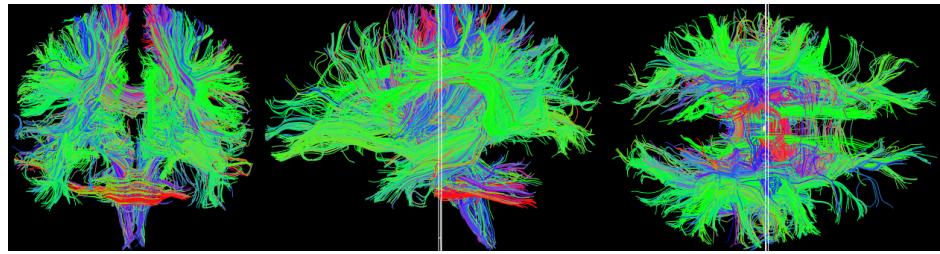
donde  $\delta H$  es la diferencia entre un nuevo estado y uno de origen [12]. Bajo este criterio el cambio de un estado a otro se da si  $P > 1$ , y en caso contrario se compara con un número aleatorio para determinar si se acepta o no el nuevo estado del sistema. En caso de que no se acepte a través 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.

## 8. Resultados

En esta sección se presentarán los resultados obtenidos de realizar los objetivos específicos descritos previamente.

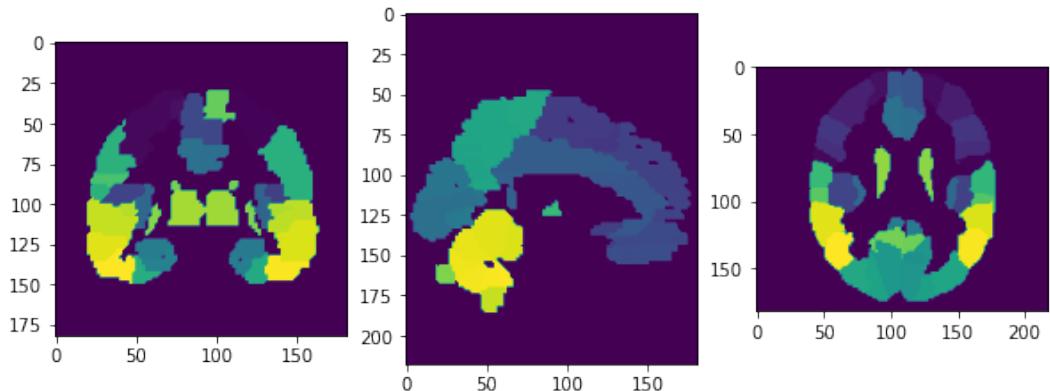
### 8.1. Conectividad Estructural

Como se discutió más arriba, el resultado del algoritmo determinista de tractografía es un tractograma con la información de las trayectorias estimadas sobre la materia blanca de las fibras nerviosas que empiezan y terminan sobre la materia gris. Se observa en la figura 17 el tractograma para el sujeto 100610 de la base de datos WU-Minn HCP Data - 1200 Sujects con 3T en el proyecto del conectoma humano (HCP).



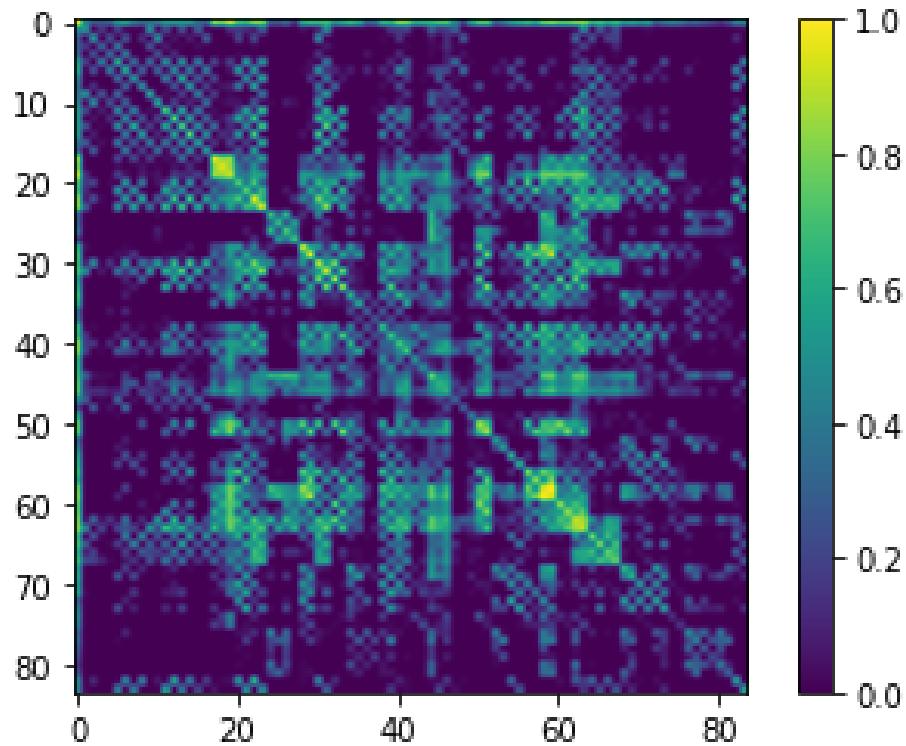
**Figura 17:** Tractograma del sujeto 100610 de los datos WU-Minn HCP Data - 1200 Subjects en el proyecto del conectoma humano. El color rojo indica tractos que van de derecha a izquierda, el verde de anterior a posterior y el azul de superior a inferior - RAS en mm.

Para la construcción de la conectividad estructural se implementó la parcelación de Hammersmith (figura 18) sobre el tractograma, definiendo el peso de los enlaces como el número de tractos que conectan una parcela con las demás, como se señaló anteriormente. Se calcularon cinco tractogramas y luego con la parcelación se generaron cinco matrices de conectividad estructural para los sujetos 100206, 101107, 100307, 100408 y 100610 de la base de datos WU-Minn HCP Data - 1200 Subjects con 3T del HCP.

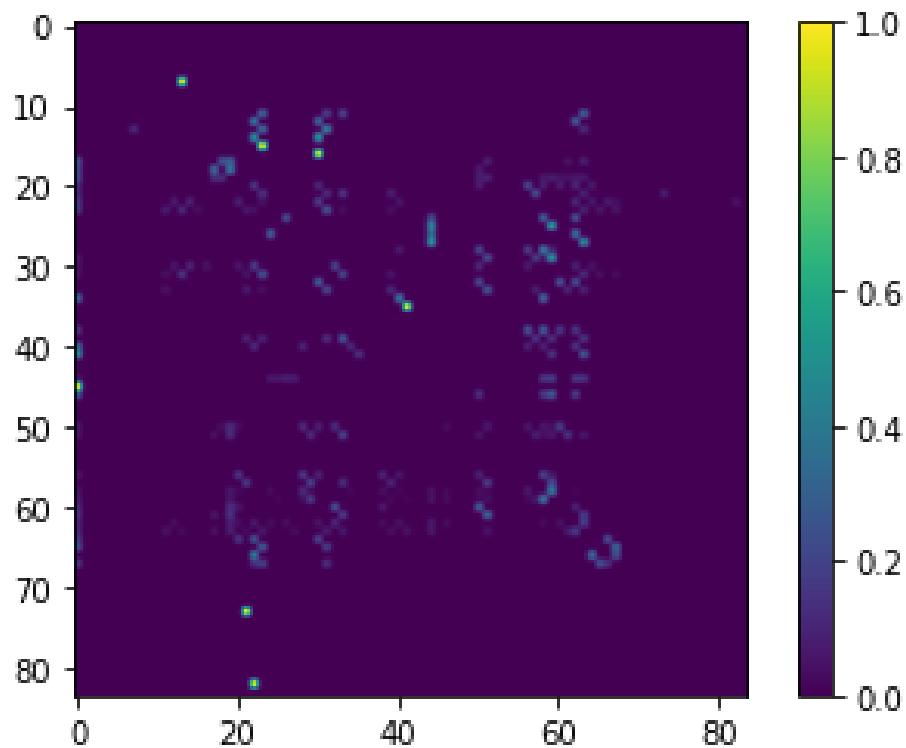


**Figura 18:** Parcelación de Hammersmith para regiones de materia gris corticales y subcorticales usada en la construcción de las matrices de conectividad estructural.

Con las cinco matrices se construye una única matriz de conectividad estructural promedio, buscando con esto obtener una mayor fiabilidad estadística respecto a las características específicas que los sujetos seleccionados comparten. Las matrices de los sujetos individuales se encuentran en los anexos. La matriz promedio se presenta a continuación; para una mejor visualización se graficó una matriz con componentes  $b_{ij} = \log_e(1+c_{ij})$  donde  $c_{ij}$  hace parte de la conectividad estructural promedio.

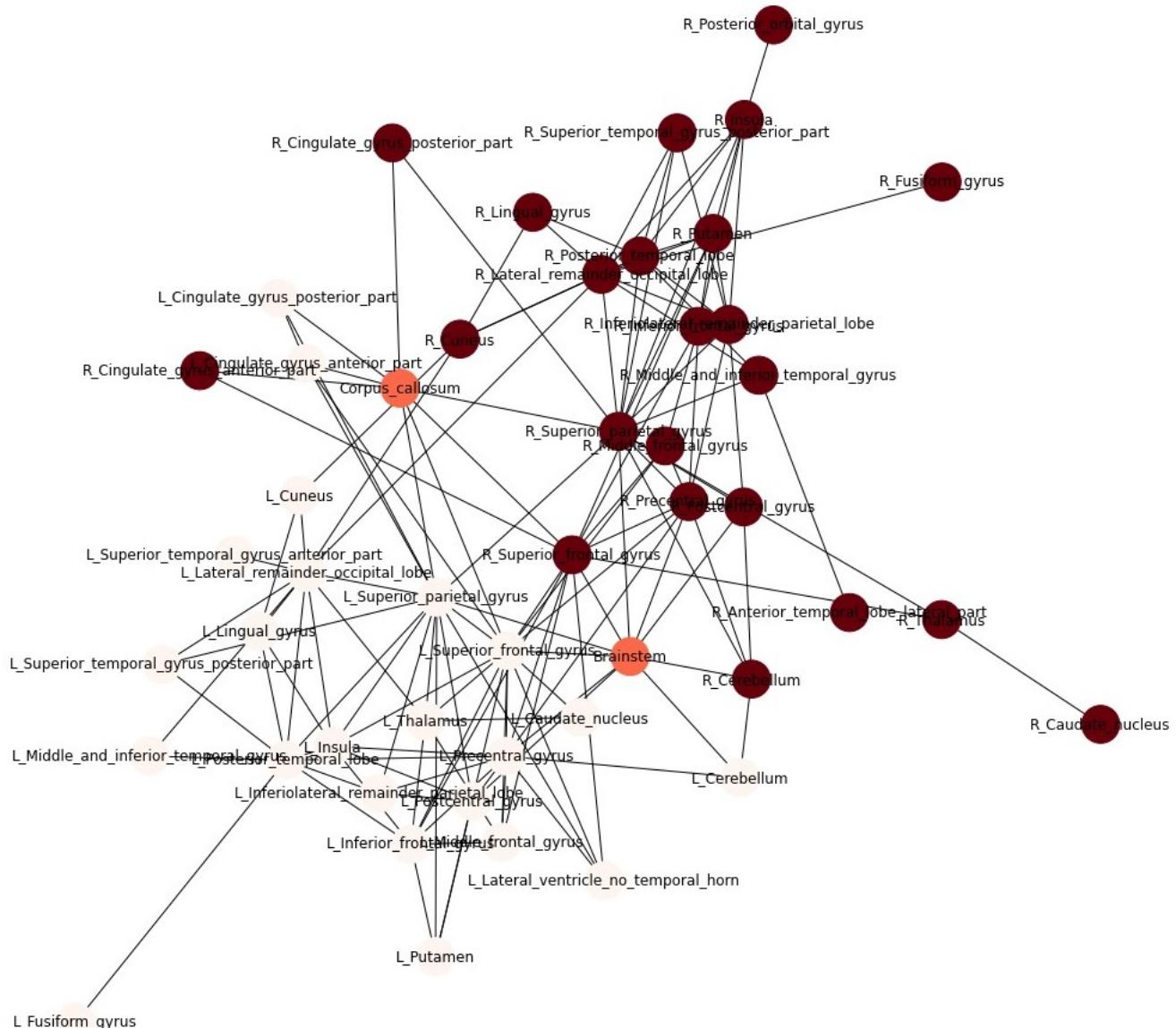


**Figura 19:** Conectividad estructural promedio representada de manera logarítmica.



**Figura 20:** Matriz estructural promedio reducida con  $c_{ij} > 265$ , luego caracterizada porcentualmente respecto a cada nodo y sin representación logarítmica.

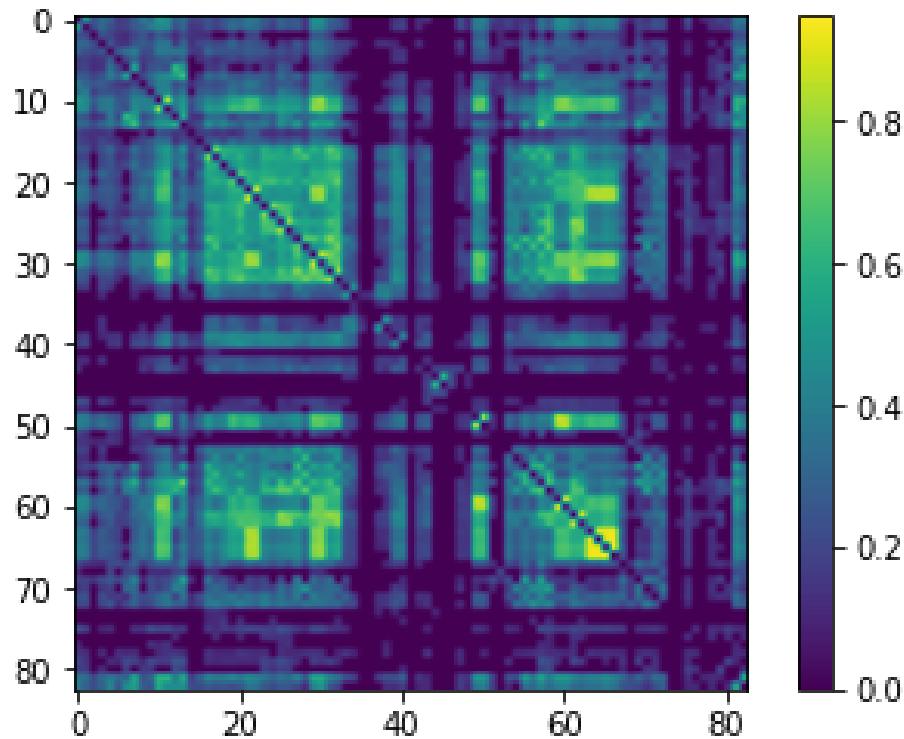
A la matriz promedio estructural (sin el logaritmo) se le aplicó un umbral o *threshold*, para que solo se conservaran los enlaces con un número de tractos nerviosos mayor a 265 (i.e.  $c_{ij} > 265$ ). Por otro lado, siguiendo el trabajo de Cabral Et Al. 2011 [47], se calculó el número de tractos que ingresan a un determinado nodo  $S_i = \sum_j c_{ij}$  (strenght), y con esta medida se estimó el porcentaje que ingresa a cada una de las parcelas por cada uno de sus enlaces. Esta nueva caracterización local de la conectividad estructural promedio, donde se tiene en cuenta para un nodo el peso de un enlace relativo a todos los demás, se ejecuta aquí dividiendo cada elemento de la fila que representa la parcela  $i$  con su fuerza  $S_i$ . La matriz y el grafo resultante de este procedimiento se observa en la figura 54 y 21 respectivamente.



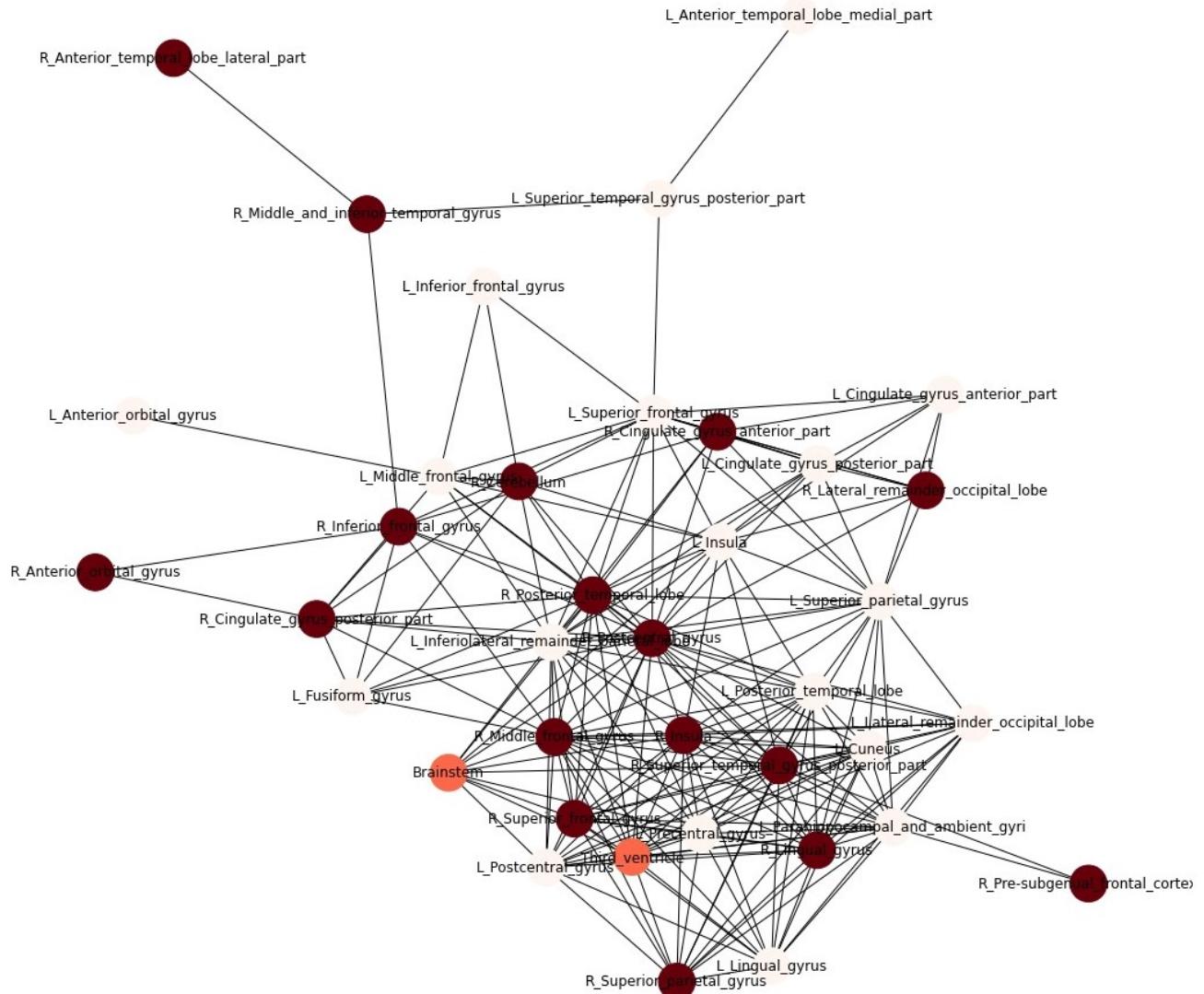
**Figura 21:** Grafo estructural promedio reducido con  $c_{ij} > 265$ . Observe que el algoritmo para graficar basado en comunidades separa naturalmente las parcelas del hemisferio izquierdo (rosado claro) de las del hemisferio derecho (rojo oscuro); los nodos color salmón corresponden a regiones intermedias.

## 8.2. Conectividad Funcional en Reposo

Al igual que para la matriz estructural, se realizó el procedimiento descrito en los métodos numéricos para los mismos 5 sujetos, de esta forma se obtuvieron 5 matrices de conectividad funcional, las cuales al promediarse y aplicarse un umbral de  $c_{ij} > 0.6$  dan como resultado la matriz de la figura 22, con la cual se realizarán las comparaciones entre lo simulado y lo experimental funcional. Las matrices de conectividad funcional de los 5 sujetos pueden encontrarse en los Anexos. El grafo asociado a la conectividad funcional promedio en reposo se muestra en la figura 23.



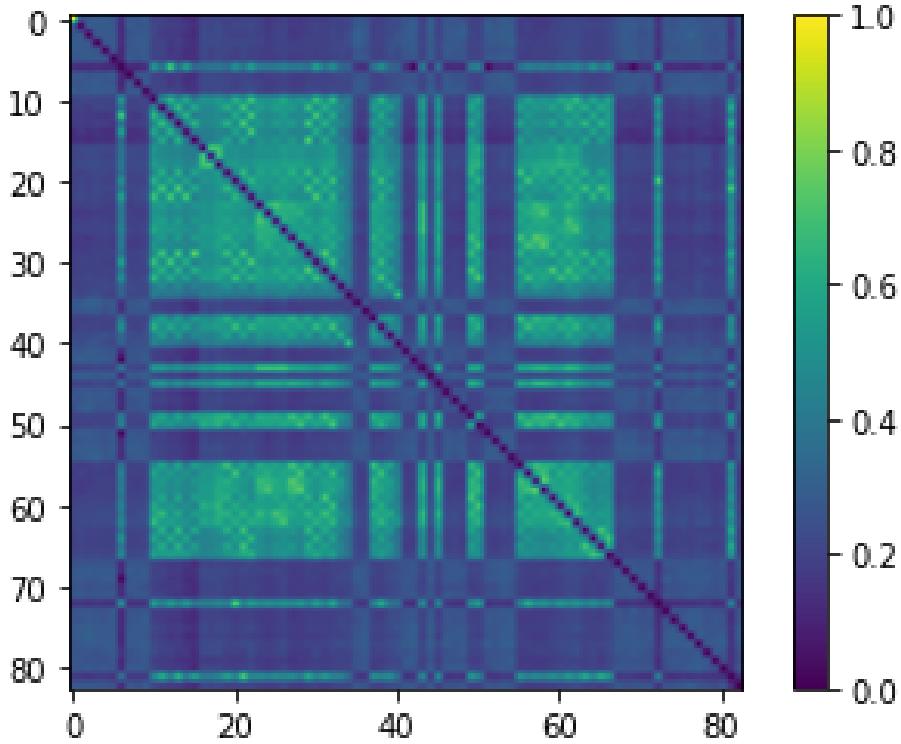
**Figura 22:** Conectividad funcional promedio y con el umbral de  $c_{ij} > 0.6$ , tal que para  $c_{ij} \leq 0.6$  entonces  $c_{ij} = 0$



**Figura 23:** Grafo funcional promedio reducido con  $c_{ij} > 0.6$ . Las parcelas del hemisferio izquierdo se observan en rosado claro y las del hemisferio derecho en rojo oscuro; los nodos color salmón corresponden a regiones intermedias.

### 8.3. Conectividad funcional en reposo simulada

Para ejecutar el modelo de Ising tal como se planteó en los métodos, es necesario darle valor a 3 parámetros: el acople global  $W$ , la resistencia de activación  $\theta$  y la temperatura  $T$ . Dado que en este trabajo nos interesa evaluar el efecto en las correlaciones de cambios en la estructura, nos interesa que las correlaciones simuladas sean lo más parecidas posibles a las experimentales, para esto se buscó una aproximación de los parámetros que diera como resultado una matriz simulada lo mínimamente distinta (localmente) a la experimental. Los valores usados para la matriz presentada a continuación son  $T = 3.7$ ,  $\theta = 10.8$  y  $W = 5.05$



**Figura 24:** Conectividad estructural promedio

## 8.4. Topología de las redes estructurales y funcionales

A continuación presentamos información acerca de la estructura de conexiones obtenidas, tanto de las redes estructurales como las funcionales utilizando dos formatos que permitan dar claridad, el primero de ellos corresponde a grafos donde el tamaño del nodo es proporcional al grado y el color denota su valor en alguna medida nodal, el segundo formato son tablas las cuales presentan los puntajes de ciertos nodos para diferentes medidas expuestas en los métodos, donde se organizaron de mayor a menor según sea la medida.

### 8.4.1. Topología de la red estructural

Se presentan los resultados de la caracterización topológica de la red estructural promedio, note que en las tablas algunos valores tienen colores, el **rojo** indica que ese valor pertenece a los tres primeros resultados más importantes en la medida considerada, el **azul** corresponde a los seis primeros y el color **arena** a los primeros once.

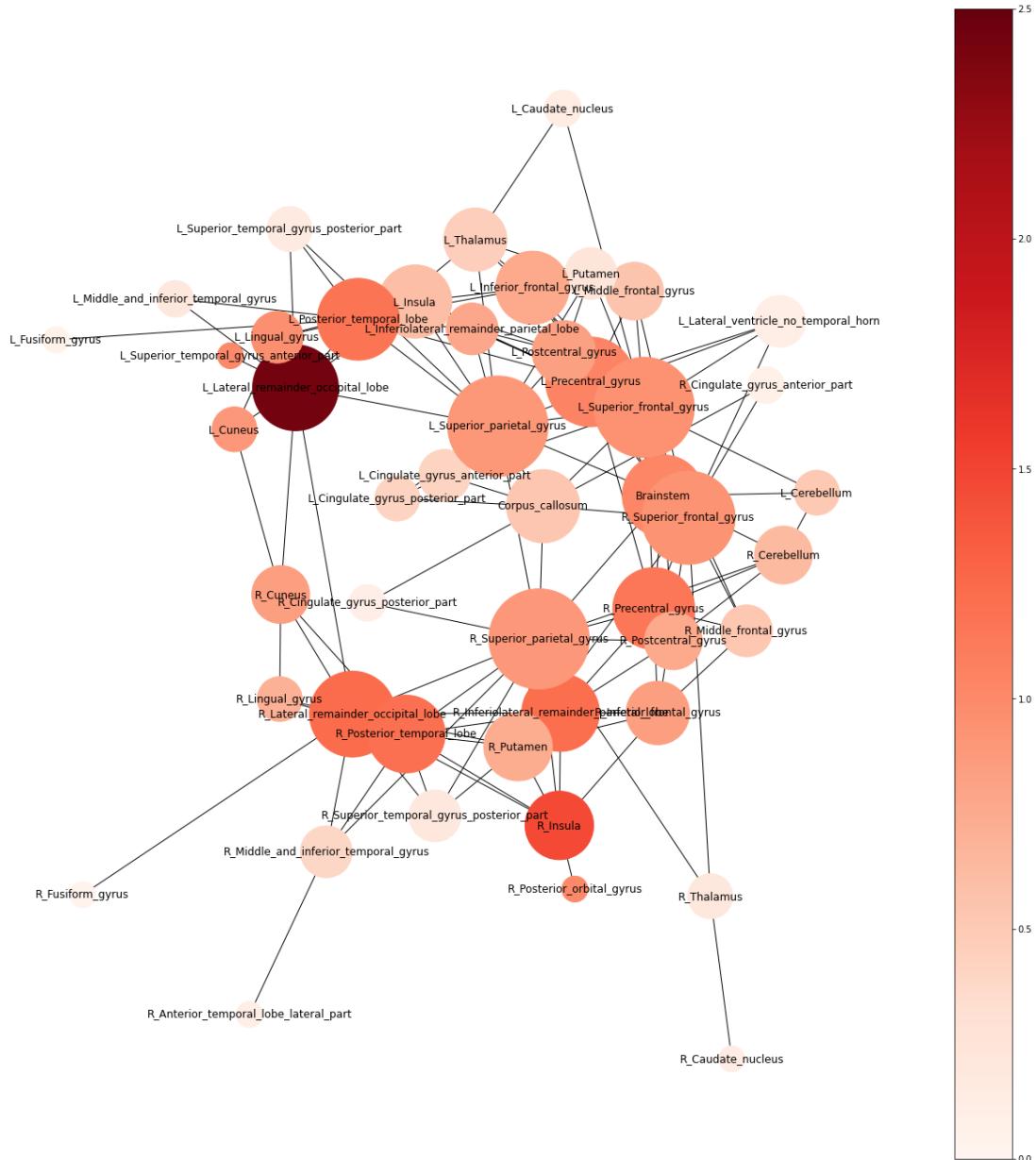
En esta parte la medida de comunicabilidad no se consideró, esto porque daba resultados idénticos a los obtenidos por la medida de centralidad de eigenvector.

A continuación se reporta una tabla en la cual se organizan las regiones de mayor a menor en cuanto a la importancia que toman en el grado, aquí vemos que la región más importante es **L superior frontal gyrus**, la cual también resalta como la segunda medida más importante en cuanto a intermediación, las regiones **L y R superior parietal gyrus** también resultan ser de las más centrales en grado, sin embargo, la parte izquierda, a pesar que no está entre las tres primeras partes en la intermediación, se encuentra entre las once regiones más importantes en la centralidad de eigenvector.

labels	strength	grado	intermediacion	eigenvector	clusterizacion
L_Superior_frontal_gyrus	0.945386534	0.182926829	0.099969889	0.013312057	0.016825067
L_Superior_parietal_gyrus	0.898630149	0.182926829	0.066847335	0.064429748	0.013419355
R_Superior_parietal_gyrus	0.897152205	0.182926829	0.114423366	0.021239047	0.017438349
R_Superior_frontal_gyrus	0.933485404	0.158536585	0.082505269	0.008901973	0.018014152
L_Precentral_gyrus	1.052279834	0.146341463	0.029810298	0.03445356	0.025402085
L_Lateral_remainder_occipital_lobe	2.437388214	0.134146341	0.041252635	0.666273149	0.028403757
R_Lateral_remainder_occipital_lobe	1.234617913	0.134146341	0.028304727	0.072191327	0.036772981
L_Posterior_temporal_lobe	1.170627969	0.12195122	0.021680217	0.172545824	0.029620914
R_Precentral_gyrus	1.149351264	0.12195122	0.057211683	0.012993583	0.039651537
Brainstem	1.026830883	0.12195122	0	0.015889698	0.037476718

**Figura 25:** Puntajes para distintas medidas de los 10 nodos con más grado en la conectividad estructural

La siguiente imagen muestra el grafo organizado de tal forma que el tamaño de los nodos representan su grado y la intensidad de su color la medida de fuerza (strength). Aquí vemos que la medida de fuerza (strength) toma valores muy altos para la región **L lateral remainder occipital lobe** mientras que no se observa regiones con un valor similar en el grafo:



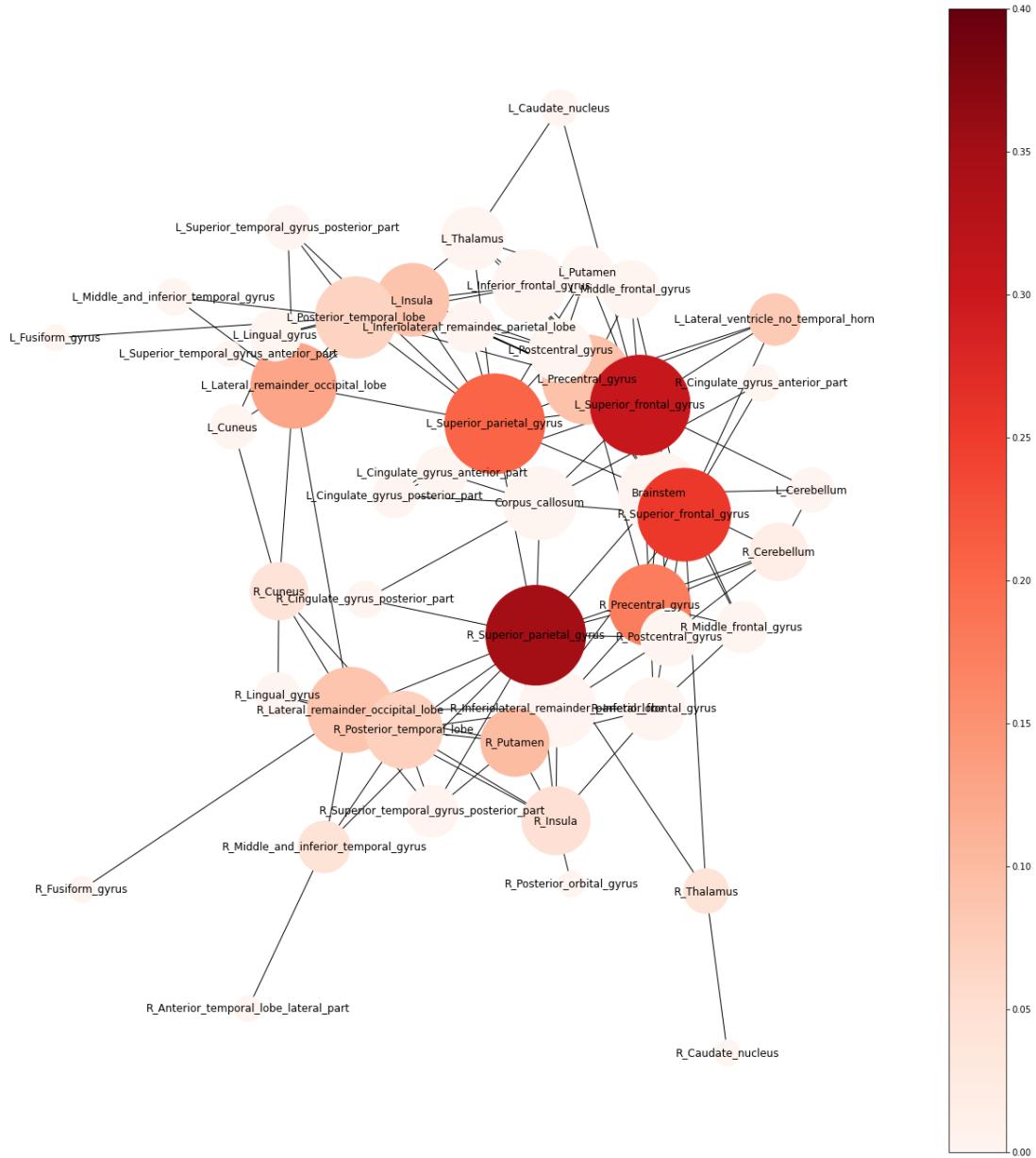
**Figura 26:** Grafo representando la conectividad estructural promedio donde el tamaño de los nodos es proporcional al grado y su color al strength.

En cuanto a la organización de las regiones que mayor puntúan en la medida de fuerza (strength) vemos que solo la región **L lateral remainder occipital lobe** también es de las cinco más importantes en medidas como el grado, la intermediación y la centralidad de eigenvector; mientras que **R lateral remainder occipital lobe** es la segunda región con más fuerza (strength), aunque en otras medidas parece ser menos importante.

labels	strength	grado	intermediacion	eigenvector	clusterizacion
L_Lateral_remainder_occipital_lobe	2.437388214	0.134146341	0.041252635	0.666273149	0.028403757
R_Insula	1.469218049	0.085365854	0.01535682	0.030780836	0.044669765
R_Lateral_remainder_occipital_lobe	1.234617913	0.134146341	0.028304727	0.072191327	0.036772981
R_Inferolateral_remainder_parietal_lobe	1.217225611	0.109756098	0.000602228	0.022077045	0.055048588
R_Posterior_temporal_lobe	1.206595193	0.109756098	0.023185787	0.045798899	0.058019566
L_Posterior_temporal_lobe	1.170627969	0.12195122	0.021680217	0.172545824	0.029620914
R_Precentral_gyrus	1.149351264	0.12195122	0.057211683	0.012993583	0.039651537
L_Precentral_gyrus	1.052279834	0.146341463	0.029810298	0.03445356	0.025402085
Brainstem	1.026830883	0.12195122	0	0.015889698	0.037476718
L_Superior_temporal_gyrus_anterior_part	1	0.012195122	0	0.543929907	0

**Figura 27:** Puntajes para distintas medidas de los 10 nodos con más strength en la conectividad estructural

Si ahora nos fijamos en la intermediación haciendo uso de un grafo 28, vemos que la región más importante es **R superior parietal gyrus** y que esta presenta conexiones con otras regiones también importantes en la intermediación, como **L superior parietal gyrus**, **L superior frontal gyrus** y **R superior frontal gyrus**. También en el grafo se observa que estas regiones son significativamente importantes bajo la medida de grado.



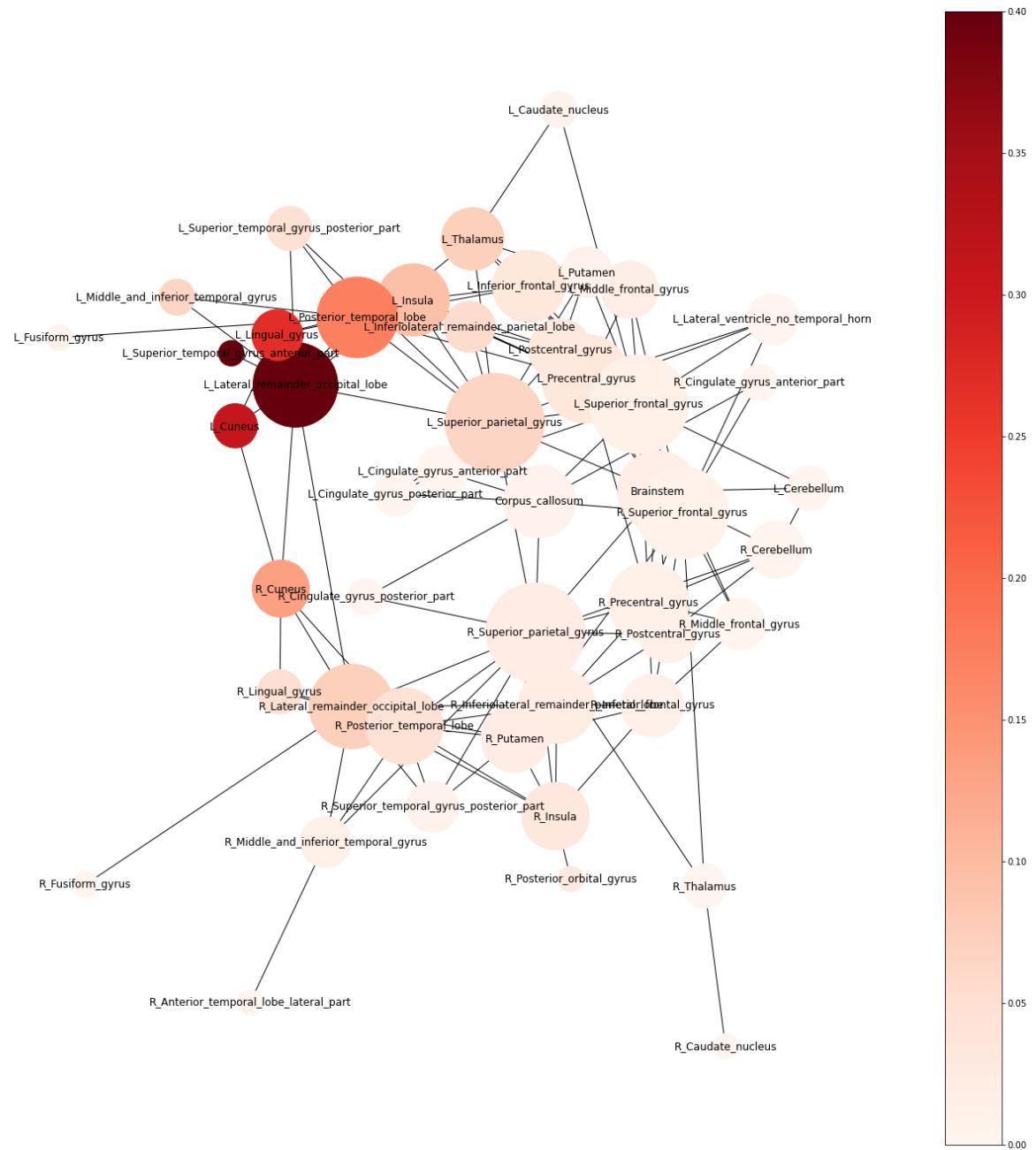
**Figura 28:** Grafo representando la conectividad estructural promedio donde el tamaño de los nodos es proporcional al grado y su color al intermediación.

Parte de la información que ofrece el anterior grafo resulta hallarse en la observación de las medidas, por tal motivo presentamos la tabla 38, en donde vemos que las cuatro regiones nombradas anteriormente también son significativas en cuanto a la medida de grado.

labels	strength	grado	intermediacion	eigenvector	clusterizacion
R_Superior_parietal_gyrus	0.897152205	0.182926829	0.114423366	0.021239047	0.017438349
L_Superior_frontal_gyrus	0.945386534	0.182926829	0.099969889	0.013312057	0.016825067
R_Superior_frontal_gyrus	0.933485404	0.158536585	0.082505269	0.008901973	0.018014152
L_Superior_parietal_gyrus	0.898630149	0.182926829	0.066847335	0.064429748	0.013419355
R_Precentral_gyrus	1.149351264	0.12195122	0.057211683	0.012993583	0.039651537
L_Lateral_remainder_occipital_lobe	2.437388214	0.134146341	0.041252635	0.666273149	0.028403757
R_Putamen	0.74128697	0.085365854	0.032219211	0.019042609	0.061956018
L_Precentral_gyrus	1.052279834	0.146341463	0.029810298	0.03445356	0.025402085
L_Insula	0.5964892	0.097560976	0.028605842	0.095187225	0.033647304
R_Lateral_remainder_occipital_lobe	1.234617913	0.134146341	0.028304727	0.072191327	0.036772981

**Figura 29:** *Puntajes para distintas medidas de los 10 nodos con más intermediación en la conectividad estructural*

En el siguiente grafo 30 vemos que las regiones que tienen más centralidad de eigenvector, están todas muy cercanas y que entre más lejanas sean las regiones menos centralidad de eigenvector tienen.



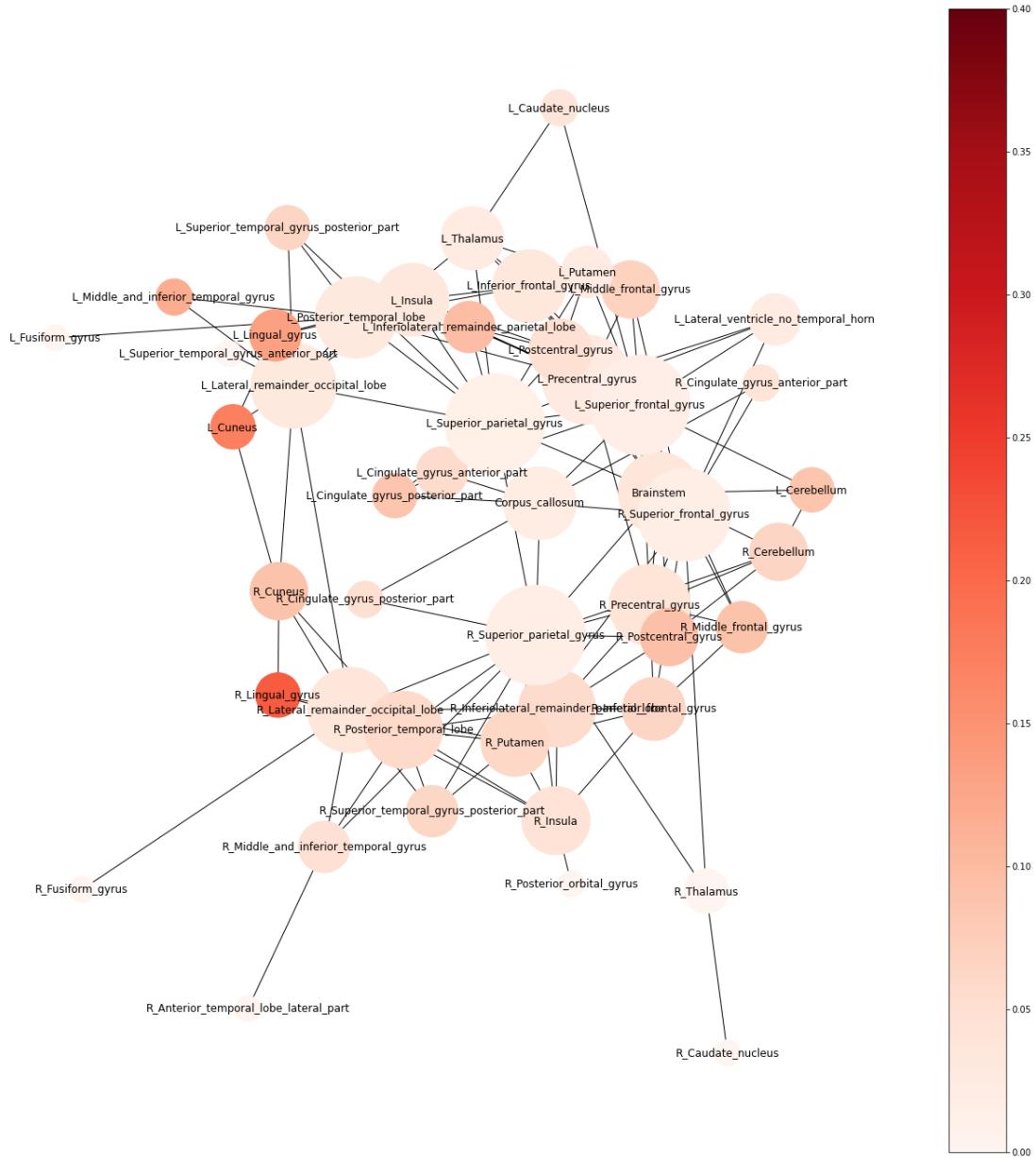
**Figura 30:** Grafo representando la conectividad estructural promedio donde el tamaño de los nodos es proporcional al grado y su color al eigenvector

En la tabla 31 observamos que la región **L lateral remainder occipital lobe**, la cual es la más central en la medida de eigenvector también resulta ser la más importante en cuanto a la fuerza (strength) y entra como una de las cinco más importantes en grado e intermediación, el resto de centros vistos bajo esta medida no destacan significativamente en otras medidas.

labels	strength	grado	intermediacion	eigenvector	clusterizacion
L_Lateral_remainder_occipital_lobe	2.437388214	0.134146341	0.041252635	0.666273149	0.028403757
L_Superior_temporal_gyrus_anterior_part	1	0.012195122	0	0.543929907	0
L_Cuneus	0.892242105	0.036585366	0	0.30905749	0.1746432
L_Lingual_gyrus	0.96099315	0.048780488	0	0.267563312	0.134284616
L_Posterior_temporal_lobe	1.170627969	0.12195122	0.021680217	0.172545824	0.029620914
R_Cuneus	0.840354349	0.06097561	0.013550136	0.133165041	0.089368616
L_Insula	0.5964892	0.097560976	0.028605842	0.095187225	0.033647304
R_Lateral_remainder_occipital_lobe	1.234617913	0.134146341	0.028304727	0.072191327	0.036772981
L_Thalamus	0.466801582	0.073170732	0	0.071961293	0.023498512
L_Superior_parietal_gyrus	0.898630149	0.182926829	0.066847335	0.064429748	0.013419355

**Figura 31:** *Puntajes para distintas medidas de los 10 nodos con más eigenvector en la conectividad estructural*

Para el grafo organizado en función de la medida de clusterización 32 lo que se observa es que la mayoría de los nodos presentan un valor relativamente bajo en cuanto a esta medida conservándose una homogeneidad a lo largo de la red, sin embargo, hay regiones como **R Lingual Gyrus** y **L Cuneus** que presentan una clusterización mayor a la del promedio.



**Figura 32:** Grafo representando la conectividad estructural promedio donde el tamaño de los nodos es proporcional al grado y su color al clusterización.

En la tabla 32 vemos que la región **R Lingual Gyrus** resulta siendo la más central en cuanto a la clusterización, sin embargo, las regiones **L Cuneu** y **R Lingual Gyrus** a parte de también ser de las tres más centrales en clusterización resultan siendo de las cinco más importantes en eigenvector.

labels	strength	grado	intermediacion	eigenvector	clusterizacion
R_Lingual_gyrus	0.70408866	0.036585366	0	0.050300362	0.214594459
L_Cuneus	0.892242105	0.036585366	0	0.30905749	0.1746432
L_Lingual_gyrus	0.96099315	0.048780488	0	0.267563312	0.134284616
L_Middle_and_inferior_temporal_gyrus	0.192551836	0.024390244	0	0.064372486	0.117434866
L_Inferolateral_remainder_parietal_lobe	0.773054034	0.048780488	0	0.055745939	0.097998225
R_Postcentral_gyrus	0.762495791	0.06097561	0	0.009810242	0.094050236
R_Middle_frontal_gyrus	0.519686936	0.048780488	0	0.004675307	0.089825362
R_Cuneus	0.840354349	0.06097561	0.013550136	0.133165041	0.089368616
L_Cerebellum	0.514681588	0.036585366	0	0.003957319	0.087330243
L_Cingulate_gyrus_posterior_part	0.422694824	0.036585366	0	0.003408239	0.087064242

**Figura 33:** Puntajes para distintas medidas de los 10 nodos con más clusterización en la conectividad estructural

#### 8.4.2. Topología de la red funcional

En esta subsección presentamos los resultados de las medidas topológicas para las redes funcionales, de la misma forma que se hizo con las redes estructurales; aquí los colores caracterizan la importancia de una región, el color rojo representa en las tablas que la región se encuentra entre las tres más importantes en cuanto a una medida, mientras que los colores azul y arena hacen referencia a que una región está considerada como una de las cinco más importantes o de las once más importantes respectivamente.

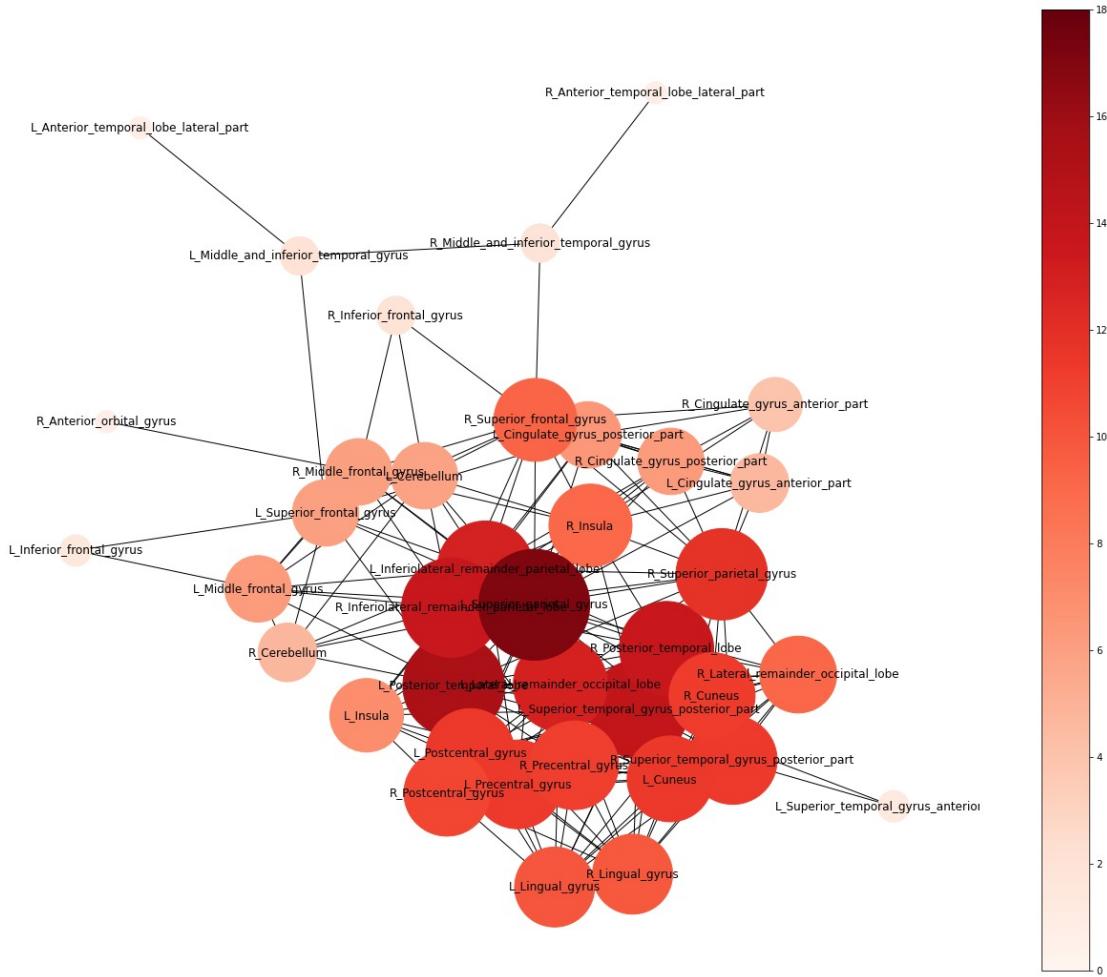
En esta parte observamos que las regiones encontradas como las más importantes según las medidas aplicadas a los grafos estructurales no se reproducen de igual forma en los resultados de la parte funcional, por lo que nuevamente es necesario caracterizar según las diferentes medidas estas redes.

En la siguiente tabla 34 organizamos las medidas en cuanto a su influencia en el grado, una región que parece ser importante por resaltar en todas las medidas menos en la clusterización es **L Posterior Temporal Lobe**, esta región resulta interesante porque es la única región en cuanto al grado que presenta una intermediación catalogada como una de las tres primeras en esta medida.

labels	strength	grado	intermediacion	eigenvector	clusterizacion
L_Superior_parietal_gyrus	17.02413189	0.304878049	0.038241494	0.247323143	0.327183503
L_Posterior_temporal_lobe	15.30284899	0.256097561	0.006925625	0.274209686	0.477283152
L_Superior_temporal_gyrus_posterior_part	13.98276657	0.243902439	0.006624511	0.259350167	0.501454736
R_Inferolateral_remainder_parietal_lobe	13.61775059	0.243902439	0.009936766	0.201553059	0.372551111
L_Inferolateral_remainder_parietal_lobe	12.9287073	0.231707317	0.016862391	0.179966049	0.359474183
R_Posterior_temporal_lobe	13.61417013	0.219512195	0	0.267196196	0.597257054
L_Lateral_remainder_occipital_lobe	12.85881799	0.219512195	0.002710027	0.250679702	0.572932148
R_Superior_parietal_gyrus	11.76459765	0.207317073	0.008130081	0.186002323	0.415354761
L_Postcentral_gyrus	11.35486239	0.195121951	0	0.229351335	0.623396944
L_Precentral_gyrus	11.29579806	0.195121951	0	0.227507812	0.619897912

**Figura 34:** Puntajes para distintas medidas de los 10 nodos con más grado en la conectividad funcional

En el grafo 35 vemos que la mayoría de regiones en la red resultan tener una fuerza (strength) relativamente alta, mientras que solo unas pocas regiones aledañas presentan valores de fuerza (strength) que son considerados bajos.



**Figura 35:** Grafo representando la conectividad funcional promedio donde el tamaño de los nodos es proporcional al grado y su color al strength.

Viendo la tabla 36 en donde se organizan los nodos de mayor a menor fuerza (strength), nuevamente caracterizamos la región **L Posterior Temporal Lobe** como un centro importante en todas las medidas, a excepción de la clusterización, mientras que las demás medidas resaltan casi con la misma regularidad en el grado.

labels	strength	grado	intermediacion	eigenvector	clusterizacion
L_Superior_parietal_gyrus	17.02413189	0.304878049	0.038241494	0.247323143	0.327183503
L_Posterior_temporal_lobe	15.30284899	0.256097561	0.006925625	0.274209686	0.477283152
L_Superior_temporal_gyrus_posterior_part	13.98276657	0.243902439	0.006624511	0.259350167	0.501454736
R_Inferolateral_remainder_parietal_lobe	13.61775059	0.243902439	0.009936766	0.201553059	0.372551111
R_Posterior_temporal_lobe	13.61417013	0.219512195	0	0.267196196	0.597257054
L_Inferolateral_remainder_parietal_lobe	12.9287073	0.231707317	0.016862391	0.179966049	0.359474183
L_Lateral_remainder_occipital_lobe	12.85881799	0.219512195	0.002710027	0.250679702	0.572932148
R_Superior_parietal_gyrus	11.76459765	0.207317073	0.008130081	0.186002323	0.415354761
L_Cuneus	11.37307578	0.182926829	0	0.23342863	0.69904314
L_Postcentral_gyrus	11.35486239	0.195121951	0	0.229351335	0.623396944

**Figura 36:** Puntajes para distintas medidas de los 10 nodos con más strength en la conectividad funcional

Para el grafo funcional 37 de la intermediación lo que observamos es que todos los nodos

presentan en promedio un valor pequeño, sin embargo, regiones como **R Postcentral Gyrus** y **L Superior Frontal Gyrus** son ligeramente mayores.



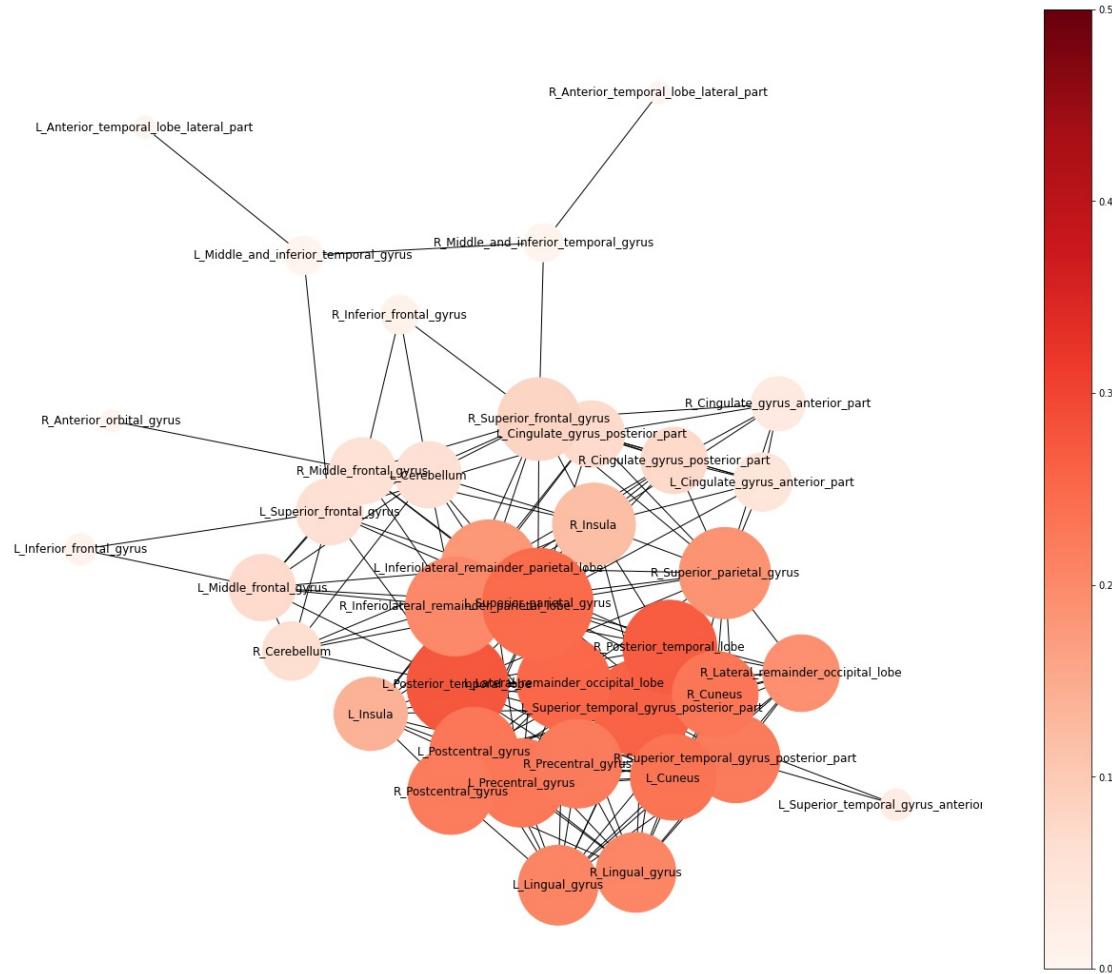
**Figura 37:** Grafo representando la conectividad funcional promedio donde el tamaño de los nodos es proporcional al grado y su color al intermediación.

De la tabla 38 la región con más intermediación es **L Superior Parietal Gyrus**, esta región también es importante para otras medidas. Las otras medidas de intermediación parecen no ser consideradas como centrales si las vemos desde otras medidas de la red.

labels	strength	grado	intermediacion	eigenvector	clusterizacion
L_Superior_parietal_gyrus	17.02413189	0.304878049	0.038241494	0.247323143	0.327183503
R_Superior_frontal_gyrus	9.255591512	0.170731707	0.029810298	0.08054401	0.342154948
L_Superior_frontal_gyrus	6.032896161	0.109756098	0.022282445	0.058988235	0.316659704
R_Middle_and_inferior_temporal_gyrus	1.862446785	0.036585366	0.017464619	0.00469848	0
L_Inferiolateral_remainder_parietal_lobe	12.9287073	0.231707317	0.016862391	0.179966049	0.359474183
R_Insula	9.025913596	0.170731707	0.01385125	0.120806619	0.390239026
R_Middle_frontal_gyrus	5.996175468	0.109756098	0.010840108	0.057811209	0.411737021
L_Middle_and_inferior_temporal_gyrus	2.02309823	0.036585366	0.010840108	0.004294677	0
R_Inferiolateral_remainder_parietal_lobe	13.61775059	0.243902439	0.009936766	0.201553059	0.372551111
R_Superior_parietal_gyrus	11.76459765	0.207317073	0.008130081	0.186002323	0.415354761

**Figura 38:** Puntajes para distintas medidas de los 10 nodos con más intermediación en la conectividad funcional

La medida de eigenvector parece no tener variaciones muy grandes en la red, presentando una homogeneidad con respecto a la parte funcional si vemos el grado [39](#), por tal motivo consideramos que la tabla [40](#) puede contener más información.



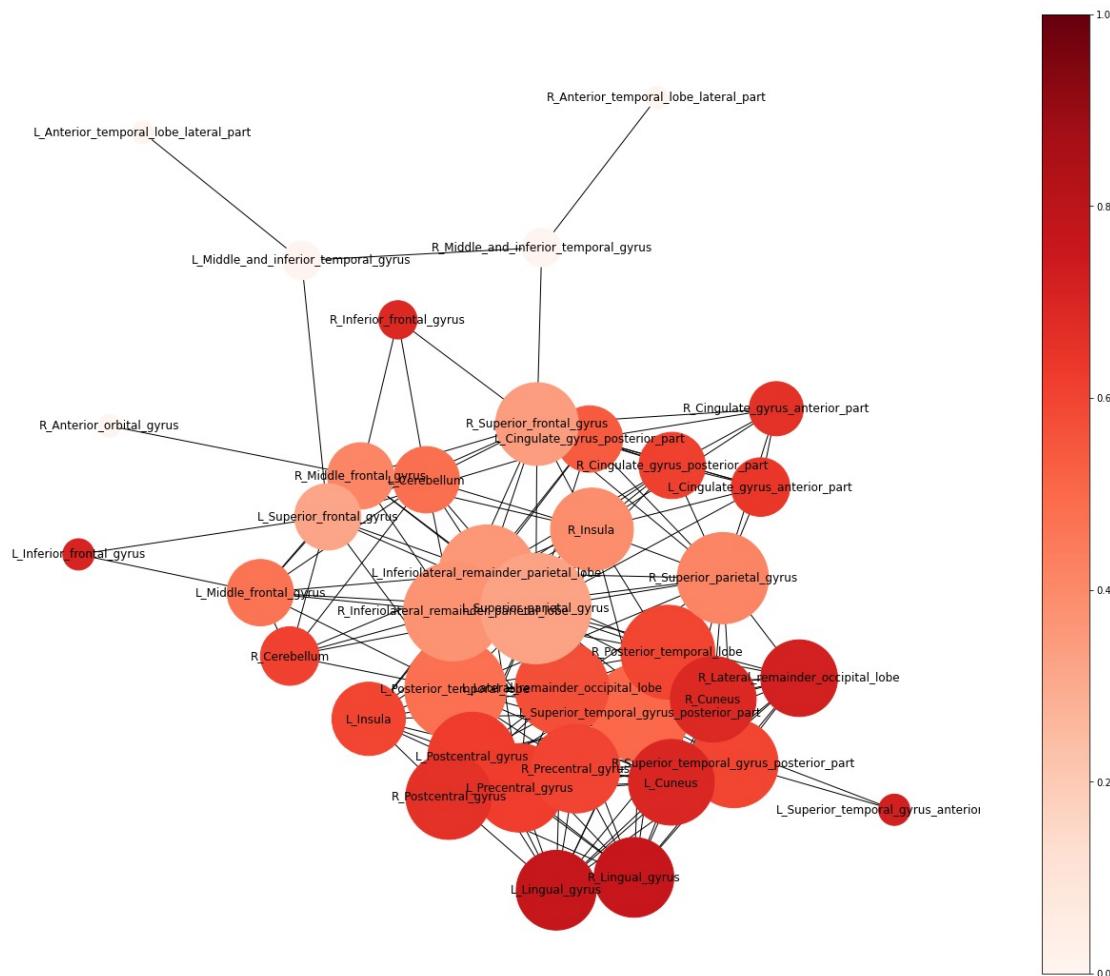
**Figura 39:** Grafo representando la conectividad funcional promedio donde el tamaño de los nodos es proporcional al grado y su color al eigenvector.

En la siguiente tabla [40](#) podemos presenciar que regiones con alta centralidad de eigenvector como **L Superior Temporal Gyrus Posterior Part** y **L y R Posterior Temporal Lobe** también cobran una gran importancia en medidas como la fuerza (strength) y el grado; lo otro que podemos ver es que en general las primeras once medidas de eigenvector no varían en gran manera como suele suceder con otras medidas.

labels	strength	grado	intermediacion	eigenvector	clusterizacion
L_Posterior_temporal_lobe	15.30284899	0.256097561	0.006925625	0.274209686	0.477283152
R_Posterior_temporal_lobe	13.61417013	0.219512195	0	0.267196196	0.597257054
L_Superior_temporal_gyrus_posterior_part	13.98276657	0.243902439	0.006624511	0.259350167	0.501454736
L_Lateral_remainder_occipital_lobe	12.85881799	0.219512195	0.002710027	0.250679702	0.572932148
L_Superior_parietal_gyrus	17.02413189	0.304878049	0.038241494	0.247323143	0.327183503
L_Cuneus	11.37307578	0.182926829	0	0.23342863	0.69904314
R_Cuneus	11.18192106	0.182926829	0.002408913	0.229629322	0.691292355
L_Postcentral_gyrus	11.35486239	0.195121951	0	0.229351335	0.623396944
L_Precentral_gyrus	11.29579806	0.195121951	0	0.227507812	0.619897912
R_Superior_temporal_gyrus_posterior_part	11.26475602	0.195121951	0.006022282	0.222384411	0.594481578

**Figura 40:** Puntajes para distintas medidas de los 10 nodos con más eigenvector en la conectividad funcional

Finalmente, observando el grafo de la clusterización 41 resulta posible caracterizar que el grafo se encuentra bien clusterizado, esto significa que todos sus nodos tienen en promedio a estar conectados con otros los cuales se encuentran también conectados con nodos que presentan en común; regiones como **L Y R Lingual Gyrus** son las que identificariamos como las más centrales, sin embargo, los otros nodos en la red se encuentran por debajo pero no por una diferencia que se pueda proponer como significativa.



**Figura 41:** Grafo representando la conectividad funcional promedio donde el tamaño de los nodos es proporcional al grado y su color al clusterización.

Lo anteriormente dicho se verifica si se hace uso de la siguiente tabla 42, en donde es cierto que las primeras cinco regiones no presentan valores que difieran en gran medida sobre los demás para la clusterización, en general podemos afirmar que las primeras cinco regiones que son centros en la clusterización, no son importantes en los primeros diez valores para otras medidas, de hecho la primera medida que se encuentra entre las primeras once en fuerza (strength) y eigenvector es la sexta medida más grande en clusterización.

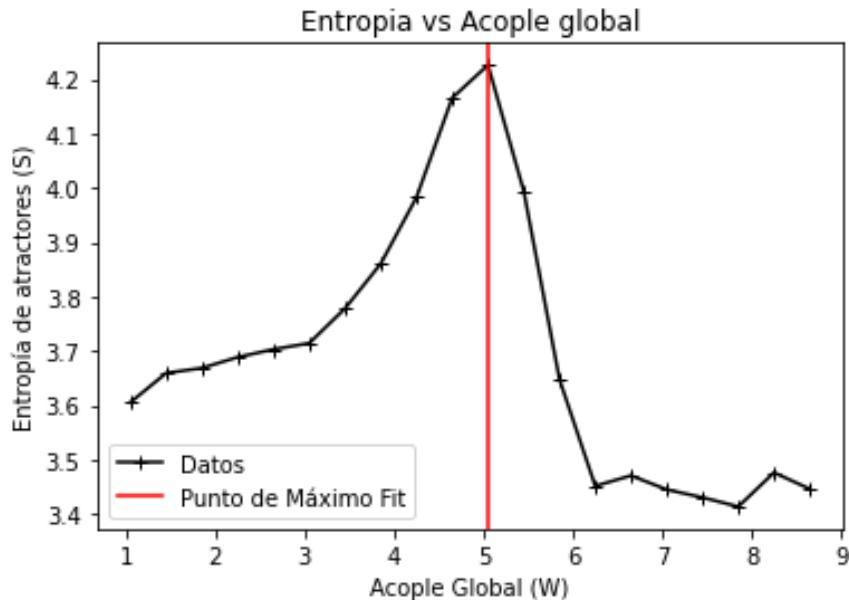
Column1	labels	strength	grado	intermediacion	eigenvector	clusterizacion
63	L_Lingual_gyrus	9.945889592	0.158536585	0	0.207492078	0.765635845
64	R_Lingual_gyrus	9.835117102	0.158536585	0	0.205252261	0.759685541
22	R_Lateral_remainder_occipital_lobe	9.091967404	0.146341463	0	0.190768623	0.721556311
81	L_Superior_temporal_gyrus_anterior_part	1.229390085	0.024390244	0	0.026556654	0.720066046
55	L_Inferior_frontal_gyrus	1.28876996	0.024390244	0	0.007586068	0.704507821
65	L_Cuneus	11.37307578	0.182926829	0	0.23342863	0.69904314
66	R_Cuneus	11.18192106	0.182926829	0.002408913	0.229629322	0.691292355
56	R_Inferior_frontal_gyrus	1.911928415	0.036585366	0	0.011288829	0.68809827
24	R_Cingulate_gyrus_anterior_part	3.990694165	0.073170732	0	0.033649289	0.659937609
60	R_Postcentral_gyrus	10.73219717	0.182926829	0.004215598	0.220040802	0.657788006

**Figura 42:** Puntajes para distintas medidas de los 10 nodos con más clusterización en la conectividad funcional

## 8.5. Entropía de atractores

A continuación se muestran los resultados de la entropía calculada al simular el modelo de Ising sobre la conectividad estructural de la red, para diferentes valores del parámetro de acople  $W$ , y su comparación con los datos de la matriz de conectividad funcional.

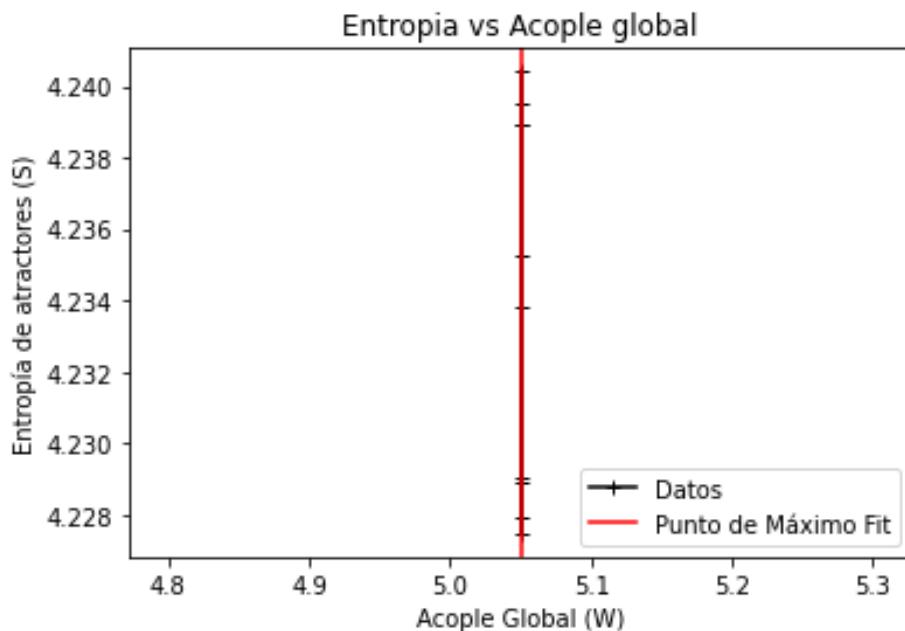
Lo primero que se puede observar es que tal y como se muestra en la figura 43 existe un valor para el cual la entropía posee un máximo, y es un valor central alrededor del cual esta sólo disminuye, lo que concuerda con la literatura consultada [6] [10]. En particular, para este caso se encontró que el parámetro de acople con el que se obtiene la máxima entropía es de  $W = 5.05$ .



**Figura 43:** Entropía para diferentes valores de acople global  $W$  al simular el modelo de Ising sobre la matriz estructural

Sin embargo, y aún más importante, es que este valor de  $W$  para el cual se encuentra el valor de máxima entropía, es el que mejor refleja el comportamiento, en términos de correlaciones, de la matriz funcional experimental.

Ahora bien, otra consideración importante era saber si a partir de diferentes condiciones iniciales en los estados de las regiones cerebrales, el número de iteraciones era suficiente para reproducir de forma sistemática los valores de entropía encontrados. De esta manera, usando condiciones iniciales aleatorias y manteniendo el parámetro de acople constante, se encontró que el valor máximo de entropía variaba en un rango 0.012, al usar 500.000 iteraciones, tal y como lo muestra la figura 44. Por lo tanto, se puede establecer que el número de iteraciones utilizadas permite tener valores de entropía consistentes a lo largo de los pruebas realizadas, lo que deriva en que las matrices de correlación no se vean afectadas por factores estocásticos.



**Figura 44:** Entropía calculada 10 veces con los mismos parámetros y 500.000 iteraciones para evaluar la variación de la misma

## 8.6. Regiones escogidas para lesionar

Según las medidas obtenidas, para todos los grafos se pasó a realizar una selección de las diferentes partes del conectoma según sea su vitalidad en la red, esto se cuantificó a través del uso de las medidas con las que caracterizamos la importancia de las regiones según sea una cierta medida de centralidad; a continuación mencionaremos las razones topológicas por las cuales se decidieron tomar en consideración estas regiones.

La primera región a lesionar considerada fue **L Superior Frontal Gyrus**, esta región resultó ser la más importante en cuanto al grado y la intermediación, aunque su parte derecha **R Superior Frontal Gyrus** tiene la característica de encontrarse entre las primeras tres regiones con más intermediación y entre las cinco con mayor grado. En cuanto a la importancia funcional de esta parte, se ha observado que la activación de la región **Superior Frontal Gyrus** se correlaciona con la capacidad de control inhibitorio y se anticorrelaciona con las urgencias de tipo motor [48].

De forma similar a lo anterior, el segundo par de regiones a lesionar fueron **L y R Superior Parietal Gyrus** debido a que ambas ocupan la segunda y tercera posición respectivamente en cuanto a la intermediación, por otro lado la primera región está entre las tres más importantes en grado y la segunda entre las cinco más importantes en grado. El rol funcional de **L y R Superior Parietal Gyrus** se encuentra implicado en el procesamiento de estímulos visuales y la orientación espacial, también se asocia con déficits en pruebas que implican la manipulación y la reorganización de la información en la memoria de trabajo [49].

La tercera región a lesionar fue **L Lateral Remainder Occipital Lobe**, esta fue escogida porque con respecto a la medida de fuerza (strength) es la más importante, a su vez que se encuentra como una de las tres medidas con mayor centralidad de eigenvector y una de las cinco primeras en cuanto al grado y la intermediación, mientras que para su parte derecha **R Lateral Remainder Occipital Lobe** es el tercer nodo más importante en cuanto a fuerza (strength). Esta parte también se encuentra implicada en el reconocimiento visual y la aparición de sus significados, una lesión en esta parte puede generar dificultad para el reconocimiento de objetos o personas. [50]

**L Cuneus** fue escogida como la cuarta región a lesionar ya que a diferencia de todas las otras regiones del cerebro, esta presenta un valor de clusterización que resulta mucho mayor al promedio, también es destacable de esta parte que se encuentra entre las primeras tres regiones con mayor centralidad de eigenvector; su parte derecha **R Cuneus** no tiene esta cualidad de resaltar en cuanto a la clusterización, aún así se encuentra entre las primeras once y en centralidad de eigenvector es la cuarta región más importante. Esta parte se encuentra implicada en el procesamiento visual, pero juega un papel importante entre la relación existente que presenta la atención, la memoria de trabajo y la estimulación visual que recibe un individuo [51].

Como quinta parte a escoger tenemos una región que es la segunda con mayor fuerza (strength) y grado, pero que a diferencia de las otras es la región con mayor influencia en la centralidad de eigenvector, esta región es **L Posterior Temporal Lobe**, su parte derecha **R Posterior Temporal Lobe** también se considera como una parte fundamental, ya que a pesar de ser la cuarta región con más fuerza (strength) esta cumple con ser la segunda región con mayor centralidad de eigenvector. Esta región se encuentra relacionada principalmente con el procesamiento de la parte auditiva. Aunque sus lesiones se asocian con la pérdida de la capacidad de comprender y producir palabras. [52]

Finalmente el protocolo de lesión consistió en eliminar todos los enlaces de la región lesionada, sin quitar la región de la red, quedando así una componente principal de la red y el nodo lesionado aislado.

## 8.7. Impacto de las lesiones en la integración y segregación de la red estructural como un todo

En esta subsección se presentan los resultados de las medidas globales de la red antes y después de cada una de las lesiones.

En la siguiente tabla 1 se encuentran los valores de centralidad de autovector promedio, distancia geodésica promedio, clusterización promedio y coeficiente de pequeño mundo del grafo estructural sin lesionar y luego las diferencias porcentuales relativas de cada una de estas medidas globales de las redes lesionadas respecto a las no lesionadas:

	$E$	$\bar{L}$	$C$	$\sigma$
Medidas sin lesionar	0.06336	0.2382	0.05082	1.6730
Lesión a 62	14.79	2.69	11.88	4.35
Lesión a 63	9.37	8.73	10.19	0.52
Lesión a 22	-0.13	0.84	5.79	4.45
Lesión a 66	9.10	-3.16	-5.28	1.72
Lesión 30	11.92	16.99	5.75	1.12
Lesión 58	10.71	5.42	12.30	4.90

**Tabla 1:** Discrepancia relativa porcentual de las medidas de las redes lesionadas respecto a la red sin lesionar

Donde  $E$  corresponde a la medida de eigenvector promedio,  $\bar{L}$  la distancia geodésica promedio,  $C$  la clusterización promedio y  $\sigma$  el coeficiente de pequeño mundo de la red.

La región 62 corresponde a **L Superior Parietal Gyrus**, la 63 a **R Superior Parietal Gyrus**, la 22 a **L Lateral Remainder Occipital Lobe**, la 66 a **L Cuneus**, la 30 a **L Posterior Temporal Lobe** y la región 58 a **L Superior Frontal Gyrus**.

En esta tabla se evidencia de que a excepción de la medida de pequeño mundo todas las medidas presentan tanto aumentos como disminuciones luego de la lesión. Resalta el comportamiento de la lesión al cuneo izquierdo, puesto que disminuye el valor de dos medidas, mientras todas las otras lesiones tienden a hacer que los valores de las medidas aumenten.

## 8.8. Impacto en la actividad cerebral simulada, efecto de la lesión en la conectividad funcional y en la diversidad de estados dinámicos

A continuación se presentan los resultados de la evaluación del impacto de las lesiones a nivel funcional, es decir los cambios en el ajuste y la entropía de atractores luego de las lesiones.

El ajuste se evalúo por medio de calcular el valor absoluto de la diferencia de las matrices, es decir  $d_{ij} = |c_{ij}^{sano} - C_{ij}^{lesionado}|$ . Se calculó el promedio, la desviación estándar y la suma de las componentes  $d_{ij}$ , los resultados se encuentran a continuación.

	Sin Lesión	Lesión 22	Lesión 30	Lesión 58	Lesión 62	Lesión 63	Lesión 66
Entropía	4.234	4.261	4.264	4.250	4.260	4.253	4.257
Diferencia	1040	1116	1110	1120	1128	1121	1068
Promedio	0.151	0.162	0.161	0.163	0.164	0.163	0.155
Desv. Estándar	0.110	0.109	0.111	0.108	0.110	0.110	0.110

**Tabla 2:** Resultados de la entropía y la diferencia respecto al ajuste antes y luego de las lesiones. 500.000 iteraciones.

Al ejecutarse el programa sucesivamente se encontró que las variaciones en la entropía no superaban 0.012, las variaciones en la diferencia 10, las variaciones del promedio 0.002 y la variación en la desviación estándar 0.001.

Se evidencia que con cada lesión la entropía aumentó más que la variación, sin embargo las diferencias en entropía entre las distintas lesiones están dentro de la variación. La

diferencia respecto a la matriz de conectividad experimental aumentó con las lesiones, dando cuenta del empeoramiento del ajuste luego de la lesión, algunas diferencias entre lesiones están dentro de la variación y otras por fuera.

## 9. Análisis de resultados

### 9.1. Conectividad estructural

La conectividad estructural se extrae de un tractograma calculado mediante tractografía determinista y local. Esta clase de algoritmo determina trayectorias únicas, siguiendo dentro de una región definida por un ángulo sólido de tolerancia  $\Omega$ , aquella dirección que corresponda con la principal de difusión del agua, quedándose únicamente con aquellas trayectorias que empiecen y terminen en semillas de la materia gris. El algoritmo es determinista pues dada una semilla y un  $\Omega$ , se determinará siempre la misma trayectoria, y es local ya que las trayectorias se generan pasando de un voxel a sus vecinos.

Un algoritmo de esta clase no permite adjudicar incertidumbre espacial a las trayectorias estimadas, que son únicas por su carácter determinista. La tractografía puede verse afectada también por el ruido en la medición de la difusión en los voxels, generando trayectorias no representativas de los tractos en el cerebro, que cambian de dirección abruptamente cuando se encuentran con un obstáculo, o generando tractos que son incompletos y no se extienden hasta la materia gris, siendo descartados.

Implementar algoritmos probabilísticos que para cada voxel generen una densidad de probabilidad espacial, permitía calcular la localización más probable del tracto y estimar también su incertidumbre. Un algoritmo global, por otro lado sería capaz de sobreponerse al problema del ruido sobre los voxels, usando una perspectiva extendida para conectar tractos incompletos sin cambiar abruptamente la dirección, además de que naturalmente es capaz de considerar una gran variedad de superposiciones y cruces entre las fibras que el algoritmo determinista-local no ejecuta normalmente.

Como se mencionó en los resultados, el peso de los enlaces para la conectividad estructural se determinó mediante el conteo de tractos nerviosos, la posterior aplicación del umbral en los datos y la redefinición de la matriz estructural considerando la localidad de las conexiones. Esta construcción caracteriza así la fortaleza de la interacción entre los nodos, mediante el porcentaje de la cantidad de trayectorias que unen a las regiones, sin tener en cuenta por ejemplo la longitud (retraso en el tiempo) o la fiabilidad de la señal transmitida por cada tracto. Como se utilizó el modelo de Ising, un modelo mecánico estadístico, para describir la conectividad funcional promedio en reposo, estas limitaciones no juegan un papel fundamental como si lo harían en modelos que simulen las interacciones dinámicas. Sin embargo, el conteo de las trayectorias como método de definir la fuerza de los enlaces igual presenta problemas, como por ejemplo que estas trayectorias no necesariamente representan los tractos reales en el cerebro, algo que en parte se corrige mediante el umbral de 256 que descarta varios de los enlaces en la red.

La parcelación representa otra limitante a la hora de la caracterización de la conectividad estructural, pues cambios en la resolución de estas regiones modifican las medidas topológicas y los perfiles de conectividad de los nodos. Es importante que tanto la matriz estructural y la matriz funcional sean descritas con la misma parcelación como se hizo en este estudio, para que las comparaciones y regiones tengan una relación directa respecto a su actividad funcional y topología estructural.

Finalmente, el análisis aplicado sobre la matriz promedio de los cinco sujetos es una forma

de atenuar las características individuales y específicas, así como de resaltar las que tienen en común los perfiles de conectividad estructural. La cualidades propias de cada sujeto no son solo el resultado del ruido y la incertidumbre en las mediciones, sino que también capturan una topología única, evidencia de una historia y experiencias diferenciales que se integran en una base estructural compartida por todos los sujetos.

## 9.2. Conectividad funcional

La conectividad funcional en reposo de los 5 sujetos estudiados es bastante diversa (Figura 10), cualitativamente se observan diferencias en la magnitud de las correlaciones, en particular las matrices de los sujetos 100408 y 101107 presentan una alta correlación y a su vez una anticonrelación mayor que los otros sujetos, esto a grandes rasgos se puede asociar a dos aspectos: o es una variabilidad intrínseca de los sujetos o es debido a una diferencia en la medición. Respecto al segundo punto nos parece de especial atención lo problemático que es definir y comunicar *qué es estar en reposo en términos cerebrales*.

La conectividad funcional obtenida en este trabajo solo captura información de las correlaciones lineales, además de esto es una caracterización del comportamiento probabilístico de las regiones basado en todo el tiempo de muestra de los datos (15 minutos), por lo cual se ignoran muchos detalles; sin embargo este último hecho fundamenta en parte el uso del modelo Ising con un principio de máxima entropía para su reproducción, puesto que da consistencia a la suposición del principio de ergodicidad, es decir a la suposición de que podremos reproducir promedios de la actividad cerebral al calcular promedios sobre el ensamble de posibles estados del modelo, lo cual no sería posible si no consideráramos mediciones por amplios intervalos de tiempo.

## 9.3. Conectividad funcional en reposo simulada

La conectividad funcional simulada comparte varios rasgos discernibles cualitativamente con la conectividad funcional experimental, principalmente las estructuras más grandes que delimitan grupos de nodos con correlación entre ellos y grupos de nodos sin correlación. De forma cuantitativa se evalúo el valor absoluto de la diferencia entre las matrices, encontrándose diferencias alrededor de 1000-1100; estas diferencias se ponen en contexto al considerar que una matriz aleatoria tiende a tener diferencias respecto a la matriz experimental de 2500, lo cual valida que el modelo sí está capturando información de estas correlaciones.

La razón por la cual se reproduce la conectividad funcional en reposo es porque tal como se reporta en [53], la actividad metabólica cerebral es la que en términos de actividad más se parece a una actividad de máxima entropía.

El modelo de Ising acá considerado contiene 3 parámetros, la temperatura  $T$  que modula la aleatoriedad del sistema, el acople global  $W$  que define la escala de intensidad de influencia entre los nodos y la resistencia a activación  $\theta$ . Dado que el parámetro  $\theta$  modula la probabilidad de activación (pasar de un estado donde el nodo tiene valor -1 a +1) global de los nodos, se está asumiendo implícitamente que todas las regiones acá definidas tienen el mismo costo de activación. Proponemos como propuesta para trabajos futuros la exploración de la posibilidad de modelar el efecto inhibitorio o excitativo sobre regiones cerebrales, cambiando este parámetro  $\theta$  para la región en cuestión, esto podría dar cuenta de como ser propenso a activar o inhibir determinadas regiones puede sesgar la exploración del ensamble de estados hecha por el algoritmo.

### 9.3.1. Topología de las redes estructurales y funcionales

Tras haber obtenido diferentes grafos de la misma red los cuales se encontraban clasificados para capturar información perteneciente a cada una de sus medidas tanto para la parte estructural como para la parte funcional, observamos muchas de las características que pueden aportar un entendimiento en cuanto a las características de las componentes de estas redes cerebrales.

Una característica que se observa en todos los grafos de tipo estructural y que se pierde en los grafos de tipo funcional es que al momento de generar la red es posible observar que existe una división entre los nodos del cerebro que pertenecen a la parte izquierda y a aquellos que pertenecen a la parte derecha; esta distinción abre caminos a las maneras en las cuales podemos extraer información de los grafos.

Tengamos en cuenta que para cada grafo, sin importar de qué medida este de información y sin importar si es estructural o funcional, el tamaño de los nodos representa su grado, mientras que la profundidad de su color representa la intensidad en su valor correspondiente.

Primero, fijándonos en el grafo 26 destacamos que el grado de un nodo no implica directamente su importancia bajo la medida de fuerza (Strength) aquí vemos que el nodo con mayor fuerza (**L Lateral Remainder Occipital Lobe**) no es el que tiene un mayor grado, sin embargo, hay una prevalencia que no resulta muy directa en la cual vemos que en promedio los nodos más grandes al tener mayor grado gozan de una predisposición mayor a presentar mayores valores en su fuerza (Strength), de esta misma forma, la mayoría de nodos con un bajo grado en la red se predisponen a tener menor valor de fuerza (Strength).

Posteriormente, en cuanto al grafo 38 de la medida de intermediación vemos que para que un nodo presente una gran importancia en esta medida es necesario que este tenga un alto valor en su grado para que pueda servir como un mediador más eficiente en la comunicación a lo largo de la red; con respecto a los nodos presentes en la red vemos que los más importantes en la intermediación son aquellos que se encuentran cercanos al **Corpus Callosum**, esta parte es importante estructuralmente porque es la región que logra conectar ambos hemisferios, estos nodos con más intermediación resultan ser los más centrales al interior de cada hemisferio si observamos su grado.

Para el grafo de la medida de eigenvector en 31 no existe una correlación clara entre el valor del grado y la centralidad de eigenvector, sin embargo, lo observado es que los centros de esta medida se concentran todos al lado izquierdo del cerebro como es de esperar, ya que esta medida tiene la característica de que los nodos más cercanos a los nodos más importantes tienden a tener un valor más alto.

Luego, observando el grafo de la clusterización 33 vemos que la mayoría de nodos presentes tienen un valor promedio, sin embargo aquellos nodos que resaltan con esta medida son aquellos cercanos a centros como **R y L Cuneus**, y precisamente resaltan debido a que al ser nodos con un bajo grado, estos tienen menos vecinos lo cual permite que estas pocas conexiones tengan mayores posibilidades de darse entre estos nodos.

Ahora, para la parte funcional, específicamente en 35 vemos que los nodos con mayor fuerza (Strength) presentan conexiones entre ellos mismos y también una mayor importancia en la clasificación por grado, de tal forma que los nodos con menor fuerza (Strength) suelen estar cada vez más alejados de los centros y presentar menos grado.

En cuanto a la medida de intermediación tenemos que decir que se encuentra limitada para estudiar las redes funcionales ya que la naturaleza bajo la cual fue formulada se basa en dar información importante de las redes basándose en su estructura; en el grafo 37 nos damos cuenta que el nodo que presenta más grado (**L Superior Parietal Gyrus**) es

también el que más importancia tiene en el grafo.

Para el grafo de la medida de centralidad de eigenvector 39 vemos que al igual que el grafo de la parte estructural los nodos con mayor relevancia son todos cercanos, también observamos que a medida que los nodos empiezan a presentar menor grado, al tener menos conexiones les es menos probable que alguno entre sus vecinos sea algún nodo que se encuentre conectado a las regiones más grandes.

Por último, el grafo de la medida de clusterización para la parte funcional 41, deja ver que no hay una correlación existente entre el grado de los nodos y su valor de clusterización; en esta parte podemos ver que las regiones **L y R Lingual Gyrus** son las más importantes bajo esta medida, esto es consistente con que para la parte estructural ellos y sus vecinos más cercanos son aquellas partes que más conectadas se encuentran entre ellas permitiendo un papel en la segregación en el cerebro mucho más importante cuando se considera cómo se relacionan estos nodos con otros para permitir una funcionalidad adecuada.

### 9.3.2. Entropía de atractores

Se pueden resaltar varias características importantes en los resultados obtenidos para el cálculo de la entropía para la matriz funcional. Por un lado el comportamiento de la curva de entropía para diferentes valores del parámetro de acople  $W$  tiene un acercamiento similar a lo obtenido por otros autores, en el sentido de que posee un único punto para el cual la entropía es máxima y alrededor de este disminuye rápidamente; sin embargo, es de resaltar que la curva obtenida en la modelación presenta un decaimiento que se podría considerar invertido al comparar las caídas en el valor de entropía alrededor del punto  $W = 5.05$ , ya que en nuestro caso la mayor pendiente se encuentra después de valor, y en los reportes mencionados ocurre antes de este [12] [10]. Es posible que una de las razones por las cuales se obtuvo este comportamiento sea el número de iteraciones que se hicieron para hallar las probabilidades de los estados a través del algoritmo Metrópolis, que se vio limitado por la capacidad de cómputo; otra puede ser la posibilidad de que a medida que nos alejamos del punto de máxima entropía la variabilidad en esta aumente, de modo que un promedio en esa variabilidad pueda resultar en curvas similares a las reportadas. Finalmente, un factor que pudo haber contribuido es que el comportamiento consultado para la entropía se modela en una cantidad de regiones cerebrales diferentes, inferiores a los utilizados en este trabajo, debido a la metodología en la parcelación realizada. Este resultado de una máxima entropía, se puede relacionar tal y como lo muestra *Senden et. al.*[10] con un mayor número de estado metaestables en la dinámica del cerebro en reposo.

Sin embargo, aún cuando el comportamiento en el decaimiento de la curva de entropía difiera en algunas características, la esencia de que existe un punto máximo de entropía se mantiene y se reproduce en este trabajo, de modo que refleja que tanto la tractografía, como la parcelación y la simulación usando el modelo de Ising se están aplicando de una manera adecuada. El hecho más significativo es que se corrobora a través de la comparación de los datos de la conectividad funcionalidad experimental y la conectividad funcionalidad simulada que el cerebro en reposo es un sistema de máxima entropía, dado que el mejor ajuste que se obtuvo al contrastar los datos fue precisamente cuando la entropía alcanzaba su mayor valor con el parámetro de acople  $W = 5.05$ .

Por otro lado, aunque el modelo de Ising permite un muy buen acercamiento para describir ciertas características funcionales del cerebro en reposo, posee algunas características que podrían tratarse como limitaciones y que al ser tenidas en cuenta puedan mejorar las simulaciones con el fin de poder realizar predicciones más confiables. Una de ellas es que al definir el parámetro  $\theta$  como un umbral para el cambio de estado en los nodos, este es el mismo para todas las regiones, de modo que no tiene en cuenta factores como el tamaño

de la región, el entorno químico local y los potenciales de acción para activar dichas regiones; por lo tanto, una consideración que se puede tener en cuenta es asociar pesos a estas regiones en función a algunas de estas características. Se puede hacer una revisión además del uso del parámetro de acople  $W$  que es el mismo para todas las regiones, aunque en este caso, sí se hace una diferenciación en los pesos de las conexiones al tener en cuenta la matriz de conectividad estructural.

Finalmente cabe aclarar que si bien estas consideraciones pueden mejorar sustancialmente el comportamiento funcional simulado, aumentar el número de constantes en el modelo, implica hacer una exploración mucho más exhaustiva y más sofisticada para estos nuevos grados de libertad, por lo que se requerirían sistemas de computo más robustos y probablemente el uso de herramientas como el (*aprendizaje de máquina*); además, podría presentarse el escenario en el que no se pueda dar una interpretación clara a cada una de las constantes integradas.

## 9.4. Impacto de las lesiones en la integración y segregación de la red como un todo

Las lesiones hechas en general tienden a aumentar la centralidad de autovector promedio, a excepción de la lesión al lóbulo lateral occipital izquierdo, esta lesión tiende a hacer que disminuya esta centralidad, esto se asocia con el hecho de que esta región es la que puntúa con mayor valor en la clasificación de centralidad de autovector.

La distancia geodésica igualmente tiende a aumentar en todas las lesiones excepto en una, la lesión al cuneo izquierdo, la cual hace que esta medida disminuya. Teniendo en cuenta que la distancia geodésica es una medida de la integración de la red se puede decir que todas las lesiones consideradas disminuyen la integración de la red a excepción de la del cuneo izquierdo.

Con la clusterización observamos el mismo comportamiento que con la distancia geodésica, tiende a aumentar para todas las regiones a excepción del cuneo, de tal forma que se puede concluir que todas las lesiones consideradas tienden a aumentar la segregación en la red, sin embargo la lesión al cuneo tiende a disminuirla.

El coeficiente de pequeño mundo nos habla sobre un balance entre la integración y la segregación, cuando una red tiene un coeficiente de pequeño mundo mayor a uno se dice que es una red que presenta la propiedad de pequeño mundo, es decir una combinación entre clusterización y baja distancia geodésica promedio. En general se observa que las lesiones tienden a hacer que el coeficiente de pequeño mundo aumente.

El comportamiento divergente de la lesión al cuneo izquierdo respecto a las otras lesiones se asocia con las diferencias en las propiedades topológicas de los nodos; en el caso del cuneo es una región que presentó alto *strength* y alta centralidad de autovector, pero sin embargo su intermediación geodésica es nula, es decir ninguna geodésica pasa por el cuneo.

Dado el comportamiento irregular de las medidas ante las lesiones no es posible hallar una conexión directa entre el cambio en la medida global y el impacto de la lesión, después de todo estos resultados muestran que dependiendo que nodo se lesioné, la lesión va a tener resultados distintos en las propiedades de la red como un todo, sugiriendo así que quizás el impacto de una lesión no pueda evaluarse eficientemente con una única medida topológica.

#### **9.4.1. Impacto en la actividad cerebral simulada, efecto de la lesión en la conectividad funcional y en la diversidad de estados dinámicos**

A pesar de las diferencias topológicas de los nodos considerados, las lesiones a cualquiera de estos hizo aumentar la entropía, sin embargo, opuesto al comportamiento observado al modificar valores de acople global, el ajuste no mejora con el incremento de la entropía, sino que disminuye. El incremento de la entropía en este caso se asocia a una disminución de las restricciones de los posibles estados del sistema, puesto que la forma de lesionar consistió en eliminar los enlaces de un nodo, esto puede que le dé más libertad al nodo para tomar cualquier estado, haciendo más homogénea la exploración del ensamble de posibles estados y por lo tanto aumentando la entropía. Para evaluar esta hipótesis en un caso extremo calculamos la entropía luego de haber quitado todos los enlaces de la red, esto tuvo como resultado que la entropía disminuyera y tomará un valor próximo a 3.4, esto sugiere que si bien las lesiones hechas acá aumentaban la entropía, si se sigue lesionando la red debe haber un punto donde la entropía empiece a disminuir, esto hace que la relación entropía - impacto lesión sea difusa, puesto que lesiones de cierto tamaño tenderían a hacer que la entropía aumentara y lesiones de otro tamaño podrían hacer que disminuya.

Dado que las diferencias entre las entropías de las redes lesionadas son menores que el intervalo de variación (0.012), tal como fue calculada acá la entropía no nos permite distinguir el efecto en la red de la lesión a estas regiones. Para evaluar el impacto de una lesión en la conectividad funcional se optó por considerar la suma del valor absoluto de la diferencia de las matrices; su comportamiento coincide con el exhibido por el promedio de la diferencia. Al evaluar el impacto de las lesiones de esta forma encontramos que la lesión con mayor impacto fue la hecha a la región 62, es decir al Giro parietal superior izquierdo, le sigue la lesión al Giro parietal superior derecho, luego el Giro frontal superior izquierdo, luego el Lóbulo occipital lateral izquierdo, luego el Lóbulo temporal posterior izquierdo y finalmente la lesión con (significativamente) menos impacto fue la hecha al cuneo izquierdo.

Al comparar esta clasificación de impacto de lesión con las medidas nodales del análisis de la topología se encuentra que la medida que mejor predice el orden en el impacto de las lesiones es la intermediación geodésica, la cual es una medida de integración nodal, es decir ¿qué tanto un nodo está integrando la red? esto nos permite concluir que las lesiones tienden a tener mayor impacto cuando ocurren sobre regiones que tengan alta integración, mientras que en regiones con baja integración (como el cuneo izquierdo) el impacto de la lesión en las correlaciones globales es menor.

## **10. Conclusiones**

- El algoritmo de tractografía reproduce, por medio de la definición de enlaces como el número de tractos nerviosos, la estructura de comunidades para los dos hemisferios del cerebro, y además es capaz de predecir respecto a medidas topológicas sobre la red estructural, gran parte de los nodos más importantes en la actividad funcional en reposo. Esto refleja así, parte de la relación directa existente entre el entorno estructural con el conteo de tractos, y la dinámica del cerebro descrita con correlaciones lineales.
- Se puede concluir que el modelo de Ising aplicado sobre la matriz estructural es un acercamiento válido que refleja las características principales de que el cerebro en reposo actúa como un sistema de máxima entropía. Sin embargo, dada la complejidad del sistema de estudio, es necesaria una mayor capacidad de cómputo y un acercamiento que pueda integrar una mayor cantidad de características propias de la conectividad

cerebral, tales como el tamaño de las regiones cerebrales, así como un acercamiento desde el punto de vista de los potenciales de acción con el entorno químico local, de modo que la modelación refleje de forma más precisa el comportamiento cerebral.

- De las medidas consideradas se encontró que la intermediación geodésica en la estructura es la que mejor predice que lesión tendrá más impacto a nivel funcional, consistente con lo reportado en la literatura. No obstante, lo observado con el grafo funcional para la intermediación, fue que esta medida no logra cuantificar con certeza aspectos del funcionamiento cerebral, debido a que la medida de intermediación tiene una naturaleza inmersa en la conectividad estructural del sistema, en donde se destaca la importancia de los nodos basándose en su posición, pero para este caso, en la conectividad funcional dos regiones pueden correlacionarse sin importar su distancia en el cortex.
- De las lesiones consideradas, aquellas en el giro parietal se determinaron como las más impactantes y en el cuneo izquierdo como las menos impactantes. Las lesiones pueden afectar de forma diversa las propiedades de la red, haciendo que aumente o disminuya la integración o segregación dependiendo de las propiedades topológicas de los nodos lesionados.
- Luego de lesionar, la entropía tendió a aumentar, esto se relaciona con una disminución de las restricciones en los posibles estados del sistema. Sin embargo este comportamiento debe evaluarse más ampliamente con lesiones más diversas y más grandes. Es necesario mejorar la sensibilidad de la medida de entropía si se quiere distinguir con mayor claridad entre lesiones, utilizando por ejemplo otra parcelación, más iteraciones u directamente otra forma de calcular la entropía.

## Referencias

- [1] Gyorgy Buzsaki. *Rhythms of the Brain*. Oxford university press, 2006.
- [2] Eric R Kandel, James H Schwartz, Thomas M Jessell, Steven Siegelbaum, A James Hudspeth, and Sarah Mack. *Principles of neural science*, volume 4. McGraw-hill New York, 2000.
- [3] Andrea Avena-Koenigsberger, Bratislav Misic, and Olaf Sporns. Communication dynamics in complex brain networks. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(1):17–33, 2018.
- [4] Olaf Sporns. *Networks of the Brain*. MIT press, 2010.
- [5] Hannelore Aerts, Wim Fias, Karen Caeyenberghs, and Daniele Marinazzo. Brain networks under attack: robustness properties and the impact of lesions. *Brain*, 139(12):3063–3083, 2016.
- [6] TK Das, Pubuditha M Abeyasinghe, JS Crone, A Sosnowski, S Laureys, AM Owen, and A Soddu. Highlighting the structure-function relationship of the brain with the ising model and graph theory. *BioMed research international*, 2014, 2014.
- [7] Mark Newman. *Networks*. Oxford university press, 2018.
- [8] The nobel prize in physics 2021. <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/2021/summary/>.
- [9] Joana Cabral, Morten L Kringelbach, and Gustavo Deco. Exploring the network dynamics underlying brain activity during rest. *Progress in neurobiology*, 114:102–131, 2014.

- [10] Gustavo Deco, Mario Senden, and Viktor 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.
- [11] Miguel A Munoz. Colloquium: Criticality and dynamical scaling in living systems. *Reviews of Modern Physics*, 90(3):031001, 2018.
- [12] Mario Senden, Gustavo Deco, Marcel A De Reus, Rainer Goebel, and Martijn P Van Den Heuvel. Rich club organization supports a diverse set of functional network configurations. *Neuroimage*, 96:174–182, 2014.
- [13] Duncan J Watts and Steven H Strogatz. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *nature*, 393(6684):440–442, 1998.
- [14] Albert-László Barabási and Réka Albert. Emergence of scaling in random networks. *science*, 286(5439):509–512, 1999.
- [15] Hiroki Sayama. *Introduction to the modeling and analysis of complex systems*. Open SUNY Textbooks, 2015.
- [16] The nobel prize in physics 2021. <https://es.wikipedia.org/wiki/Grafo>.
- [17] Ernesto Estrada and Naomichi Hatano. Communicability in complex networks. *Physical Review E*, 77(3):036111, 2008.
- [18] Olaf Sporns. Structure and function of complex brain networks. *Dialogues in clinical neuroscience*, 15(3):247, 2013.
- [19] Dominik Weishaupt, Victor D Köchli, Borut Marincek, Johannes M Froehlich, Daniel Nanz, and Klaas P Pruessmann. *How does MRI work?: an introduction to the physics and function of magnetic resonance imaging*, volume 2. Springer, 2006.
- [20] Alex Fornito, Andrew Zalesky, and Michael Breakspear. Graph analysis of the human connectome: promise, progress, and pitfalls. *Neuroimage*, 80:426–444, 2013.
- [21] Salim Arslan, Sofia Ira Ktena, Antonios Makropoulos, Emma C Robinson, Daniel Rueckert, and Sarah Parisot. Human brain mapping: A systematic comparison of parcellation methods for the human cerebral cortex. *NeuroImage*, 170:5–30, 2018.
- [22] Patric Hagmann, Leila Cammoun, Xavier Gigandet, Reto Meuli, Christopher J Honey, Van J Wedeen, and Olaf Sporns. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS biology*, 6(7):e159, 2008.
- [23] Ross M Lawrence, Eric W Bridgeford, Patrick E Myers, Ganesh C Arvapalli, Sandhya C Ramachandran, Derek A Pisner, Paige F Frank, Allison D Lemmer, Aki Nikolaïdis, and Joshua T Vogelstein. Standardizing human brain parcellations. *Scientific data*, 8(1):1–9, 2021.
- [24] L Emsell and S Sunaert. Diffusion tensor imaging: A practical handbook. *New York*, 2016.
- [25] Andrew Zalesky and Alex Fornito. A dti-derived measure of cortico-cortical connectivity. *IEEE transactions on medical imaging*, 28(7):1023–1036, 2009.
- [26] Flavio Dell’Acqua and J-Donald Tournier. Modelling white matter with spherical deconvolution: How and why? *NMR in Biomedicine*, 32(4):e3945, 2019.
- [27] Karl J Friston. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Human brain mapping*, 2(1-2):56–78, 1994.

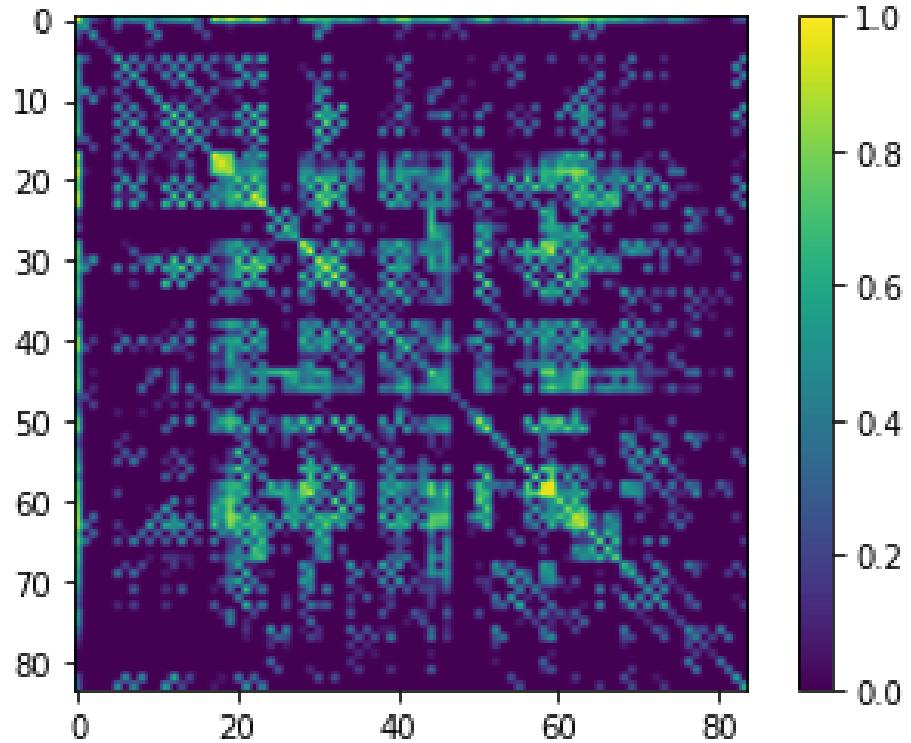
- [28] Cornelius Frank Dietrich. *Uncertainty, calibration and probability: the statistics of scientific and industrial measurement*. Routledge, 2017.
- [29] Alex Fornito, Andrew Zalesky, and Michael Breakspear. Graph analysis of the human connectome: promise, progress, and pitfalls. *Neuroimage*, 80:426–444, 2013.
- [30] Jacob Benesty, Jingdong Chen, Yiteng Huang, and Israel Cohen. Pearson correlation coefficient. In *Noise reduction in speech processing*, pages 1–4. Springer, 2009.
- [31] Gustavo Deco and Maurizio Corbetta. The dynamical balance of the brain at rest. *The Neuroscientist*, 17(1):107–123, 2011.
- [32] Ernst Ising. Beitrag zur Theorie des Ferromagnetismus. *Zeitschrift fur Physik*, 31(1):253–258, February 1925.
- [33] Sergio Cannas. *Notas de Mecánica Estadística*. Universidad Nacional de Córdoba, 2009.
- [34] Asier Berdote. *Una revisión del modelo de Ising y su aplicación en sociología a través del modelo de Sznajd*. Universidad del País Vasco, 2018.
- [35] Angélica Gelover-Santiago. *Simulación del modelo de Ising con el método de Monte Carlo*. Facultad de Ciencias, UNAM, 2 edition, 2005.
- [36] Roy J. Glauber. Time-dependent statistics of the Ising model. *Journal of Mathematical Physics*, 4(2):294–307, 1963.
- [37] Patrick E Myers, Ganesh C Arvapalli, Sandhya C Ramachandran, Derek A Pisner, Paige F Frank, Allison D Lemmer, Eric W Bridgeford, Aki Nikolaidis, and Joshua T Vogelstein. Standardizing human brain parcellations. *bioRxiv*, page 845065, 2019.
- [38] Ioannis S Gousias, Daniel Rueckert, Rolf A Heckemann, Leigh E Dyet, James P Boardman, A David Edwards, and Alexander Hammers. Automatic segmentation of brain MRIs of 2-year-olds into 83 regions of interest. *Neuroimage*, 40(2):672–684, 2008.
- [39] Wim Van Hecke, Louise Emsell, and Stefan Sunaert. *Diffusion tensor imaging: a practical handbook*. Springer, 2016.
- [40] Edward O Stejskal and John 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.
- [41] Dietmar Cordes, Victor M Haughton, Konstantinos Arfanakis, John D Carew, Patrick A Turski, Chad H Moritz, Michelle A Quigley, and M Elizabeth Meyerand. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data. *American journal of neuroradiology*, 22(7):1326–1333, 2001.
- [42] Thomas H Cormen, Charles E Leiserson, Ronald L Rivest, and Clifford Stein. *Introduction to algorithms*. MIT press, 2009.
- [43] Jari Saramäki, Mikko Kivelä, Jukka-Pekka Onnela, Kimmo Kaski, and Janos Kertesz. Generalizations of the clustering coefficient to weighted complex networks. *Physical Review E*, 75(2):027105, 2007.
- [44] R.K. Pathria. *Statistical Mechanics*. International series of monographs in natural philosophy. Elsevier Science & Technology Books, 1972.
- [45] M. E. J. Newman and G. T. Barkema. *Monte Carlo methods in statistical physics*. Clarendon Press, Oxford, 1999.

- [46] J.-C. Walter and G.T. Barkema. An introduction to Monte Carlo methods. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 418:78–87, Jan 2015.
- [47] Joana Cabral, Etienne Hugues, Olaf Sporns, and Gustavo Deco. Role of local network oscillations in resting-state functional connectivity. *Neuroimage*, 57(1):130–139, 2011.
- [48] Sien Hu, Jaime S Ide, Sheng Zhang, and R Li Chiang-shan. The right superior frontal gyrus and individual variation in proactive control of impulsive response. *Journal of Neuroscience*, 36(50):12688–12696, 2016.
- [49] Preston P Thakral and Scott D Slotnick. The role of parietal cortex during sustained visual spatial attention. *Brain Research*, 1302:157–166, 2009.
- [50] Roberto Caminiti, Stefano Ferraina, and Paul B Johnson. The sources of visual information to the primate frontal lobe: a novel role for the superior parietal lobule. *Cerebral cortex*, 6(3):319–328, 1996.
- [51] David N Crockford, Bradley Goodyear, Jodi Edwards, Jeremy Quickfall, and Nady el Guebaly. Cue-induced brain activity in pathological gamblers. *Biological psychiatry*, 58(10):787–795, 2005.
- [52] Nima Mesgarani, Connie Cheung, Keith Johnson, and Edward F Chang. Phonetic feature encoding in human superior temporal gyrus. *Science*, 343(6174):1006–1010, 2014.
- [53] Christopher W Lynn, Eli J Cornblath, Lia Papadopoulos, Maxwell A Bertolero, and Danielle S Bassett. Broken detailed balance and entropy production in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(47), 2021.

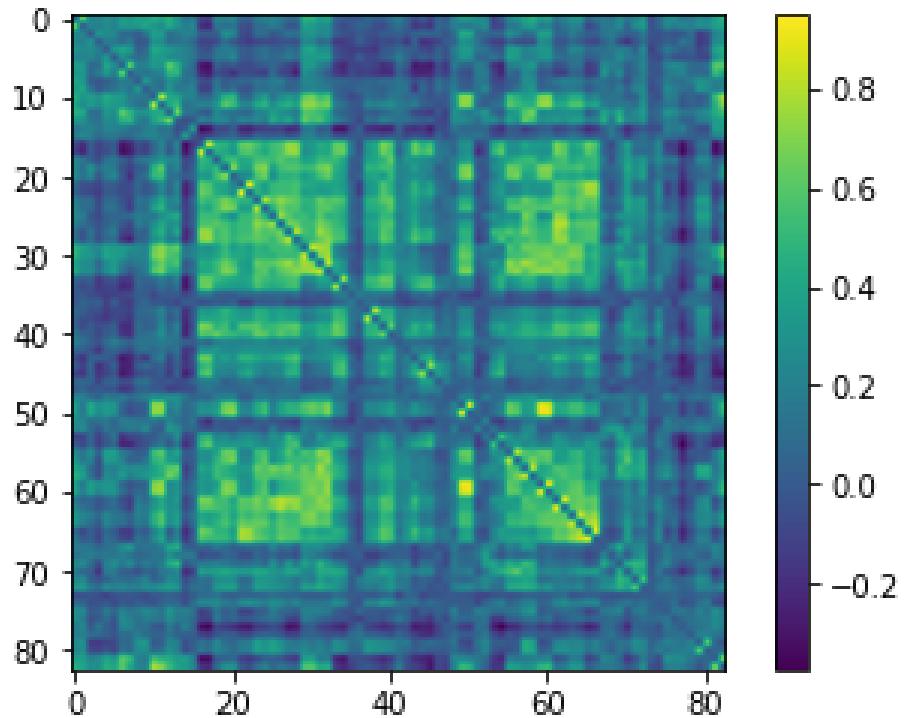
**Tabla 3:** Cronograma de actividades. Los cuadros marcados en morado corresponden a entregas programadas y los cuadros en rojo corresponden a entregas acompañadas de exposición

Mes	Día																																					
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31							
Octubre																Etapa 1																					Etapa 2	
Noviembre																																						
Diciembre																																						
Enero																																						
Febrero																																						

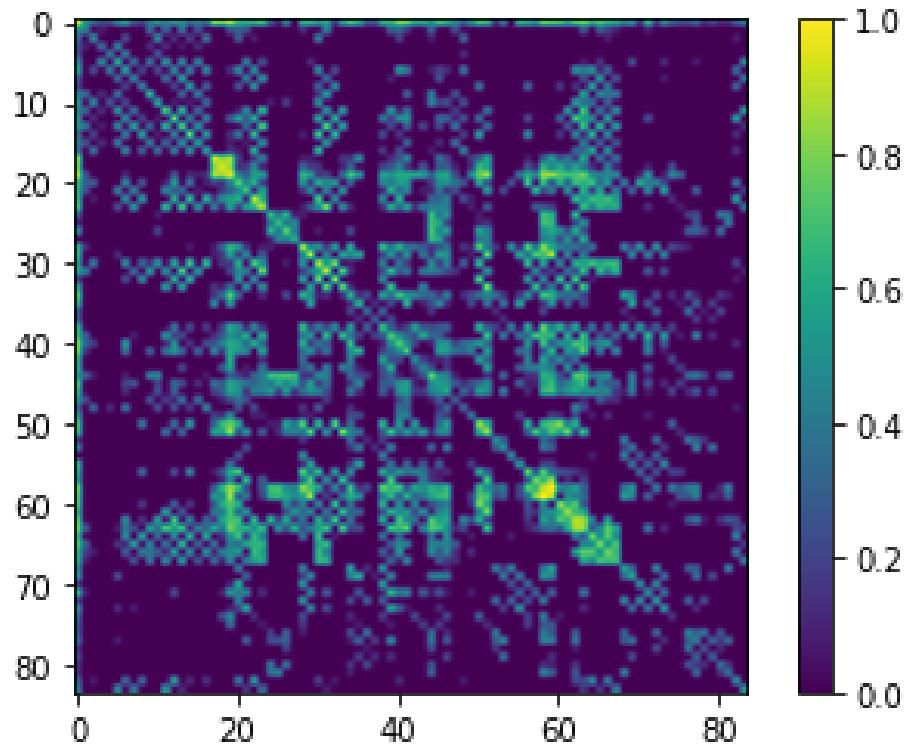
# Anexos



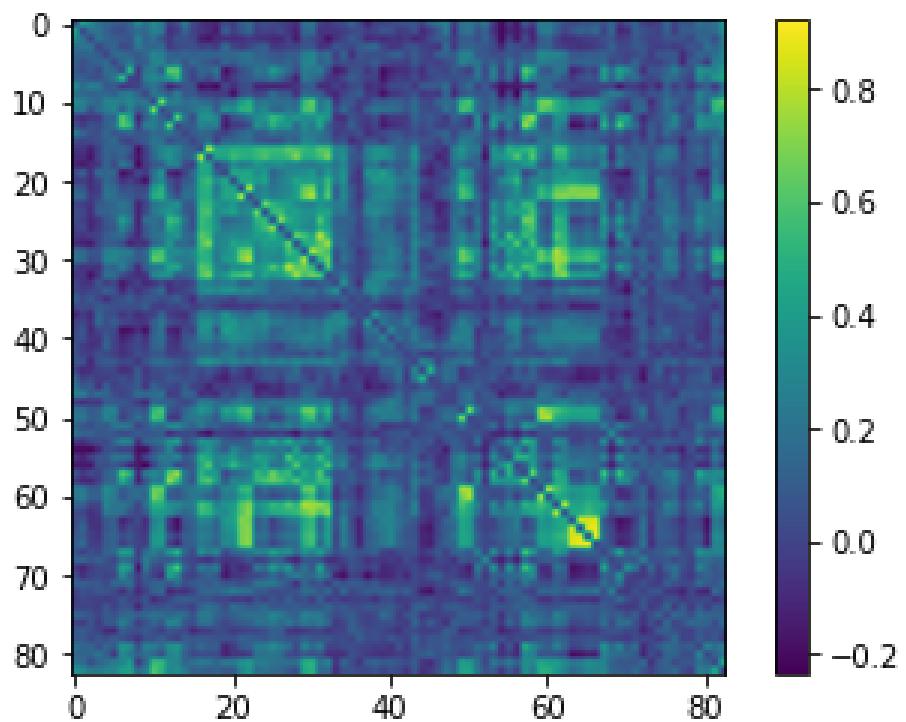
**Figura 45:** Conectividad estructural del sujeto 100206



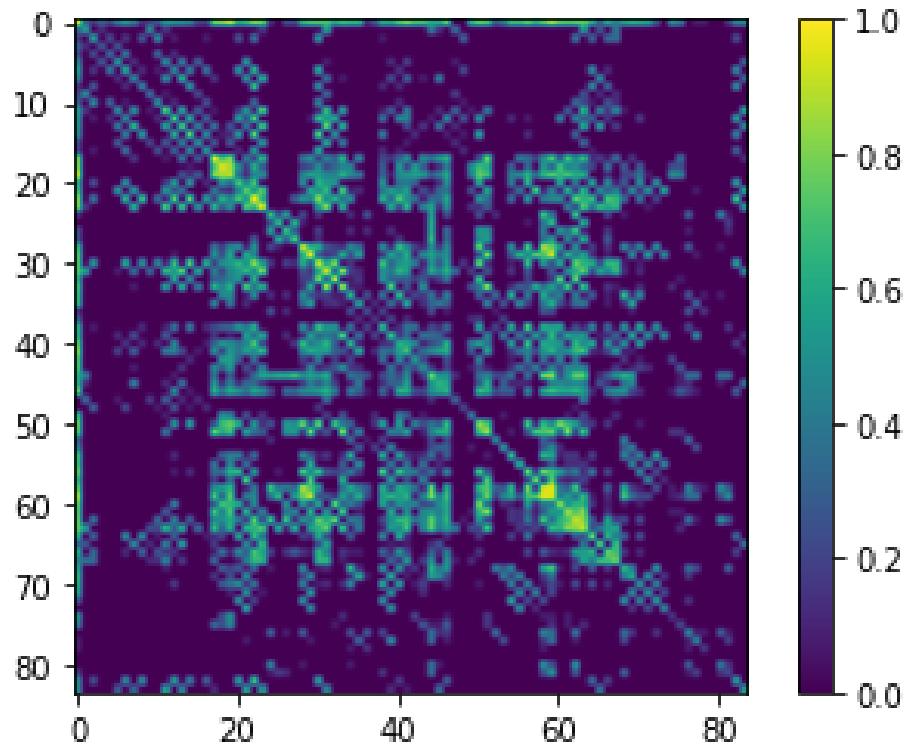
**Figura 46:** Conectividad funcional del sujeto 100206



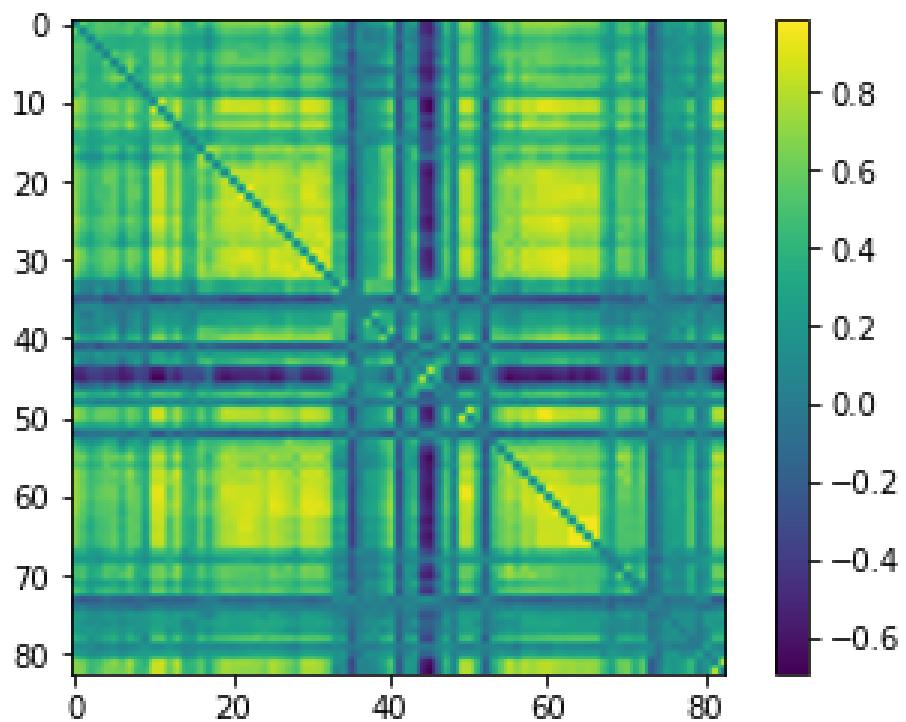
**Figura 47:** Conectividad estructural del sujeto 100307



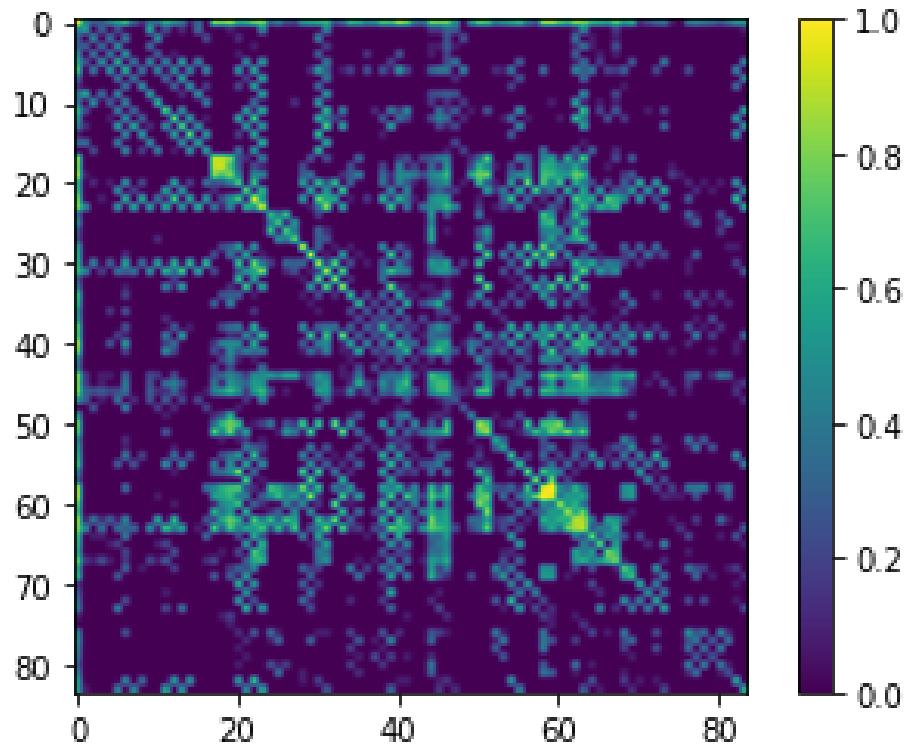
**Figura 48:** Conectividad funcional del sujeto 100307



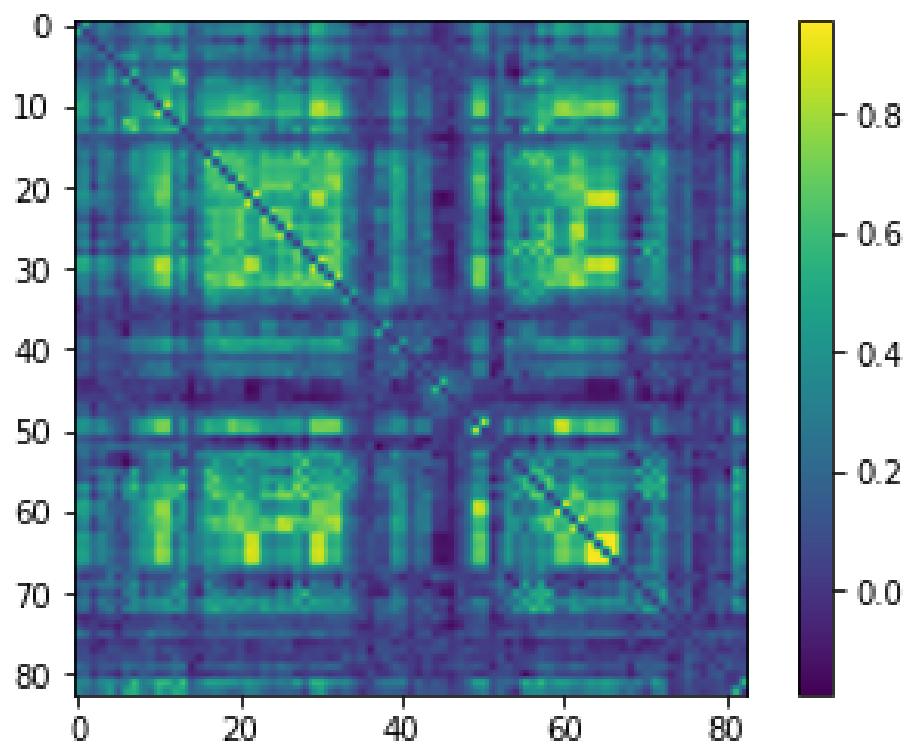
**Figura 49:** Conectividad estructural del sujeto 100408



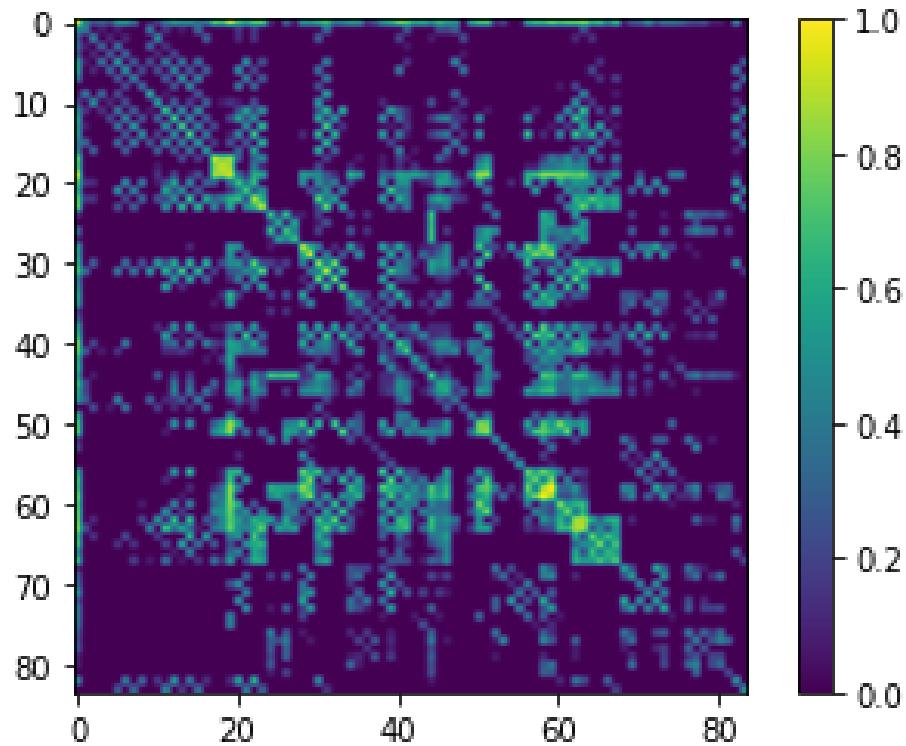
**Figura 50:** Conectividad funcional del sujeto 100408



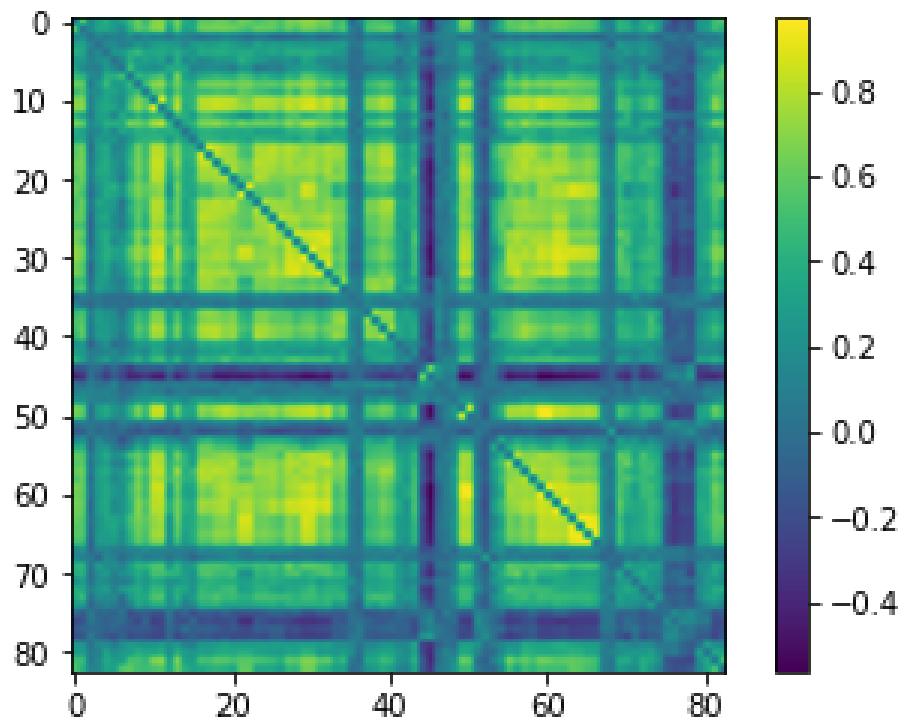
**Figura 51:** Conectividad estructural del sujeto 100610



**Figura 52:** Conectividad funcional del sujeto 100610

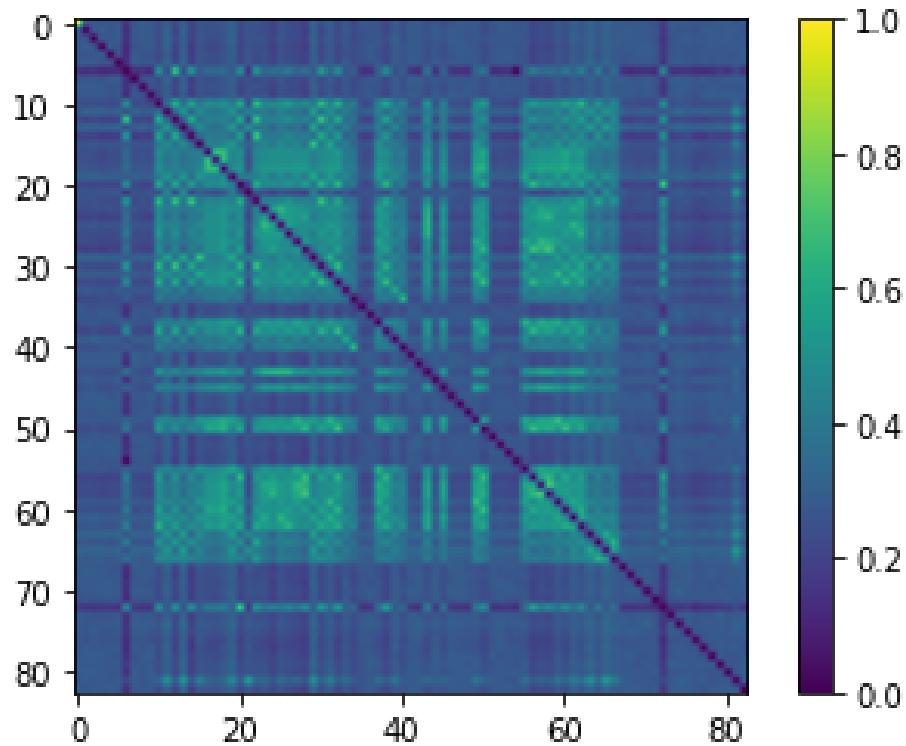


**Figura 53:** Conectividad estructural del sujeto 101107

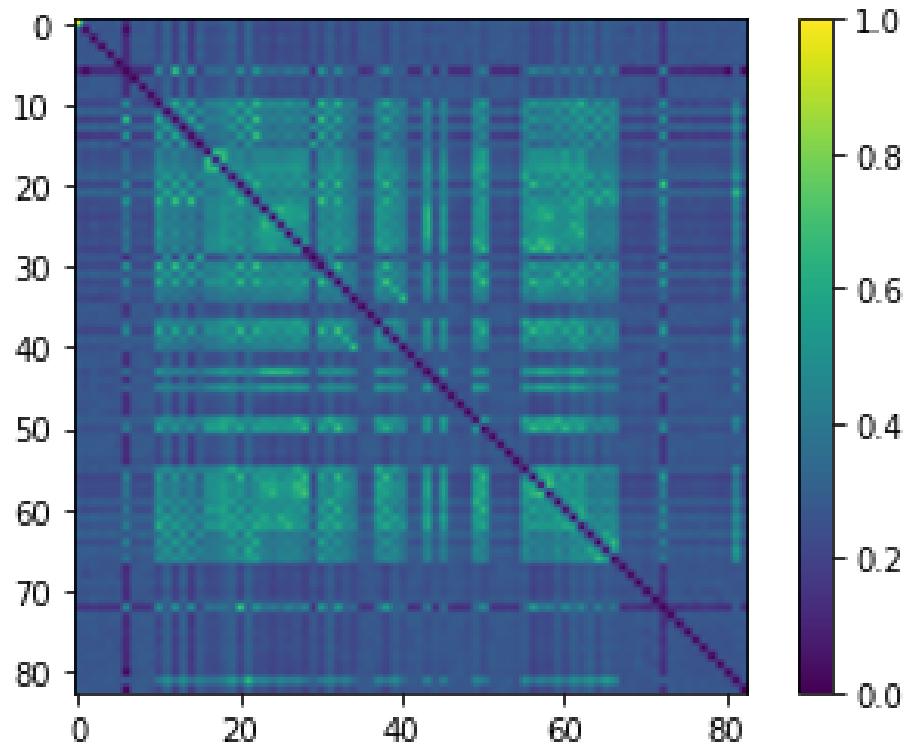


**Figura 54:** Conectividad funcional del sujeto 101107

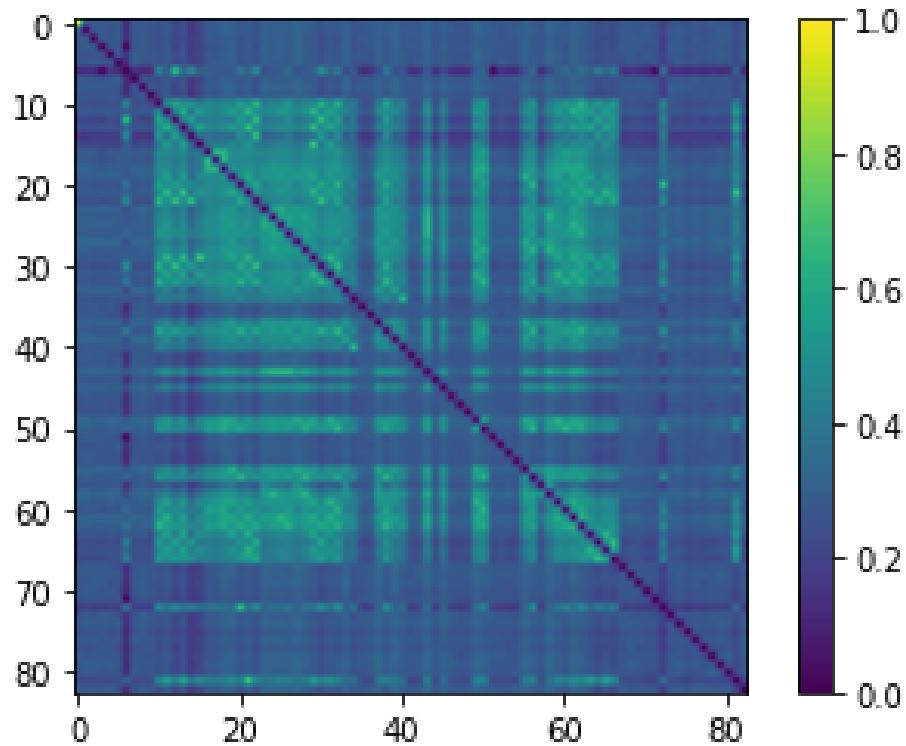
Matrices funcionales simuladas lesionadas



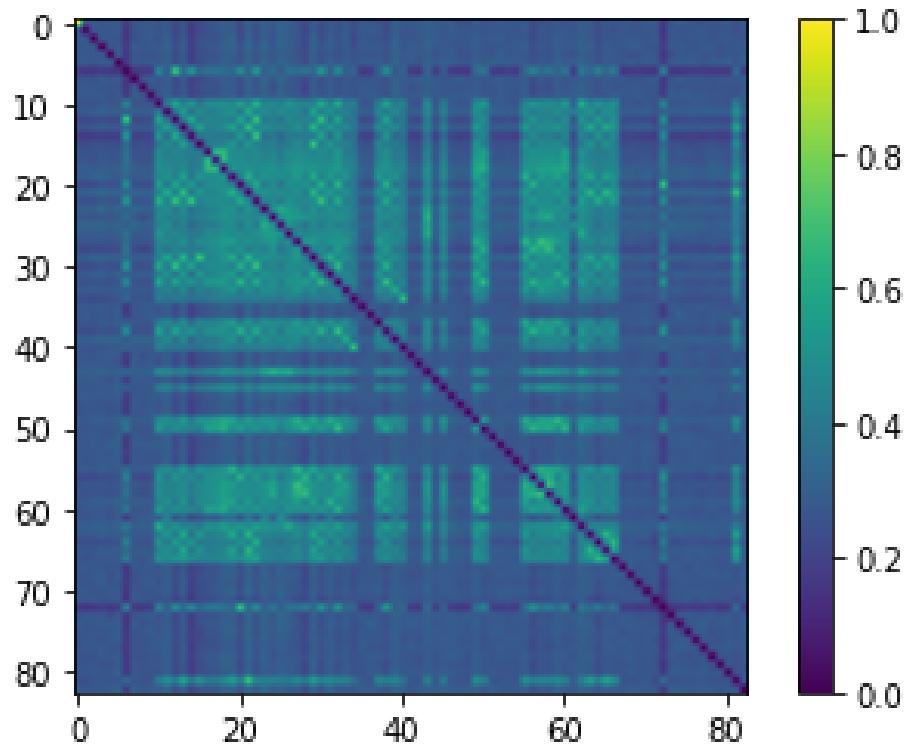
**Figura 55:** Matriz de conectividad funcional simulada posterior a la lesión de la región denominada **L lateral remainder occipital lobe**



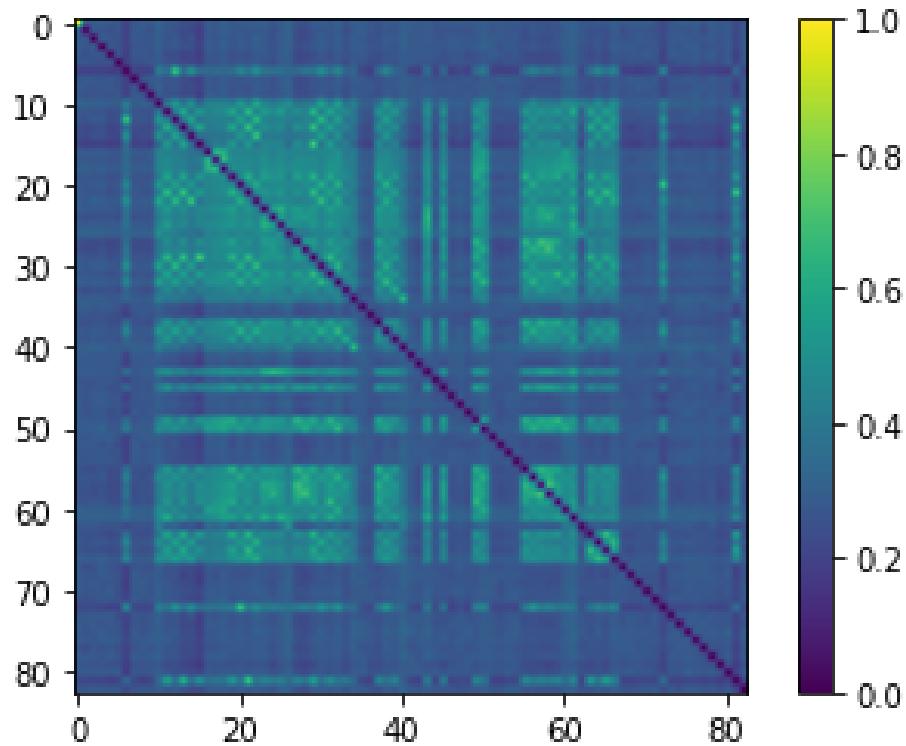
**Figura 56:** Matriz de conectividad funcional simulada posterior a la lesión de la región denominada **L posterior temporal lobe**



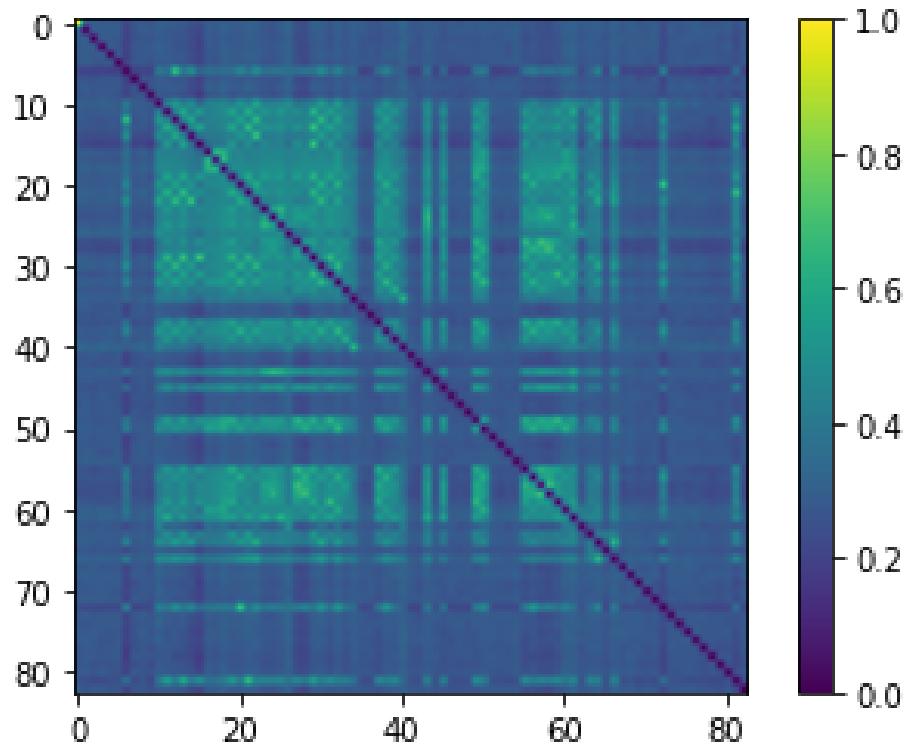
**Figura 57:** Matriz de conectividad funcional simulada posterior a la lesión de la región denotada **L Superior frontal gyrus**



**Figura 58:** Matriz de conectividad funcional simulada posterior a la lesión de la región denotada **L Superior parietal gyrus**.



**Figura 59:** Matriz de conectividad funcional simulada posterior a la lesión de la región denotada **R superior parietal gyrus**.



**Figura 60:** Matriz de conectividad funcional simulada posterior a la lesión de la región denotada **L Cuneus**