

UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA

E.T.S.I. INFORMÁTICA

MÁSTER EN INTELIGENCIA ARTIFICIAL AVANZADA



Trabajo Fin de Máster

**ANÁLISIS FUNCIONAL DE REDES CEREBRALES
A TRAVÉS DE NUEVOS PARADIGMAS
COMPUTACIONALES EN SPIKING NEURAL
NETWORKS**

AUTOR

José Pedro Manzano Patrón

TUTORES / CO-DIRECTORES

Olga Santos Martín

José L. Ayala Rodrigo

Borja Ibáñez Cabeza

Javier Sánchez-González

SUPERVISORES



Trabajo presentado por:

AUTOR:

José Pedro Manzano Patrón

Bajo la supervisión de:

TUTOR:

Dra. Olga Santos Martín, Universidad Nacional de Educación a Distancia

CO- DIRECTOR:

Dr. José Luis Ayala Rodrigo Universidad Complutense de Madrid

SUPERVISORES:

Dr. Borja Ibáñez Cabeza, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares

Dr. Javier Sánchez-González, Philips Iberica

Madrid, 17 septiembre 2017

“El anhelo de curarnos constituye la mitad de nuestra salud”.

Séneca, Hipolitus (Phaedra), 50 a.C.

Abstract:

The multimodal analysis of brain data (EEG, MEG, fMRI, DTI, etc.) is one of the most promising strategies to detect new neuro-biomarkers in the personalized medicine and in the future advances in the clinical sector. However, nowadays there is a lack of such multimodal platform that allows combining all this information. Moreover, is reported that the classical methods used to assess the dynamic fluctuations in the functional connectivity are not efficient and they imply some assumptions that have been proven incorrect, like stationary fluctuations.

This work proposes a new computational framework based on Artificial Intelligence approaches, such as the Spiking Neural Networks, to analyze spatio-temporal patterns in the brain. The essential step in this proof-of-concept involves the coding of the activity in the brain into a new domain: the spikes. This allows the algorithm to combine different types of data and to use bio-inspired learning rules, creating a completely unsupervised multimodal platform to capture dynamic functional connectivity in the brain.

Resumen:

El análisis conjunto de datos cerebrales multimodal (EEG, MEG, fMRI, DTI) está llamado a ser una de las grandes estrategias de búsqueda de nuevos neuro-biomarcadores en la medicina personalizada y en los futuros avances del sector. Sin embargo, hoy en día deben tratarse por separado al no existir un marco común de análisis. Por otro lado, las técnicas clásicas de análisis de redes cerebrales empiezan a presentar serios problemas para estudiar las variaciones en los patrones espacio-temporales de actividad y conectividad funcional.

Este trabajo propone un nuevo entorno computacional basado en conceptos de Inteligencia Artificial, como las Redes Neuronales Pulsantes, donde los distintos tipos de señales son codificados a un dominio común para su tratamiento: los spikes. Gracias a este nuevo sistema bio-inspirado, nuevas reglas de aprendizaje sinápticos como STDP pueden ser utilizadas para capturar los patrones espacio-temporales dinámicos en la conectividad anatómico-funcional del cerebro.

Tabla de contenido

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	12
1.1. SITUACIÓN CONTEXTUAL	12
1.2. MOTIVACIÓN	13
1.3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	15
1.4. METODOLOGÍA	15
1.5. ESTRUCTURA DE LA MEMORIA	16
CAPÍTULO 2. REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA	17
2.1. BOLD (BLOOD-OXYGEN LEVEL-DEPENDANT):	18
2.2. CONECTIVIDAD	21
2.3. RESTING-STATE Y REDES CEREBRALES [49]	23
2.4. PROCESAMIENTO	26
2.5. ANÁLISIS	28
CAPÍTULO 3. PROCESO METODOLÓGICO	48
3.1. CODIFICACIÓN	51
3.2. STDP. REGLAS DE APRENDIZAJE. INSPIRACIÓN BIOLÓGICA	55
3.4. INFORMACIÓN TOPOLOGICA	60
3.5. CLUSTERING	62
3.6. VISUALIZACIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	67
CAPÍTULO 4. RESULTADOS	70
4.1. CODIFICACIÓN ACTIVIDAD/ACTIVACIÓN	70
4.2. CODIFICACIÓN FUNCIONAL STDP.	72
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN.	76
5.1. COMPARACIÓN CON NEUCUBE	76
5.2. LIMITACIONES	78
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES	80
CAPÍTULO 7. TRABAJO FUTURO	81
LISTA DE ACRÓNIMOS	84
REFERENCIAS	85
LISTA DE ENLACES	85
BIBLIOGRAFÍA	85
MATERIAL COMPLEMENTARIO	97
ANEXOS	97
ANEXO I. PROTOCOLO ESTUDIO PRECONBRAIN	98
ANEXO II. EJEMPLOS CODIFICACIONES EN SPIKES	105

INDICE DE FIGURAS

- Fig. 1.** Escáner de Resonancia Magnética, compuesta por un imán que produce un campo magnético fijo y antenas de emisión-recepción de pulsos de radiofrecuencia. 17
- Fig. 2.** Debido a la aleatoriedad de los spines de todo el cuerpo, el momento magnético total del cuerpo es 0 (a). Cuando una persona es introducida en un escáner de MR, la acción del campo magnético fijo alinea todos los spines en la dirección del campo magnético fijo alinea todos los spines en la dirección del campo magnético (b). Tras estos, breves pulsos de RF excitan los spines (cambian su orientación) y calculan cuánto tardan en volver al reposo (alineados). Para ello, los protones de H devuelven la energía absorbida del pulso de RF, que es captado por las antenas del MR para formar la imagen. 18
- Fig. 3.** Correlación en las variaciones BOLD en comparación con otros parámetros hemodinámicos (a) y eléctricos (b). 19
- Fig. 4.** A la izquierda, un ejemplo de convolución entre el tren de spikes (actividad neuronal) y la HRF (respuesta hemodinámica) que origina la señal BOLD adquirida por la RM. No obstante, intervienen más procesos hasta que se visualiza y analiza la señal BOLD (derecha). 20
- Fig. 5.** Ejemplos de: a) Conectividad Estructural, imagen obtenida de una secuencia DTI donde se muestran los tractos de la sustancia blanca (los colores indican distintas direcciones). B) Conectividad Funcional, muestra los nodos anatómicos y la fuerza de sus conexiones a través de grafos, en este caso de la DMN de resting-state. C) Conectividad Efectiva, donde se propone un modelo del flujo y el camino que sigue la información entre los distintos nodos conectados funcionalmente 22
- Fig. 6.** Mapas de activación de algunas de las redes funcionales que se identifican durante el estado de reposo (resting-state). 23
- Fig. 7.** Co-activación de las redes en estado de reposo. Task-Negative networks. 24
- Fig. 8.** Pipeline de pre-procesamiento. 27
- Fig. 9.** Esquema sobre métodos de análisis. Se pueden dividir entre aquellos que estudian la activación de cada voxel y los que estudian las conexiones funcionales. A su vez, se puede ver la tendencia que existe cada vez más al estudio de redes e interacciones cerebrales comparando los métodos clásicos (azul) con las nuevas propuestas de IA (verde). 28
- Fig. 10.** A la izquierda, ejemplo del clásico análisis de correlaciones sobre toda la secuencia. A la derecha, la técnica de sliding-window, con intención de captar las variaciones temporales de la conectividad funcional entre 2 nodos. 31
- Fig. 11.** Se puede observar como existen períodos en los que la correlación entre nodos aumenta o disminuye o incluso, donde algún nodo deja de estar correlacionado (ventana 3), es decir, tiene una conectividad funcional transitoria dentro de la red. 32
- Fig. 12.** La imagen muestra cómo 3 voxels vecinos obtienen una correlación con distintos puntos (zonas rojas, verdes y azules, respectivamente) cuando a priori deberían representar la misma actividad. 32
- Fig. 13.** Ejemplo de blanqueamiento sobre datos de 2 dimensiones (2 componentes). A la izquierda, los datos originales, donde existe gaussianidad en las componentes de la señal. A la derecha, se muestra el resultado tras el blanqueamiento de los datos, donde se ha rotado sobre un de los ejes (dimensión) y se ha conseguido una distribución uniforme con independencia entre las componentes. 33
- Fig. 14.** Ejemplo de 9 componentes independientes (por colores), donde a cada uno se asocia una serie temporal y un mapa de probabilidades de pertenencia. 34

Fig. 15. A través de la teoría de grafos, pueden identificarse distintas características de la red, como el número y tamaño de clusters, la centralidad de cada nodo o el tamaño de los caminos (izquierda). De este modo, puede identificarse el cerebro como una gran red compleja y estudiar estas características en cada subred funcional (derecha). _____ 36

Fig. 16. Tipos de clustering _____ 39

Fig. 17. Esquema del entorno Neucube. Los datos cerebrales son adquiridos, procesados y codificados en spikes. Tras ello, se seleccionan las features que se introducirán en la red (Neucube). Tras ello, se lleva a cabo un aprendizaje no supervisado que permitirá clasificar distintos nodos de la red funcional. _____ 43

Fig. 18. Kernel STDP. Si el incremento de tiempo $\Delta t = t_i - t_j > 0$, el incremento de pesos es positivo; en caso contrario, se produce LTD y el incremento de pesos es negativo. Dichos incrementos son directamente proporcionales a Δt , aunque con distinto factor exponencial. _____ 45

Fig. 19. A la izquierda, un ejemplo del proceso en MVPA, donde se buscan los patrones asociados a cada estímulo entre los diferentes voxels de las regiones de interés. A la derecha, una aproximación con HMM, donde se estudia la transición dinámica entre 3 posibles estados (activo, basal e inactivo). _____ 47

Fig. 20. El procedimiento computacional extrae la información espacio-temporal procesada de la imagen fMRI. Tras ello, la codifica para encontrar patrones funcionales dinámicos que serán clusterizados para formar las redes funcionales. _____ 50

Fig. 21. Ejemplo señal BOLD extraída de experimento fMRI real. _____ 53

Fig. 22. Rangos auto-asignados para una señal BOLD (superior) y su codificación en spikes a partir de ellos (inferior). 54

Fig. 23. Características de la regla STDP utilizada. _____ 56

Fig. 24. Esquema de comparación entre los algoritmos STDP_Neucube_adaptado y STDP_propia. En el cuadro verde se muestran las características comunes y en rojo las características que los diferencian. _____ 59

Fig. 25. 3 tipos de funciones de decrecimiento para la ponderación λ_{sp} y el radio de vecindad: _____ 60

Fig. 26. Obtención de λ_{func} a partir de atlas funcionales neuro-anatómicos. _____ 61

Fig. 27. Esquema del proceso de clustering espacio-temporal difuso con restricciones espaciales. _____ 66

Fig. 28. Ejemplos visualizaciones. Cada punto del modelo 3D corresponde a cada voxel extráido de la imagen fMRI. En este ejemplo, el mapa está formado por 180.000 neuronas. El color de cada neurona representará su nivel de actividad (hiper-hipo-activación), de manera que se puedan observar visualmente los clusters funcionales y las interacciones entre cada nodo del cerebro. _____ 67

Fig. 29. Fig. 29. Ejemplos beta de interfaz gráfica. Las neuronas en rojo son aquellas hiper-activadas para ese instante. _____ 68

Fig. 30. Ejemplos de codificación. En cada cuadro se muestra: en la primera fila, la señal a codificar; En la columna derecha se muestra la media (en rojo) y la franja de reposo). Para el resto de filas, en la columna de la izquierda, se muestran los resultados de las codificaciones comunes en el estado del arte (AER, SF y MW); en la columna de la derecha, las codificaciones propuestas en este trabajo (por pendientes, estadística y por rangos de amplitud). Los dos primeros cuadros muestran dos señales sintéticas y el cuadro inferior muestra una señal BOLD real. _____ 70

Fig. 31. Reconstrucción de la señal con la codificación por amplitudes para las mismas señales de la figura 28. _____ 71

Fig. 32. Prueba de codificación con el método por amplitudes para una señal EEG. _____ 72

Fig. 33. Ejemplos de interacción funcional y aprendizaje STDP. Las dos filas superiores de la figura de la izquierda representan las señales BOLD de las neuronas pre-sináptica i (superior) y la post-sináptica j (inferior). Las siguientes 3 figuras representan el resultado de la codificación bi-fásica, STDP_neucube y STPD_propia, respectivamente. A la derecha se muestra la similitud morfológica entre las STDP_neucube y la STPD_propia. _____ 72

Fig. 34. Evolución eficiencia sináptica entre 2 neuronas. La siguiente figura muestra dos señales de validación generadas manualmente (las dos figuras superiores), su codificación en spikes (dos figuras intermedias) y el resultado de la curva de aprendizaje w con los algoritmos STDP_Neucube_adaptado (5º figura) y STDP_propia (última figura). Se han añadido franjas de colores para reflejar conexión funcional (verde) y desconexión funcional (naranja). También se añaden algunos cuadros explicatorios del proceso. _____ 74

Fig. 35. Causalidad y Asimetría. A la izquierda se muestra la evolución sináptica entre las neuronas $i \rightarrow j$ capturada por ambos algoritmos STDP. En la derecha se muestra en la dirección $j \rightarrow i$. La regla STDP_Neucube muestra asimetría en dichas evoluciones, pero STDP_propia proporciona el mismo resultado. _____ 75

Fig. 36. Posibilidades e itinerario futuro. _____ 82

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN

Dada la amplitud conceptual del trabajo, este primer capítulo servirá para presentar y poner en contexto la motivación y los objetivos del trabajo, el problema que se intenta solucionar y la hipótesis en la que se basa, así como un esquema introductorio de la organización del resto trabajo.

1.1. SITUACIÓN CONTEXTUAL

El cerebro humano siempre ha sido (y sigue siendo) fuente de interrogantes para el hombre. Con 10^{10} neuronas y 10^{14} conexiones solo en la corteza, la actividad cerebral es una compleja combinación dinámica entre respuestas a estímulos externos y la propia actividad inherente y espontánea que sucede en el cerebro para regular todos los mecanismos de nuestro cuerpo.

No es hasta la aparición de los primeros estudios de electroencefalografía (EEG) en 1920 de mano de Hans Berger, y a los posteriores desarrollos tecnológicos como el de la resonancia magnética (RM), cuando los avances en neurociencia experimentan un crecimiento exponencial. Con estas técnicas es posible detectar las variaciones de actividad en el cerebro de una forma no invasiva e indolora para el paciente. La EEG es capaz de medir potenciales eléctricos corticales con gran resolución temporal (en el orden de ms.), mientras que la resonancia magnética funcional (fMRI) captura variaciones hemodinámicas asociadas al aumento del consumo de oxígeno por las neuronas cuando existe un incremento de la actividad (contraste BOLD) con una gran resolución espacial (mm) de todo el cerebro. Sin embargo, los procesos neuronales ocurren en una escala de tiempo varios órdenes menores a las variaciones hemodinámicas detectadas por la resonancia magnética, por lo que esta no deja de ser una medida indirecta. Debido a esta complementariedad entre los registros fisiológicos eléctricos y hemodinámicos, cada vez se hace más latente la necesidad de desarrollar nuevos mecanismos para poder combinar la información de ambos.

Existen varios paradigmas en el estudio de datos cerebrales. Tradicionalmente, las funciones del cerebro eran estudiadas a partir de la respuesta observada ante un estímulo o una tarea (task-design); otro paradigma que ha cobrado gran interés los últimos años es el estudio durante estados de reposo (*resting-state*), donde se miden las fluctuaciones de baja frecuencia que ocurren en las señales. Hoy en día, la fMRI es la técnica más utilizada para el estudio de la conectividad (tanto efectiva como funcional) de redes cerebrales. Los cambios en la conectividad funcional en las redes de *resting-state* (rs-fcMRI) han aportado nueva información sobre el funcionamiento interno del cerebro y se han encontrado alteraciones relacionadas con todo tipo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzhéimer, esquizofrenia, Párkinson, etc. o incluso tras el uso de fármacos, por lo que funciona también como un método práctico y efectivo de diagnóstico y tratamiento, haciendo de la RM el método principal y más preciso de imagen médica. De este modo, en los últimos 5 años se han publicado más estudios de fMRI que en los 20 anteriores, lo que en cierto modo refleja el interés y el potencial de esta técnica.

No obstante, todos los procesos que engloban el estudio de datos cerebrales son complejos e imprecisos, desde el diseño y adquisición de la imagen hasta el procesamiento, análisis de las imágenes e interpretación de las mismas. Un experimento de fMRI común puede comprender el análisis de más de 100.000 series temporales con múltiples fuentes de ruido y actividad desconocidas o no controladas (este número aumenta en las técnicas de alta resolución de 7T o 9T). Las técnicas clásicas de análisis de conectividad funcional llevan una serie de riesgos y problemas que cada vez afectan más a los análisis dinámicos de la conectividad y a la evaluación clínica de los resultados: eliminación de excesiva información, estudios sesgados, necesidad de conocimiento *a priori*, poca robustez ante el ruido, incapacidad de detectar variaciones temporales, etc.

Es en este punto donde nace la necesidad de reemplazar muchas de estas técnicas clásicas por nuevos modelos computacionales próximos a la Inteligencia Artificial (IA).

1.2. MOTIVACIÓN

Este trabajo nace del proyecto PreconBrain en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), donde el autor de este trabajo desempeña su labor de investigación. Dicho proyecto se realiza junto con la supervisión de Javier González-Sánchez (Head Clinical Scientist de Philips Iberica), el profesor José L. Ayala Rodrigo (DACYA - UCM) y la tutorización de Olga Santos Martín (aDeNu - UNED). Más información sobre el proyecto puede encontrarse en el Anexo I.

Los resultados preliminares de este trabajo han sido presentados en la 4th Summer School del Human Brain Project (Austria), en la Bernstein of Computational Neuroscience Conference (Alemania) y en el Congreso Nacional de Neurociencia (España), todas ellas financiadas por las respectivas organizaciones.

El código y la documentación de este trabajo se irán actualizando en [L0].

El objetivo de estos experimentos es encontrar una relación funcional entre el cerebro y el corazón durante eventos isquémicos, como el que sucede durante un infarto de miocardio. Entre otros procesos, realizados tanto en modelo animal (cerdo) como en humanos, se adquiere imagen de resonancia magnética funcional cerebral durante una serie de estímulos de larga duración. En el caso del modelo animal, el estímulo es un infarto de 40 minutos; en el caso de personas, se realiza una técnica conocida como pre-condicionamiento remoto. Para ver más detalles sobre el proceso y la hipótesis experimental, puede consultarse el Anexo I.

La naturaleza de estos estímulos plantea las siguientes dificultades:

- I. Se desconoce por completo los mecanismos que se producen en el cerebro a causa de estas insuficiencias cardíacas. A pesar de existir algunas teorías al respecto, el estudio ha estado centrado en el corazón hasta ahora y no se ha examinado la mediación funcional del cerebro, menos aún con RM. Por lo tanto, no se conoce en qué zonas han de buscarse las variaciones, lo que convierte el experimento en una búsqueda ciega sin modelo *a priori* (*blind data-driven*).
- II. Por otro lado, los paradigmas de estimulación clásicos son bloques de corta duración (alrededor de 20 segundos). En este caso, los estímulos son de una duración inmensamente mayor y se desconoce por completo la evolución en los procesos cerebrales que produce. Es necesario llevar a cabo una evaluación de la evolución temporal durante todo el experimento (análisis dinámico de conectividad funcional, dFC).
- III. Al no conocer con seguridad qué regiones del cerebro se ven afectadas, es necesario realizar un estudio sobre todo el cerebro de manera simultánea.

Hasta el momento, todos los análisis llevados a cabo en fMRI (o al menos, el autor y sus supervisores no han encontrado ningún trabajo en el que no fuera así), realizan algún tipo de reducción de dimensionalidad. La aproximación estándar es realizar un análisis de componentes independientes (ICA) y seleccionar aquellos componentes espaciales que pueden tener mayor relevancia en el estudio (aunque son desconocidos en este caso). Acto seguido, se lleva a cabo un análisis de correlaciones entre ellos, originando lo que se denomina una matriz de conectividad.

No obstante, como se comentará con mayor detalle durante la memoria, cada vez son más conocidas las limitaciones que este método presenta. Nuevas aproximaciones computacionales, como los Modelos Ocultos de Markov (HMM) o el Análisis de Patrones Multi-Voxel (MVPA), son más eficientes en el análisis dinámico de patrones pero computacionalmente costosos por lo que, de nuevo, debe realizarse alguna reducción de dimensionalidad previa.

En este punto, tras un amplio estudio sobre el estado del arte del análisis en neuroimagen funcional, se identifican los siguientes aspectos claves:

1. *Los métodos clásicos están sujetos a restricciones que se han demostrado falsas los últimos años, como que la fuerza y los patrones de interacción cerebral (FC) son constantes a lo largo del tiempo.*
2. *Ante ello, nace una nueva rama de computación basada en el estudio del comportamiento dinámico de estas redes. La cantidad de información y el ruido de la señal que ofrecen los datos cerebrales es abrumadora, por lo que se recurren a técnicas de reducción de dimensionalidad y promediados (entre sujetos, voxels dentro de ROIs, etc.). Esto conlleva el riesgo de perder información en experimentos sobre dinámicas individuales (medicina personalizada) o donde se desconoce por completo el mecanismo neuronal envuelto (como en este caso). Nuevas aproximaciones de IA empiezan a ser propuestas en el área como solución a estas dificultades.*
3. *En cierto modo, esta reducción de dimensionalidad se debe al alto nivel de computación que exigen estas nuevas aproximaciones para estudiar todo el cerebro completo. Por otro lado, los estudios son caros y no están al alcance de todos los grupos de investigación. Así, empiezan a aparecer iniciativas abiertas donde los datasets de grandes estudios son compartidos en la comunidad. Por lo tanto, nuevas herramientas y plataformas de Big-Data en neuroimagen necesitan ser desarrolladas para abordar el análisis de tal volumen de datos.*
4. *Debido a las diferencias de resoluciones espacio-temporales y en la información que ofrece cada uno de los métodos de adquisición de datos cerebrales (EEG, fMRI, DTI), cada vez se hace más notoria la necesidad de crear alguna plataforma que permita analizar todos estos datos en común. Hasta ahora, cada uno es procesado y analizado por separado, perdiendo gran parte de la información conjunta que pueden ofrecer.*
5. *Los mapas de activación actuales representan parámetros estadísticos (lo que puede dar lugar a confusiones en la interpretación) y de forma estática (no permiten ver evolución ni la relación entre regiones, lo que les convierte en una foto “promedio” en lugar de un vídeo).*
6. *Relacionado con el punto 4, Logothetis planteó que la señal BOLD no refleja el output de las neuronas, sino el procesamiento (en esquemas input-procesamiento-output), por lo que debería resultar de interés estudiar ese procesamiento y los cambios que produce a lo largo del tiempo, ya que no es un output al estímulo como tal [1].*

Con todo esto, se propone un nuevo entorno de trabajo para atender a todas estas necesidades. La prueba de concepto se centra en la búsqueda de las herramientas y métodos adecuados para el diseño de una plataforma multimodal, donde distintos tipos de datos puedan ser introducidos y analizados en conjunto. Esto permitiría reforzar la consistencia en el estudio de la evolución espacio-temporal de los procesos cerebrales y quizás, favorecer la identificación de nuevas funcionalidades o bio-marcadores que tengan aplicación directa en la clínica.

1.3. OBJETIVOS Y REQUISITOS

El objetivo de este trabajo se define como:

Diseño de una nueva plataforma multimodal para el análisis funcional dinámico de datos cerebrales con métodos de IA.

Dicha plataforma debe cumplir los siguientes requisitos:

- A. **Automatizada y no supervisada.**
- B. **Analizar la evolución dinámica de los patrones espacio-temporales en el cerebro.**
- C. **Multimodal**, para permitir la combinación de **distintos tipos de datos** cerebrales (EEG, MEG, fMRI, DTI, epigenética, etc.).
- D. **Representar** los resultados de forma fácilmente interpretable.
- E. Herramienta de **código abierto**.
- F. **Escalable** para distintos tamaños de *datasets* y de equipos de procesamiento.
- G. La formulación de todos estos puntos debe estar sujeta a la restricción de que el *pipeline* pueda ser **paralelizable**.

Si estas características se lograsen, concederían a dicha plataforma una versatilidad inexistente en la actualidad, permitiendo su uso para el análisis de experimentos sobre distintas especies (humano, animal grande y animal pequeño), en distintos paradigmas experimentales (*task-design*, *resting-state*, estudio farmacológico, etc.) y para todo tipo de patologías, abriendo un inmenso abanico de posibles comparaciones sin tener que introducir ningún tipo de restricción o condición de contorno sobre el modelo. Del mismo modo, el uso de toda esta información puede conllevar el descubrimiento de nuevos bio-marcadores.

1.4. METODOLOGÍA

Si bien este es un proyecto planificado a largo plazo, este trabajo presenta la primera fase del mismo, la investigación y validación técnica sobre el diseño de la plataforma. Este proceso comprende los siguientes pasos:

- A. Amplio estudio del estado del arte para identificar correctamente los puntos clave del problema, así como el análisis de propuestas anteriores que no han logrado solucionarlos.
- B. Propuesta de diseño *ad-hoc* para la plataforma.
- C. Validación de las fases de codificación con señales simuladas.
- D. Validación de las fases de codificación con señales reales.
- E. Comparación con otras propuestas actuales.
- F. Selección de la mejor combinación de algoritmos.
- G. Propuesta metodológica de las siguientes fases del proyecto basada en los resultados obtenidos en este trabajo.

La validación clínica de la plataforma queda fuera del enfoque de este trabajo y del autor.

1.5. ESTRUCTURA DE LA MEMORIA

Aunque los métodos propuestos serán extrapolables a otra tipología de datos, esta memoria está enfocada al análisis de datos fMRI. De este modo, la estructura del documento se organiza como sigue:

Tras este primer capítulo de Introducción, en el capítulo 2, se muestra un amplio resumen sobre el estudio del **estado del arte**. Se expondrán conceptos claves sobre fMRI necesarios para la comprensión de este trabajo, como BOLD, conectividad o redes cerebrales, resaltando sus complejidades y la implicación directa de algunos aspectos sobre el diseño de la plataforma. La segunda mitad del capítulo está centrada en las características, ventajas y problemas de los métodos actuales de análisis de fMRI, así como las nuevas propuestas de IA que empiezan a surgir.

El capítulo 3 expone el **diseño técnico de la plataforma multimodal de análisis**. El concepto principal está basado en la codificación de los datos a nuevos dominios de información bio-inspirados, más próximos al funcionamiento real del cerebro. Así, se utilizará una **Spiking Neural Network**, donde la actividad neuronal es codificada en *spikes* y la conectividad funcional del cerebro se define a partir de reglas de aprendizaje *hebbianas*. Por último, se propone un nuevo modelo de *clustering* difuso para identificar las redes funcionales aplicando conocimiento experto. Otros aspectos como mapeos y visualización del proceso también serán incluidos en este capítulo.

El capítulo 4 muestra los **resultados** obtenidos de las codificaciones propuestas para representar la información, así como la comparación con algunas alternativas del estado del arte para validar el proceso experimental.

El capítulo 5 abre una detallada **discusión** sobre las novedades aportadas en este trabajo, tanto de las técnicas clásicas como de la plataforma más similar que existe a esta propuesta, Neucube.

El capítulo 6 se exponen las **conclusiones** extraídas de este trabajo.

El capítulo 7 desarrolla las **siguientes fases del proyecto** tras este diseño experimental, relacionadas con el desarrollo de la plataforma y la validación clínica de la misma. Además se expone una visión global sobre las distintas herramientas que pueden incluirse, así como de las posibles aplicaciones fuera del ámbito de análisis de datos cerebrales que podría tener.

Aquellos conceptos que se consideran claves para la memoria contienen un pequeño cuadro resumen al final del apartado. La parte final de la memoria incluye un amplio conjunto de enlaces y referencias bibliográficas citadas durante el trabajo, anexos que sirven de apoyo a la memoria y un glosario con acrónimos utilizados.

Capítulo 2. REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Desde su implantación en clínica en los años 80, la resonancia magnética ha supuesto el mayor cambio en imagen médica desde los rayos X. Con ella se pueden adquirir imágenes anatómicas de todo el cuerpo con gran resolución espacial, así como difusión y perfusión de sangre o información química sobre tejidos. También ha supuesto una revolución en el área de la neurociencia, donde a través de una técnica conocida como resonancia magnética funcional (fMRI) [2], se pueden inferir variaciones en la actividad neuronal con buena resolución espacial, *in vivo*, de forma no invasiva y sin la necesidad de aplicar contrastes exógenos o radiactivos. Estas ventajas han establecido a los estudios de MRI como la técnica estándar de imagen en clínica para diagnóstico y tratamiento.

¿*Cómo funciona?* Las diferencias en la composición de los tejidos del cuerpo humano se traducen en distintas propiedades magnéticas que permitirán a la RM detectar contrastes y generar la imagen. Sin embargo, las bases físicas de la RM son complejas y a las que puede dedicarse una carrera entera sobre ello. En este capítulo solo se abordarán algunos aspectos del estado del arte actual de fMRI necesarios para justificar y comprender la propuesta metodológica introducida en este trabajo. Para más información sobre la física y la adquisición de MRI y fMRI, se puede consultar [3]–[5]

Aunque los estudios funcionales en MRI pueden desarrollarse con contrastes como la perfusión de sangre en los tejidos [6], el volumen de sangre [7] o a través de la difusión de agua [8], la técnica abordada en este trabajo es la estándar (utilizada en más del 90% de los estudios), conocida como BOLD [9].

Cada adquisición de fMRI en una RM de 3T proporciona decenas de miles de voxels (3D-píxeles) con información espacio-temporal sobre la actividad de cada uno de ellos. Estas imágenes se superponen a las imágenes anatómicas del sujeto y permiten crear mapas de activación a partir del cual pueden crearse inferencias sobre algunos de los procesos neuronales que se están sucediendo, ya sea a causa de un estímulo o de una tarea.

La cantidad de conceptos e incógnitas a tener en cuenta en neuro-análisis es abrumadora. En cada uno de los siguientes apartados de este capítulo, partiendo desde los procesos biológicos a más bajo nivel hasta llegar a los análisis de resultados e inferencias, intentarán explicarse los conceptos clave sobre las distintas aproximaciones que existen en el estado del arte actual, junto con una extensa bibliografía de apoyo que permiten ampliar conocimientos de cada uno de ellos. Además, se tratarán de resaltar algunos aspectos problemáticos que habrá que tratar durante el trabajo.

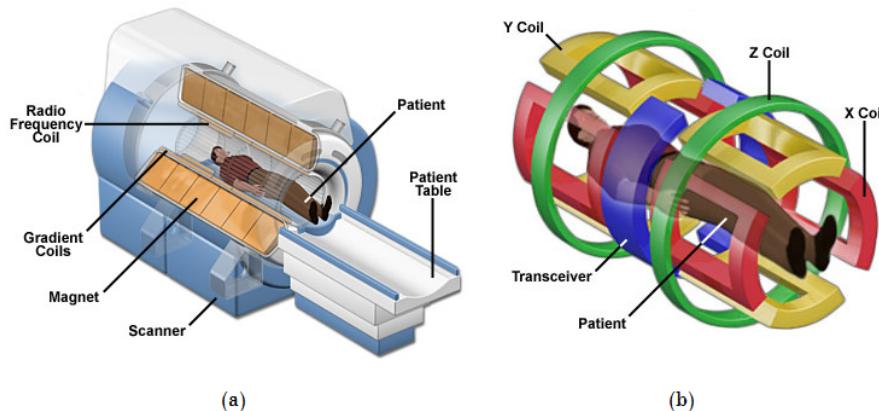


Fig. 1. Escáner de Resonancia Magnética, compuesta por un imán que produce un campo magnético fijo y antenas de emisión-recepción de pulsos de radiofrecuencia.

2.1. BOLD (Blood-Oxygen Level-Dependant):

Tras su desarrollo en los años 90, el contraste por niveles de oxigenación en sangre (BOLD) se ha consolidado como el contraste estándar en estudios de fMRI. A pesar del interés latente en el conocimiento de las redes cerebrales, su conectividad y su evolución en determinados paradigmas, muy poco se comprende aún de los complejos mecanismos neuronales subyacentes (neuronales, gliales y hemodinámicos) que hay tras todo ello [10].

Para formar las imágenes, la RM hace uso de la susceptibilidad magnética de los distintos tejidos del cuerpo. Al aplicar un campo magnético fijo, casi todos los spines de los protones de las moléculas de agua se alinean con él (paralelos). Esta alineación es interrumpida por cortos pulsos de radiofrecuencia (cada TR segundos), que excitan y modifican la orientación de los spines. Gracias a las diferentes susceptibilidades magnéticas de cada tejido (debido a su composición), el tiempo medio que tardarán los spines de cada tejido en volver al equilibrio será diferente y producirán como respuesta un campo magnético diferente, el cual será recibido por las antenas de la RM. Así, mediante una transformada al espacio K (Fourier) se obtiene una reconstrucción de la imagen.

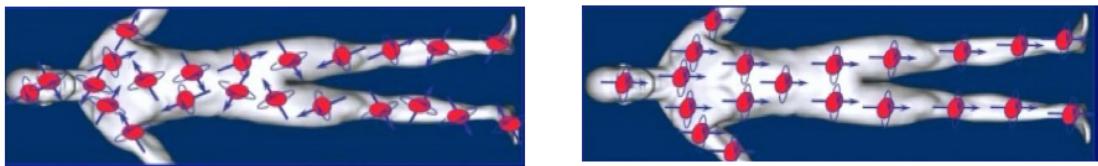


Fig. 2. Debido a la aleatoriedad de los spines de todo el cuerpo, el momento magnético total del cuerpo es 0 (a). Cuando una persona es introducida en un escáner de MR, la acción del campo magnético fijo alinea todos los spines en la dirección del campo magnético fijo alinea todos los spines en la dirección del campo magnético (b). Tras estos, breves pulsos de RF excitan los spines (cambian su orientación) y calculan cuánto tardan en volver al reposo (alineados). Para ello, los protones de H devuelven la energía absorbida del pulso de RF, que es captado por las antenas del MR para formar la imagen.

Por ejemplo, el agua es diamagnética; apenas crea perturbaciones en el campo magnético, por lo que su contraste será bajo (señal oscura); el gadolinio es paramagnético y genera una distorsión magnética, produciendo un fuerte contraste en la imagen (señal brillante). Un proceso similar es el que ocurre con el oxígeno en sangre, propiedad que se aprovecha en fMRI.

A nivel micro-mesoscópico, cuando una determinada región del cerebro incrementa su actividad necesita un mayor consumo de nutrientes y oxígeno. Esto conlleva un aumento del flujo sanguíneo cerebral (CBF), del volumen (CBV) y, sobre todo, un aumento de la concentración de oxihemoglobina en sangre en esa región. Debido a la conversión de la hemoglobina (Hb) en des-oxihemoglobina (dHb) por el consumo de las neuronas activas, la susceptibilidad magnética de la sangre oxigenada (diamagnética) y la des-oxigenada (paramagnética) varía hasta un 20% [11]. Esto se traduce en variaciones de señal de hasta el 40% en secuencias T2, las utilizadas en fMRI; es decir, estas variaciones pueden ser cuantificadas. Así, la sangre des-oxigenada, teóricamente resultado del consumo energético de las neuronas por un incremento de la actividad, aparecerá con menor intensidad (oscura) en la imagen. Este fenómeno es lo que se conoce como contraste **BOLD**.

Sin embargo, esto se contradice con el hecho de que las zonas activadas son las que se observan más brillantes en las imágenes. La explicación es sencilla: una mayor actividad neuronal implica un mayor flujo de sangre (CBF), que llega con más sangre oxigenada de la que es consumida realmente por las neuronas, de modo que hay un desequilibrio y la imagen aparece más brillante en las zonas de mayor actividad [1].

actividad ↑ → CBF y CBV ↑ → Apporte de O₂ ↑ → Exceso HbO₂ ↑ → **Señal BOLD** ↑

Una de las principales discusiones que se mantienen abiertas actualmente es el origen o la causa de estas variaciones hemodinámicas [12]. Si bien dichas variaciones pueden ser fruto de un estímulo, también existe actividad inherente en la fisiología cerebral que las induce, por algún tipo de *switch* metabólico o cualquier otra razón que haga que las neuronas necesiten un mayor consumo de oxígeno en ese instante. Algunos análisis cuantitativos han descrito que cuando existe una correlación entre la actividad de una población de neuronas vecinas, una sola neurona individual podría representar la actividad de toda una población [13]. No obstante, la señal BOLD presenta una variabilidad mayor que la actividad neuronal ante un estímulo [14]. La suma de la actividad de un conjunto de neuronas, principalmente potenciales post-sinápticos excitatorios (EPSPs) e inhibitorios (IPSPs), origina lo que se conoce como Local Field Potential (LFP) y es fácilmente medible con electrodos, como en EEG. Es lo que Izhikevich describe como *Polychronous Groups of Neurons* [15]. Es con estos potenciales locales de la región en cuestión (LFP), o sea, con una suma de señales inhibitorias y excitatorias, con lo que han encontrado correlaciones directas en la señal BOLD, y no con descargas individuales de las neuronas [16].

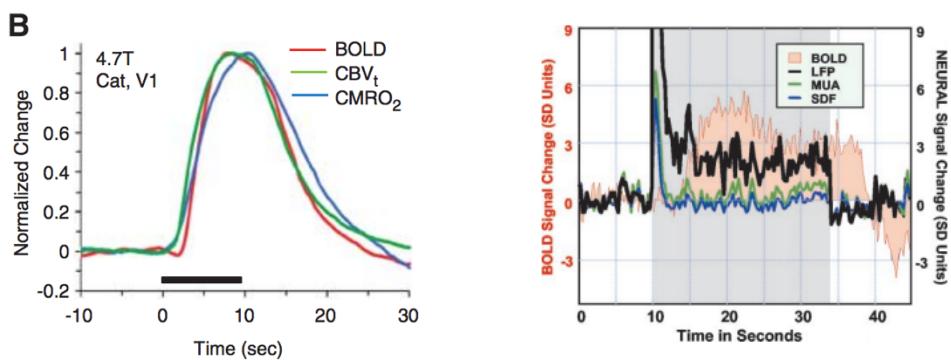


Fig. 3. Correlación en las variaciones BOLD en comparación con otros parámetros hemodinámicos (a) y eléctricos (b).

Todos estos hallazgos sugieren de algún modo que la señal BOLD refleja la actividad de determinadas áreas durante el procesamiento intracortical más que el resultado de las mismas [16] aunque, dependiendo de la región cerebral, también existen estudios que encuentran altas correlaciones entre la señal BOLD y la actividad de neuronas individuales [17]. Por otro lado, estos acoplamientos entre la señal BOLD y los LFP han sido mayormente estudiadas en áreas específicas de la corteza (como la auditiva o la visual), bajo algún tipo de tarea o estímulo y para bandas de frecuencias elevadas. Ha sido recientemente cuando han comenzado a aparecer estudios centrados en *resting-state*, encontrando también correlaciones entre la señal BOLD y los LFP a frecuencias por debajo de 0.1 Hz (*infraslow*) [18], [19], lo que reafirma el enfoque de este estudio.

No obstante, aunque todas estas consideraciones deben ser tenidas en cuenta en fMRI de alta resolución (7T o superiores)[20], la resolución que ofrece una RM de 3T y a nivel macroscópico, permite que la interpretación sea simplificada con algunas restricciones. Existen dos conocidas aproximaciones computacionales sobre la respuesta BOLD:

1. **Ballon Model** [19],[20] . Es un modelo fisiológico no lineal que describe las complejas relaciones dinámicas intra-vasculares entre CBV, CMRO₂, CBF y sus efectos en la respuesta BOLD a través de ecuaciones diferenciales. Aunque tienen una mayor inspiración biológica, requieren la estimación de demasiados parámetros que suelen desconocerse, no suelen funcionar de forma fiable en entornos ruidosos y es difícil hacer inferencias sobre ellas. Por ello, no es considerada una alternativa factible hoy en día para realizar un análisis multi-voxel y multi-sujeto de todo el cerebro en fMRI.
2. **Sistemas LTI**. Básicamente, se asume la señal BOLD como el resultado de la convolución entre la actividad neuronal (y solo neuronal) y la función HRF (actuaría como función FIR del Sistema LTI), a la que se añade una matriz de ruido blanco:

$$BOLD(x) = \int_x^{\infty} (A(u) + N_N(u)) * HRF(u) * P(x - u) * du + N_R(x)$$

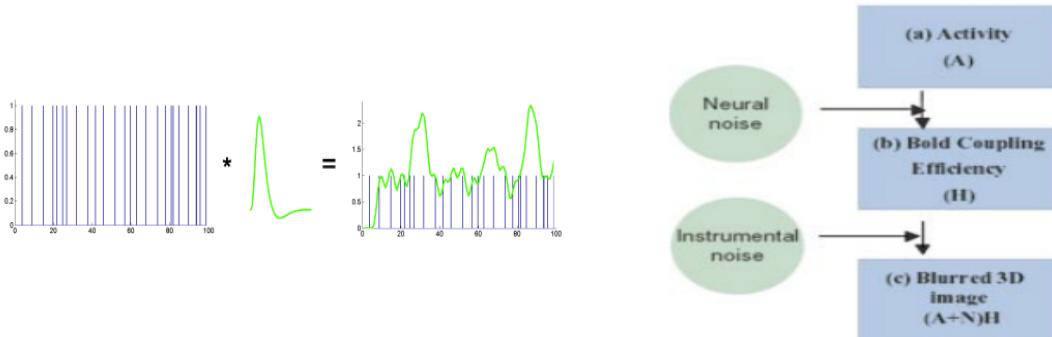


Fig. 4. A la izquierda, un ejemplo de convolución entre el tren de spikes (actividad neuronal) y la HRF (respuesta hemodinámica) que origina la señal BOLD adquirida por la RM. No obstante, intervienen más procesos hasta que se visualiza y analiza la señal BOLD (derecha).

Donde x representa una referencia espacial (como un voxel o una región de interés, ROI), $A(x)$ refleja la actividad neuronal en x , $N_N(x)$ es ruido neuronal fruto de otros mecanismos, $HRF(x)$ es la respuesta hemodinámica, $P(x - u)$ simboliza el *blurring* que se genera en la señal BOLD adquirida, producido por la actividad del resto de neuronas a una distancia u y $N_R(x)$ es una matriz de ruido, como inhomogeneidades en la RM, movimiento, ruido fisiológico y otros factores no controlables. Este es el modelo computacional más accesible con los conocimientos actuales. Sin embargo, tiene algunos aspectos clave que dificultarán su uso:

- En el caso de experimentos con estímulos o tareas, se puede definir el modelo de $A(x)$ o, al menos, el que interesa para dicho paradigma y aplicarlo sobre el análisis. En cambio, en *resting-state*, $A(x)$ representa la actividad inherente al cerebro, la cual es la que se quiere analizar y no es conocida.
- Se ha demostrado que la duración y la amplitud de la $HRF(x)$ y, por lo tanto, de la señal BOLD, pueden variar dependiendo de la zona cerebral y del estímulo que la provoque, así como del sujeto (edad, sexo, estado de ánimo, estado mental, etc.) [22]. De aquí debe sacarse una conclusión importante: **una comparación de amplitudes entre señales BOLD no debe ser utilizada para inferir diferencias de actividad**. A la variación fisiológica se suman las inhomogeneidades de la adquisición. La información será obtenida, por tanto, a partir de parámetros estadísticos relacionados con las fluctuaciones de la señal.
- En cuanto a las matrices de ruido, algunos de sus orígenes son conocidos y se puede tratar de eliminar su contribución en los datos o, al menos, minimizarla. Este apartado será comentado más adelante en el capítulo de procesamiento.
- Por último, la resolución espacio-temporal BOLD no dependerá ya solo de los parámetros de adquisición, que pueden ser optimizados variando algunos valores (TE y TR, adquisición paralela y tecnologías *multiband SENSE*), sino de la propia fisiología del proceso. Si existiese un solo estímulo puntual, el pico de HRF aparece a los 5-8 segundos tras el estímulo y vuelve al estado basal alrededor de 20 segundos más tarde. Información de voxels vecinos y actividad simultánea en distintos puntos serán combinados, creando respuestas no lineales y dificultando tanto la capacidad de detectar fluctuaciones a una frecuencia mayor de 0.2 Hz como de identificar qué es activación y qué no.

La señal BOLD, como casi todos los procesos dentro de fMRI, necesita de interpretaciones expertas y esto puede dar lugar a conclusiones erróneas. De hecho, esta complejidad es uno de los argumentos más utilizados por los escépticos del fMRI. Hay que ser cuidadosos y conscientes de que lo único que se puede asegurar actualmente es que un incremento de actividad neuronal conlleva unas variaciones hemodinámicas que son

detectables con el contraste BOLD, pero no toda variación en la señal BOLD es causada por un estímulo o tarea cognitiva.

Resumen: La señal BOLD es el reflejo indirecto de un conjunto de mecanismos neurovasculares que suceden inevitablemente en el cerebro. La aparición de cambios significativos en presencia de una tarea han producido que sea el contraste más utilizado en estudios funcionales de resonancia magnética. Si bien existen modelos que describen su funcionamiento, la inhomogeneidad de sus parámetros en función de la actividad y de la zona del cerebro, así como su limitada resolución temporal, hacen que no sea factible realizar modelos computacionales sobre ellos para analizar la actividad neuronal. Como se verá en los próximos apartados, diversas alternativas han sido propuestas para extraer la información de este tipo de señales.

2.2. CONECTIVIDAD

El cerebro sigue siendo el órgano más desconocido del cuerpo animal. Su estudio comprende desde el nivel celular y microscópico hasta las ciencias cognitivas que analizan su comportamiento. Las técnicas de fMRI son utilizadas para examinar sus conexiones a nivel de redes (nivel mesoscópico) y dotar de una base fisiológica a las ciencias cognitivas. Así, pueden diferenciarse 3 tipos diferentes de conexión [23][24].

- **Conectividad estructural (SC):** Dada por las conexiones físicas que une cada parte del cerebro. A nivel de redes, los tractos de la sustancia blanca conectan unas regiones del cerebro con otras. Para observar dicha anatomía suelen utilizarse técnicas anatómicas, como las secuencias T1 y T2, o de difusión, como el DTI [25], [26] o el DWI [27].
- **Conectividad funcional (FC):** La conectividad funcional refleja el grado de sincronía temporal que existe en la actividad BOLD de distintos nodos del cerebro [28]–[30]. No obstante, las variaciones temporales no pueden ser interpretadas directamente como interacciones funcionales, ya que estas fluctuaciones pueden tener diversos orígenes como se ha mencionado anteriormente. Este será uno de los principales problemas en el análisis de conectividad funcional.
- **Conectividad efectiva (EC):** Es una técnica compleja que intenta generar un modelo de cómo esas dependencias y sincronías de la FC entre regiones puedes ser causadas [31][32]. El modelo más extendido es el modelado causal dinámico (DCM), capaz de captar dependencias no lineales [33], [34] junto a algunas aproximaciones de Granger [32] y Bayes [35]–[38], aunque no son óptimas para estudios exploratorios como el *resting-state*. En estos casos, técnicas de información mutua o transferencia de la entropía pueden ser más interesantes para captar estas dependencias no lineales [39], [40], aunque hay serios problemas con las escalas temporales de fMRI para poder afirmar que existe causalidad entre procesos.

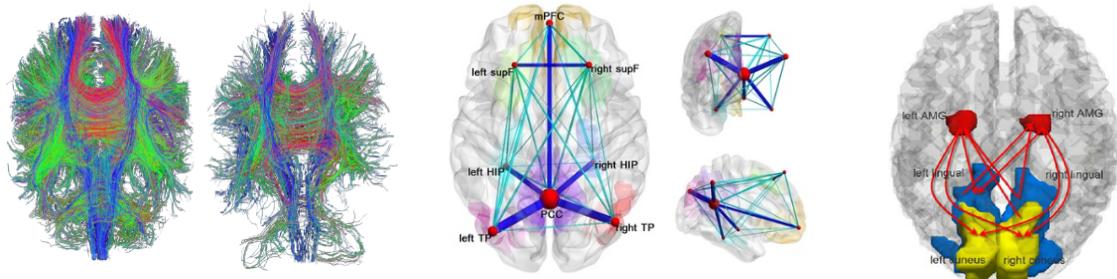


Fig. 5. Ejemplos de: a) Conectividad Estructural, imagen obtenida de una secuencia DTI donde se muestran los tractos de la sustancia blanca (los colores indican distintas direcciones). B) Conectividad Funcional, muestra los nodos anatómicos y la fuerza de sus conexiones a través de grafos, en este caso de la DMN de resting-state. C) Conectividad Efectiva, donde se propone un modelo del flujo y el camino que sigue la información entre los distintos nodos conectados funcionalmente

De todas ellas, la conectividad funcional es la más tratada actualmente. Durante mucho tiempo, se pensó que la estructura y la organización de las redes cerebrales, así como su actividad, tenía patrones estáticos y por debajo de 0.1 Hz para el caso de *resting-state*. Sin embargo, los últimos años han comenzado a reportarse resultados que contradicen ambos hechos [41], dando lugar a estudios de conectividad funcional dinámica (dFC). De hecho, los cambios afectan tanto en la fuerza de las conexiones como en la dirección de las mismas [42] a humanos y animales [43].

Del mismo modo, igual que solo se suponían variaciones entre sujetos, se ha demostrado que también existen inter-sujeto. Estas variaciones, muchas veces relacionadas con cambios de estado cognitivo del sujeto [44], pueden darse tanto a largo como a corto plazo de tiempo (durante el mismo examen, por ejemplo) [45], [46].

Por otro lado, uno de los mayores problemas que estos descubrimientos conlleva es que muchos de los algoritmos utilizados en la actualidad para el análisis de la FC no serían capaces de detectar estas fluctuaciones o tendrían serias limitaciones para ello (ver apartado 2.6. ANÁLISIS) [47].

Recuerde que no todas las variaciones deben interpretarse como cambios de conectividad. La señal BOLD es inestable por definición y muchas fluctuaciones pueden estar debidas a diversas fuentes de ruido, interpretándose erróneamente como un aumento/decremento de la conectividad.

Variabilidad BOLD $\downarrow\downarrow \rightarrow SNR \downarrow\downarrow \rightarrow Correlaciones entre nodos $\downarrow\downarrow \rightarrow$ Conectividad $\downarrow\downarrow$$

Por último, no es necesario que exista conexión anatómica directa entre dos nodos para que haya conectividad funcional entre ellas [48]. No obstante, es cierto que hay cierta influencia de la estructura cerebral sobre la conectividad dinámica; así, un nodo perteneciente a un área cortical encargada de un rango considerable de funciones tendrá mayor variabilidad en la FC.

En los siguientes apartados se hablará de cómo dicha conectividad funcional ha dado lugar al descubrimiento de nuevas organizaciones en el cerebro en situaciones de reposo y al desarrollo de nuevas herramientas para su estudio.

2.3. RESTING-STATE y REDES CEREBRALES [49]

El enfoque tradicional para explorar el funcionamiento del cerebro en fMRI ha sido realizando algún paradigma de estimulación o con alguna tarea cognitiva (visual, motora, cálculo, sentimental, etc.) durante la adquisición en el escáner. A modo simplificado, el proceso se repetía en varias ocasiones para obtener significancia estadística y las conclusiones se extraían a partir de los cambios relativos que aparecían en la señal BOLD entre el promedio de las etapas de reposo y actividad [t-test, véase apartado 2.6. ANÁLISIS].

Biswal mostró [50] que las fluctuaciones espontáneas que ocurrían en el cerebro por debajo de 0.1 Hz en ausencia de tarea o estímulo (*resting-state*) no era ruido aleatorio como se pensaba hasta entonces, sino que estaban espacial y temporalmente organizadas. En ese momento emerge un nuevo campo de investigación aún en crecimiento: las redes en estado de reposo (RSN).

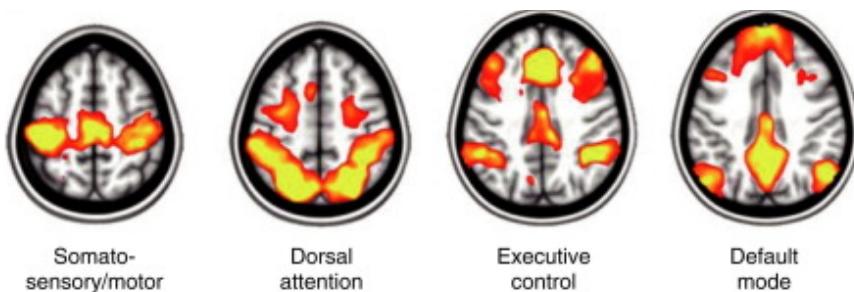


Fig. 6. Mapas de activación de algunas de las redes funcionales que se identifican durante el estado de reposo (*resting-state*).

Parece claro que el cerebro realiza funciones organizadas durante ese estado de reposo consciente [51]. Algunos de estos resultados han dado lugar a la identificación de distintas redes funcionales en el cerebro que aparecen de manera robusta estudio tras estudio entre sujetos [52], [53], a distintos grados de conciencia [54], incluso entre especies [55]. Sin embargo, una de las principales áreas de estudio son las alteraciones o disfunciones que pueden aparecer a causa de distintas enfermedades [56], [57] o efectos farmacológicos [58]. Desde entonces, los intereses en aplicaciones clínicas e investigación han hecho de fMRI el método de imagen más utilizado tanto para diagnóstico como para tratamiento, así como para estudios poblacionales en sujetos sanos para aprender más acerca de las funciones del cerebro, pudiendo llevar tales descubrimientos directamente desde la investigación a la clínica [59], [60].

Hay varias razones por las que los estudios clínicos sobre *resting-state* son preferibles a las comúnmente realizadas sobre tareas/estímulos:

- Se ha mostrado una anti-correlación (desconexión) de las redes de *resting-state* en presencia de tarea o estímulo [51]. Es decir, durante tareas o estímulos solo las áreas implicadas en el paradigma pueden ser estudiadas. En el caso de *resting-state*, los mismos datos pueden ser utilizados para estudiar todos los sistemas en su estado basal.
- El cerebro realmente nunca queda en reposo; en ese estado de ausencia de estímulos consume alrededor del 20% de la energía total de nuestro cuerpo. De hecho, un estímulo o tarea aumenta este consumo menos de un 5% [61]. Por lo tanto, la mayoría de la información estará relacionada con la actividad inherente del cerebro en estado basal.
- No se requiere la necesidad de colaboración del paciente. Esto es de gran ventaja en estudios con personas con discapacidades o patologías diversas, en todo tipo de edades y con una mayor muestra de sujetos.
- Se reduce la posibilidad de errores en la ejecución del experimento por parte del paciente y el ruido por movimiento, mejorando la SNR de la señal.

Por el contrario, existen algunos inconvenientes bastante reseñables durante el estudio:

- Aún no se conocen con claridad las diferencias entre sujetos y cómo estas pueden modificar las redes en reposo. Hasta ahora solo las características comunes son estudiadas.
- Muchos de los sujetos pasan por distintas fases de sueño sin ser conscientes de ello. Estudios recientes han mostrado como parte de las conexiones funcionales pueden verse modificadas a lo largo del tiempo o incluso desaparecer [62], empeorando la SNR en estudios largos.
- No existe un estado control como en la tarea ni es conocida la actividad. Esto dificulta enormemente el proceso de análisis, más aún con los métodos basados en correlaciones sin saber qué se debe correlacionar; se convierte en cierto modo en una búsqueda ciega.

La RSN más reportada es la red en modo por defecto o *Default Mode Network* (DMN), identificada por primera vez con PET en 2001 [63], [64]. En su descubrimiento se observó que distintas regiones estaban íntimamente correlacionadas, co-activándose durante el reposo disminuyendo su actividad o incluso desapareciendo cuando una tarea cognitiva era realizada. Este hallazgo fue validado después con fMRI [65] y con un amplio repertorio de diferentes métodos de análisis [66]–[68]. Con el paso de los años, se han logrado identificar dos amplios sistemas de organización en el cerebro: los “*task-positive*” y los “*task-negative*” de RSN, entre los que se incluye el DMN.

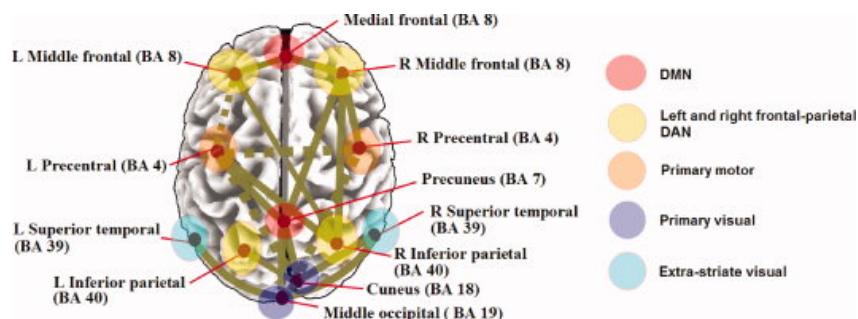


Fig. 7. Co-activación de las redes en estado de reposo. Task-Negative networks.

En un mismo estado pueden co-existir en el cerebro distintas subredes funcionales de forma simultánea [69]. A partir de diferentes estudios, han sido generados diversos “atlas funcionales” donde se identifican las regiones co-activadas durante el *resting-state*. Revisando la literatura, se encuentran principalmente dos mecanismos para generar estos atlas funcionales.

1. A partir de análisis de fMRI sobre grandes cohortes. Se adquieren imágenes en *resting-state* sobre un número elevado de sujetos bajo el mismo paradigma y procesamiento de la señal. Lo más común es aplicar un análisis de componentes independientes (ICA, ver apartado 2.6. ANÁLISIS) para identificar posibles componentes de origen neuronal y generar redes funcionales probabilísticas con ellas. Es un modelo *data-driven*, donde pueden aparecer solapamientos espaciales de activación (el mismo voxel pertenece a distintas redes de manera simultánea) y distintos tipos de sesgos (poblacionales, errores en el análisis, incongruencia anatómica, etc.). Algunos de los más actualizados a la fecha de presentación de este trabajo aparecen en [70]–[72].
2. Partiendo de la neuroanatomía conocida. Esta aproximación es la más antigua. Se aplican los conocimientos extraídos de experimentos realizados a lo largo de los años para delimitar nodos funcionales a partir de áreas anatómicas (corteza motora, corteza visual, etc.). Uno de los trabajos más famosos es el realizado por Brodmann [73], que ha servido de base para trabajos más actualizados como [67], [74].

2.4. MAPAS DE ACTIVACIÓN

Una revisión de los 300 artículos más citados sobre neuroanatomía cognitiva sugiere que la densidad de neuronas es superior a los 2 millones en un voxel isotrópico de 2mm^3 en una adquisición fMRI. Si a este se le aplican algunas de las técnicas que se verán en el apartado de procesamiento como el suavizado espacial (*smoothing*), la información que ofrece la señal BOLD de un solo voxel puede llegar a ser la combinación de la actividad de más de 5 millones de neuronas [75]. En este trabajo, por ejemplo, la sustancia gris de cada cerebro contiene unos 100.000 voxels. Parece lógico relacionar BOLD con funciones poblacionales.

Con tal cantidad de datos y de incertidumbre sobre ellos, es necesario representar la actividad de forma aproximada, resumida y con una asignación a zonas anatómicas que permita su comprensión. Por ello, no se utilizan los valores absolutos o relativos de cada voxel, sino que se utilizan técnicas estadísticas para generar lo que se conocen como **mapas de activación**.

Los mapas de activación pueden estar basados en diferentes estadísticos (p-valores, z-scores, etc.). En estos mapas, el parámetro estadístico de intensidad o activación representa la amplitud de la señal BOLD diferencial relativa al ruido. Haciendo referencia a la ecuación mostrada en el apartado 2.1. BOLD, se define como:

$$SNR(x) \sim \frac{\int_x^-(A(u) - \bar{A}(u)) * HRF(u) * P(x-u) * du}{2N_R + 2 \int_x^- HRF(u) * P(x-u) * N_N(u) * du}$$

En general, altos valores de SNR están asociados a altos valores de z-score (p-valores pequeños). Aún así, como se vio en el apartado 2.1. BOLD, determinar estos valores de manera precisa no es sencillo. La principal intención de mostrar esta fórmula es visualizar de qué modo y qué elementos hay que tener en cuenta a la hora de interpretar los mapas estadísticos de activación.

Lo que se representan no son amplitudes, sino valores estadísticos (p-valores, t-valores, z-scores). Por ejemplo, se supone como hipótesis nula H_0 el hecho de que las variaciones observadas son debidas simplemente a ruido aleatorio. Aquellos voxels cuya señal BOLD haya sido variada realmente a causa de cambios en la actividad neuronal obtendrán un p-valor muy bajo (estadísticamente significativo), o lo que es lo mismo, un z-score alto que será el representado en el mapa estadístico. En la visualización, solo se mostrará sobre la imagen anatómica aquellos voxels que superen un cierto *threshold* de interés. Existe una nueva aproximación que trata de volver a traducir esta información sobre las imágenes originales con el contraste BOLD antes de mostrar el mapa de activación [76].

Por otro lado, estos mapas estadísticos representan un promedio de la zona a lo largo del tiempo y utilizan umbrales para decidir si se considera un voxel activado o no. Es decir, son objetos estáticos que resume la totalidad del experimento, pero no ofrece información acerca de cambios, evolución o periodicidades, ni estas relaciones entre distintas áreas. Esto introducirá uno de los objetivos de este trabajo.

2.5. PRE-PROCESAMIENTO

La comunidad de neuroimagen entiende que es necesaria la apuesta por la reproducibilidad de los resultados en un sector como el estudio del cerebro. Por ello, pueden encontrarse multitud de herramientas de código abierto por parte de los mejores centros del mundo (FSL de Oxford [L1], SPM de UCL [L2], AFNI del NIH [L3], Neurodebian [L4], Neurodoker [L5]) así como pipelines de procesamiento completamente desarrollados (OpenNuero de Stanford [L6]), continuamente actualizados y apoyados por la colaboración de un gran número de desarrolladores a nivel internacional. Otro aspecto importante es la creación de grandes bancos de datos disponible para su uso (OpenfMRI [L7], el Human Connectome Project (HCP) [L8] o el UK-Biobank [L9]), de gran calidad, lo que permite mejorar y probar nuevos algoritmos a aquellos investigadores que no tengan acceso a una herramienta tan cara como la RM y sus estudios.

Aunque no es objetivo de este trabajo hacer una descripción de los procesos por los que pasa la señal BOLD desde que se adquiere y reconstruye hasta que se analiza, se considera preciso hacer algunos breves comentarios de esta fase.

Una vez registrada y adquirida la señal BOLD, es preciso mejorar la SNR de cada voxel. Los datos adquiridos son abundantes y ruidosos. Además, debido a diversos factores, están altamente correlacionados, tanto espacial como temporalmente. El objetivo es eliminar todo el ruido posible que incrementa esas “falsas” correlaciones y da lugar a errores tipo I (falsos positivos) durante su análisis.

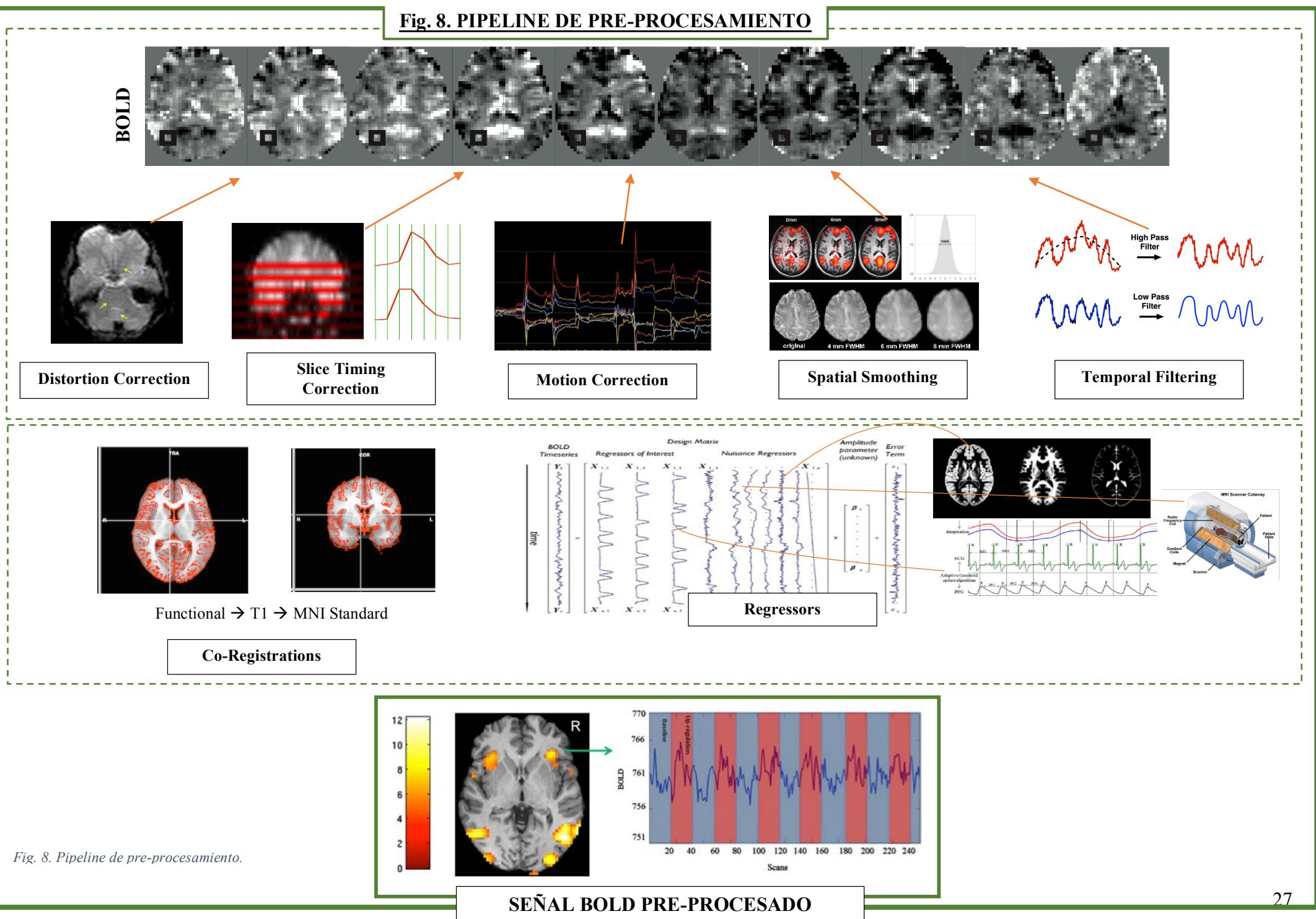
Un procedimiento estándar comprende los pasos mostrados en la figura 8:

- Se elimina toda la información anatómica que no sea el cerebro, como el cráneo (***Skull stripping***).
- Corrección temporal debido a la pequeña diferencia que existe entre los instantes en los que se adquiere cada corte de la imagen. (***Slice-timing correction***).
- Regresión de posibles pequeños movimientos del sujeto (***Head motion correction***).
- Como la imagen de fMRI tiene poca resolución espacial, **se registra** (deformación no lineal) con la **imagen estructural T1** del sujeto.
- Para permitir la comparación entre sujetos, sobre la registración anterior se realiza otra deformación no lineal para obtener la imagen en un sistema estándar, por ejemplo, el **MNI-152** [77], que proporciona las mismas coordenadas para todos los sujetos.
- Se realiza un suavizado espacial (***spatial smoothing***), con un kernel gaussiano, donde se promedia la actividad de un voxel con los de su alrededor.
- La señal es pasada por **un filtro temporal** pasabanda entre 0.01 y 0.1 Hz.
- Se hace una regresión de artefactos fisiológicos como la frecuencia cardíaca (que se puede encontrar también como pulsaciones en el CBF) y la frecuencia respiratoria (***Nuisance regressors***).
- También se realiza una **segmentación** de la sustancia gris (GM), sustancia blanca (WM) y líquido cefalorraquídeo (CBF). La actividad de como la GM y CBF se utilizan como regresores de la señal BOLD en la GM, donde se concentra la actividad neuronal. El análisis se realizará solo sobre los voxels de GM.

La interpretación de todos los posibles artefactos de la señal es necesario para su procesamiento. Aunque existen numerosos artículos sobre este tema [78]–[80], en la actualidad sigue habiendo controversia sobre las consecuencias de algunos de los procesos, como la regresión de la media global del cerebro sobre la señal de cada voxel (GMSR) [81] o la normalización de intensidades, que pueden introducir espúreos en forma de anti-correlaciones muy altas en los datos, que no tienen sentido fisiológico y originan análisis erróneos [82]. Todas y cada una de estas consideraciones deben ser tenidas en cuenta a la hora de dotar de significado a los resultados de los análisis posteriores.

De hecho, en ese sentido, otra rama crítica de los métodos de fMRI se ha apoyado en diversos estudios donde han sido reportados resultados absurdos, como altas correlaciones utilizando simplemente ruido o, el más famoso de todos ellos, zonas de activación significativa en un salmón muerto [83].

Fig. 8. PIPELINE DE PRE-PROCESAMIENTO



2.6. ANÁLISIS

Tras el procesado, debe confiarse que la señal está limpia y preparada para su análisis. La conectividad funcional (FC) es cuantificada con métricas uni-variantes y multi-variantes, como la correlación y la covarianza, reducción de dimensionalidad como ICA o PCA o estudios de entropía e información mutua entre las series temporales de diferentes regiones. Representan una caracterización empírica sobre sus relaciones temporales, pero no ofrecen información sobre cómo están mediados esos cambios (véase Conectividad Efectiva). Como se explicó anteriormente, son de interés primordial en este trabajo los métodos que puedan captar la evolución y los cambios en la FC (dFC).

Así, el objetivo final del análisis de las señales BOLD es la de encontrar variaciones significativas que puedan tener algún sentido fisiológico, ya sea relacionado con alguna tarea o estímulo o bien inherente al funcionamiento del cerebro. A continuación, se hará un repaso de las técnicas clásicas más utilizadas [84] junto con nuevas aproximaciones surgidas los últimos años de ramas computacionales como la Inteligencia Artificial.

Cabe destacar que pueden diferenciarse a su vez dos tipos de análisis sobre la actividad temporal: la **activación**, donde se intenta ver cómo se modifica la señal de un voxel o una zona en presencia de un estímulo; y la **conectividad**, donde se estudia la correlación espacio-temporal de la actividad en distintas zonas del cerebro, pudiendo formar redes funcionales. Una revisión general de todos estos métodos puede encontrarse en [85]–[88].

Este apartado mostrará en primer lugar los métodos clásicos y después las nuevas aproximaciones computacionales próximos a la IA, con el objetivo de mostrar una evolución metodológica para ambos tipos de análisis (activación y conectividad).

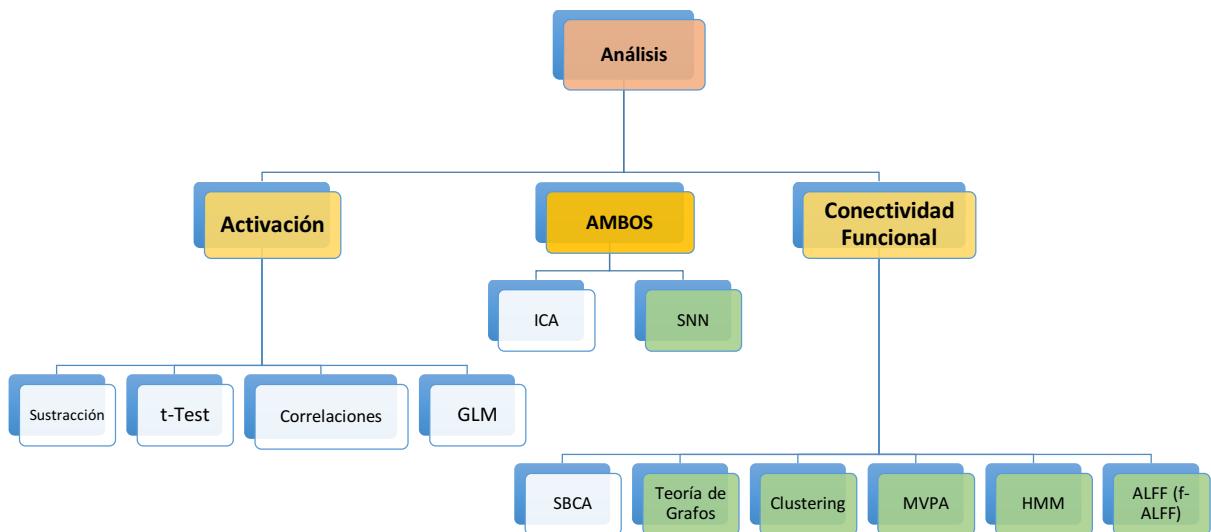


Fig. 9. Esquema sobre métodos de análisis. Se pueden dividir entre aquellos que estudian la activación de cada voxel y los que estudian las conexiones funcionales. A su vez, se puede ver la tendencia que existe cada vez más al estudio de redes e interacciones cerebrales comparando los métodos clásicos (azul) con las nuevas propuestas de IA (verde).

MÉTODOS CLÁSICOS (MC)

- **MC1.- Sustracción**

El método más simple, utilizado en diseños de experimento con dos estados o condiciones alternos. Se promedian los estados 1 y 2, por separado (on y off de una tarea, por ejemplo). El cambio de la señal será la diferencia entre ambos promediados. Como este método es muy sensible a todo tipo de artefactos y no se le puede aplicar ninguna hipótesis para validar su relevancia estadística (para crear mapas de actividad, por ejemplo), en lugar de utilizar una simple resta se usa un Student's t-test [89].

De esta forma se consigue dar un peso a esas diferencias utilizando la desviación estándar de los valores 'on' y 'off', asignando mayor valor t (t-score) para diferencias grandes con desviaciones estándar pequeñas, y valores t pequeños para diferencias entre medias pequeñas y con grandes desviaciones estándar. Esto es calculado para la señal temporal de cada voxel utilizando:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}}, \quad \text{donde } S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} = \sqrt{\frac{s_p^2}{n_1} + \frac{s_p^2}{n_2}} \quad \text{y} \quad s_p^2 = \frac{\sum(X_1 - \bar{X}_1)^2 + \sum(X_2 - \bar{X}_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

Ahora, con el valor t de cada voxel, se puede generar un mapa estadístico que indique su probabilidad de activación.

- **MC2.- Análisis de correlaciones**

Como la secuencia de las tareas es conocida y dado que no se conoce la respuesta hemodinámica en cada área cerebral con claridad, puede buscarse un análisis de correlaciones (Pearson) entre la señal y el diseño por bloques de la tarea (por ejemplo, una onda cuadrada).

$$\rho = \frac{\sum(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{\sqrt{\sum(X - \bar{X})^2 \sum(Y - \bar{Y})^2}}$$

Aunque mejora la robustez del modelo por sustracción ante algunos tipos de ruido, es tremadamente dependiente de la forma de señal elegida para la correlación. Algunos aspectos que consiguen mejorar los resultados es añadir un pequeño desfase en la señal cuadrada (por el tiempo de respuesta hemodinámica) o modicar la forma de dicha señal por algo más similar a la HRF, como una función de Poisson o función *beta*:

$$f_\beta = \frac{\lambda e^{-\lambda}}{x!}$$

- **MC3.- General Linear Model (GLM)** [90][91]

Las dos técnicas descritas anteriormente se denominan tests paramétricos, donde se asume que la distribución de las observaciones es gaussiana. Realmente, la mayoría de los modelos paramétricos son casos especiales de GLM. Es el método más utilizado para *task-designs*, por lo que está muy descrito en la literatura y aquí solo se darán los conceptos básicos.

El objetivo principal de GLM es explicar las variaciones de una señal (contrastos) en términos de una combinación lineal de variables más un término de error.

$$y = x_i \beta_i + \varepsilon_i$$

Donde y es la señal BOLD, β es el peso de cada término x_i y ε_i es el error de cada término. Para cada serie temporal de cada voxel se generá una expresión como esta (o el mismo para todos y se busca cuál se ajusta a ese modelo de activación). El conjunto de vectores x_i origina una matriz X , conocida como la matriz diseño. Esta matriz X tiene una fila para cada punto temporal y una columna para cada variable (por ejemplo, los estados ‘on’, ‘off’). El objetivo es obtener los valores de cada β_i , resolviendo:

$$X^T Y = (X^T X) \hat{\beta} \quad \text{como } (X^T X) \text{ es invertible, entonces } \hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y$$

Siendo $\hat{\beta}$ el conjunto de mejores estimadores lineales de los β_i . Cuando son conocidos algunos de los artefactos, como el ruido fisiológico (ver apartado 2.5. PRE-PROCESAMIENTO), pueden introducirse como regresores $x_i \beta_i$.

No obstante, GLM realiza la regresión múltiple sobre una forma predefinida de HRF, parámetro que se ha visto que no es constante. Esta y algunas otras críticas de este método pueden consultarse en [85], [86].

Las técnicas anteriores necesitan conocer la serie temporal que debería seguir la activación de cada región. Esto no siempre es posible. Existen dos técnicas univariantes que no realizan ninguna asunción sobre la serie temporal de la activación: el serial t-Test y las técnicas de análisis de varianza.

El serial t-Test parte de definir un estado basal de reposo a priori. Para cada punto de tiempo que sigue al estímulo, se extrae la media y la desviación. Esto permite calcular un valor t (t-score) punto a punto, al igual que se explicó en el método de sustracción, comparando la diferencia entre la media de ese punto (junto con el momento anterior y el siguiente) y la del estado basal.

Aunque los resultados son robustos, este método tiene dos problemas principales: 1) Se genera un mapa estadístico prácticamente por cada punto temporal de cada voxel, lo que hace inviable su análisis y 2) para conseguir suficiente SNR es necesario repetir muchos ciclos, conduciendo a experimentos muy largos.

Todas estas técnicas pueden ser aplicadas a experimentos de fMRI donde el sujeto es expuesto a un estímulo o debe hacer una tarea en distintos intervalos de tiempo. Sin embargo, *en resting-state*, no existe un paradigma que active un área en concreto, por lo que estos modelos carecen de sentido y utilidad. De este modo, en lugar de estudiar la activación de una zona (factor desconocido), se estudia la relación que puede existir entre la actividad de distintas zonas del cerebro; esto es, **estudios de conectividad** (véase apartado 2.2. CONECTIVIDAD).

○ MC4.- Seed-Based Correlation Analysis (SBCA)

Básicamente, representa la relación entre la actividad de dos (o más) voxels o ROIS seleccionados a través de un coeficiente de relación (de Pearson, generalmente). Nótese la diferencia con el método explicado anteriormente: aquí se correlaciona la señal de dos puntos cerebrales; en el método anterior se correlacionaba un modelo paramétrico definido con la señal BOLD de cada voxel. Durante mucho tiempo, la correlación se aplicaba sobre toda la serie temporal suponiendo que las interacciones entre regiones eran constantes a lo largo del tiempo. Sin embargo, se ha demostrado que esto no es cierto, por lo que este método promedia y “elimina” gran parte de la información que proporcionan las variaciones temporales. Más crítico es el caso de seleccionar una ROI, donde la señal final que se correlaciona es un tremendo suavizado que resulta del promedio de todos los voxels dentro de la ROI.

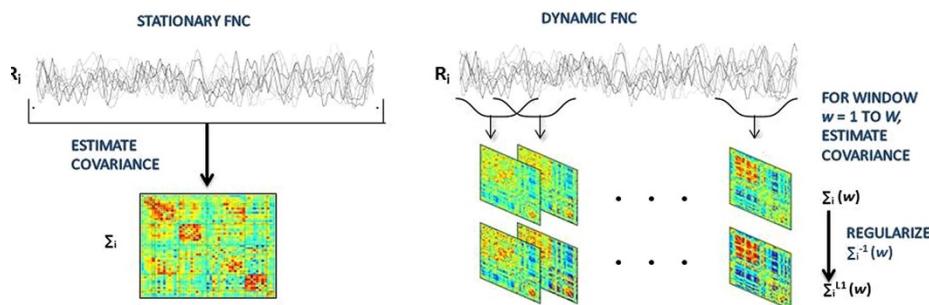


Fig. 10. A la izquierda, ejemplo del clásico análisis de correlaciones sobre toda la secuencia. A la derecha, la técnica de sliding-window, con intención de captar las variaciones temporales de la conectividad funcional entre 2 nodos.

Con intención de captar la evolución en las correlaciones se introdujo la técnica de enventanados (*sliding-window*), donde se realiza el mismo análisis de correlaciones entre dos puntos (*seeds*), pero en una franja menor de tiempo. El resultado son $n=t/w$ matrices de conectividad ($n=n^o$ ventanas, $t=puntos$ temporales del scan, $w=tamaño$ de la ventana), donde cada celda muestra los resultados de las correlaciones entre 2 *seeds*.

Con este método, Hutchinson [43] reportó:

- Cambios de conectividad, con períodos de alta y baja correlación entre nodos de una misma red.
- La aparición de nuevos nodos en la red de forma transitoria, que fueron ignorados con tamaños de ventana más grandes.

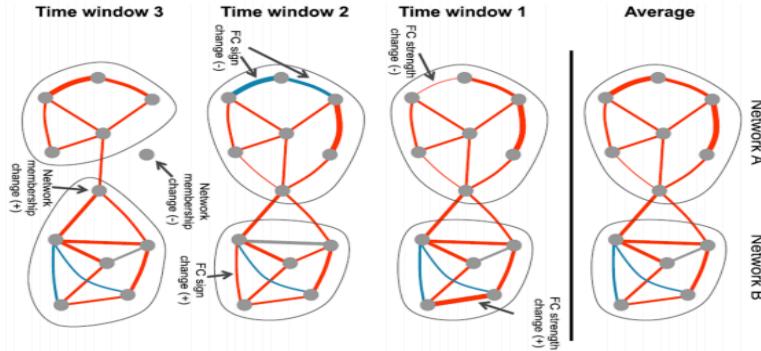


Fig. 11. Se puede observar como existen períodos en los que la correlación entre nodos aumenta o disminuye incluso, donde algún nodo deja de estar correlacionado (ventana 3), es decir, tiene una conectividad funcional transitoria dentro de la red.

Los resultados de este método son tremadamente dependientes del tamaño de ventana, la cual debe ser fijada de antemano para todo el proceso. Además, los estudios de fMRI suelen tener pocos puntos temporales (en un estudio de 7 minutos con un TR=2 s. se tienen 210 *timepoints*), por lo que para que la correlación tenga significancia estadística y pueda captar los cambios hemodinámicos de la señal BOLD debe coger al menos unos 20-30 puntos temporales (40-60 segundos) mínimo, lo que reduce el número de ventanas y, por ende, la captación de variaciones.

tamaño ventana $\downarrow\downarrow \rightarrow$ nº puntos $\downarrow\downarrow \rightarrow$ SNR $\downarrow\downarrow \rightarrow$ Variabilidad de resultados $\uparrow\uparrow$

Recientes evaluaciones sobre la robustez de este método indican que las relaciones de conectividad entre nodos pueden ser identificados con sliding-window SBCA pero con moderada confiabilidad y con la necesidad de fuertes validaciones estadísticas [92]. Por último, cabe notar la necesidad de conocer con precisión qué zonas deberían ser activadas a priori, es decir, el usuario ha de seleccionar las *seeds* (*model-driven*). Si bien se realiza un suavizado espacial que hace más uniforme las señales entre regiones, está reportada una gran variabilidad entre voxels vecinos [47].

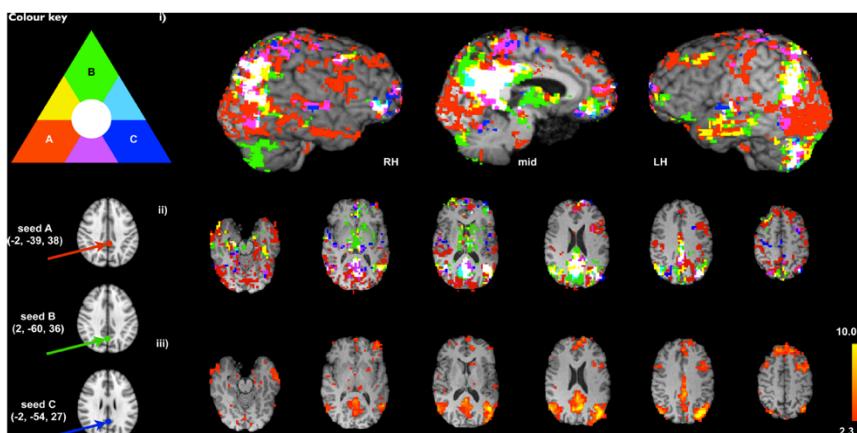


Fig. 12. La imagen muestra cómo 3 voxels vecinos obtienen una correlación con distintos puntos (zonas rojas, verdes y azules, respectivamente) cuando a priori deberían representar la misma actividad.

Todas las técnicas anteriores, muy utilizadas en fMRI, son métodos **uni-variantes** que se apoyan frágilmente sobre una serie de restricciones. Cada voxel o par de voxels son analizados de forma independiente, ignorando la interacción funcional simultánea que puede existir con el resto. A continuación, se mostrarán métodos más próximos a los preceptos de la Inteligencia Artificial, guiados por lo general de manera no supervisada (*data-driven*) y que poco a poco empiezan a ejercer su influencia en el campo de la neuro-imagen.

En resumen, el análisis de correlaciones por semilla (SBCA) ha sido el método más común y más utilizado en el estudio de la FC. Una de las mejoras más importantes ha sido el uso de la ventana deslizante (*sliding-window*), lo que le ha permitido seguir en cierto modo variaciones en la conectividad funcional entre nodos.

Sin embargo, el método lleva implícito en su procedimiento un conjunto de restricciones y sesgos que pueden variar tremadamente los resultados: necesidad de hipótesis a priori para la elección de los puntos a comparar (elección sesgada), variabilidad entre voxels vecinos, promediado (y pérdida) de información al generar ROIs, dependencia del tamaño de ventana, etc. Por ello, como se verá en el siguiente apartado, suele utilizarse en combinación con ICA para la localización de las semillas de forma no sesgada.

- **MC5.- Independent Component Analysis (ICA)**

El análisis de componentes independientes (ICA) es un método *data-driven* que se aplica para la separación ciega y lineal de los datos en sus distintas posibles componentes, por lo que no se necesita aplicar una hipótesis a priori (como en la selección manual de SBCA) y, por lo tanto, se evita introducir algún tipo de sesgo en el análisis [93]. Además, es un método multivariante, lo que permite la búsqueda directa sobre todo el cerebro, en lugar de punto a punto como en SBCA [94].

A grandes rasgos, la señal se decomponen en una combinación lineal de componentes no gaussianas [95]. Para ello, el primer paso que debe hacerse es asegurar la independencia estadística entre componentes de la señal eliminando cualquier correlación entre ellas. Este proceso se denomina “blanqueamiento” (*pre-whitening*) de la señal y consigue minimizar la gaussianidad de las componentes (a través de una especie de rotación sobre los ejes de la matriz), o lo que es lo mismo, la información mutua. Esta es una propiedad que proviene del Teorema Central del Límite, que indica que la combinación lineal de 2 variables independientes origina una componente más gaussiana que las originales. Es fácil conocer la gaussianidad de una distribución con parámetros como la curtosis o la neguentropía [96].

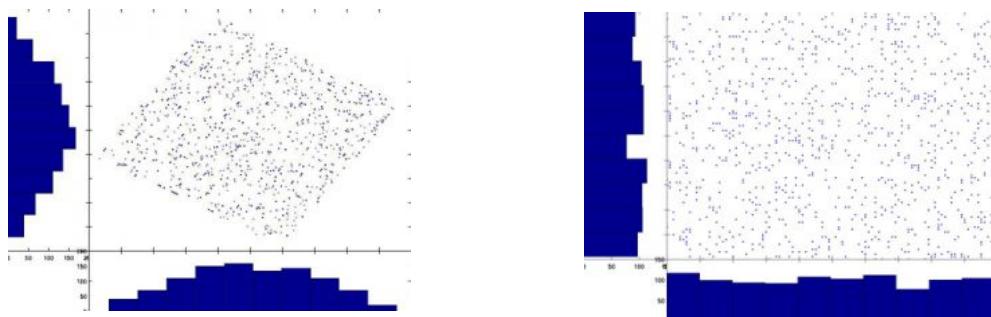


Fig. 13. Ejemplo de blanqueamiento sobre datos de 2 dimensiones (2 componentes). A la izquierda, los datos originales, donde existe gaussianidad en las componentes de la señal. A la derecha, se muestra el resultado tras el blanqueamiento de los datos, donde se ha rotado sobre un de los ejes (dimensión) y se ha conseguido una distribución uniforme con independencia entre las componentes.

Los algoritmos más utilizados en fMRI para este proceso son el fastICA y el Infomax. Aunque el proceso matemático de ambos es complejo (a veces se asemeja a un problema de optimización) y numéricamente puedan distinguirse en ciertos aspectos, las bases teóricas son las mismas para ambos: encontrar una matriz de pesos W y un vector aleatorio X , cuyas componentes sean estadísticamente independientes (ortogonales), que verifiquen:

$$Y = W * X$$

Donde Y es la matriz de observaciones (señal BOLD). Así, una vez estimados los pesos W , la obtención de las componentes es inmediata:

$$X = W^{-1} * Y$$

A diferencia de un PCA, que busca contener la máxima información en el menor número de componentes posibles (no necesita ortogonalidad entre componentes), ICA persigue separar la información en el mayor número de componentes posibles.

Este tipo de análisis, introducido en fMRI en 1998 [78], [97] ha demostrado ser capaz de identificar distintas redes funcionales como la visual, la auditiva o el DMN y de forma mucho más robusta ante el ruido que SBCA [98]. Tras el análisis, asigna a cada componente independiente (IC) una serie temporal asociada con su mapa espacial 3D. La serie temporal describe el comportamiento de dicha componente. En este caso, el mapa espacial no muestra activación, sino una representación probabilística de *z-scores* que indica la probabilidad que tiene cada voxel de pertenecer a esa IC. Es decir, la IC es solo una componente intrínseca en la señal BOLD real de cada voxel.

Los datos fMRI son tremadamente ruidosos, por lo que entre el 80-90% de las ICs identificadas en una adquisición estándar (aunque esto puede variar dependiendo de la calidad de los datos) son fuentes de ruido fácilmente de identificar (son independientes en el sentido estadístico) [80]. Debido a esa capacidad, ICA también es utilizada como técnica para filtrar ruido (pre-procesamiento); se realiza una regresión sobre todos los voxels con la serie temporal de las ICs identificadas como fuente de ruido.

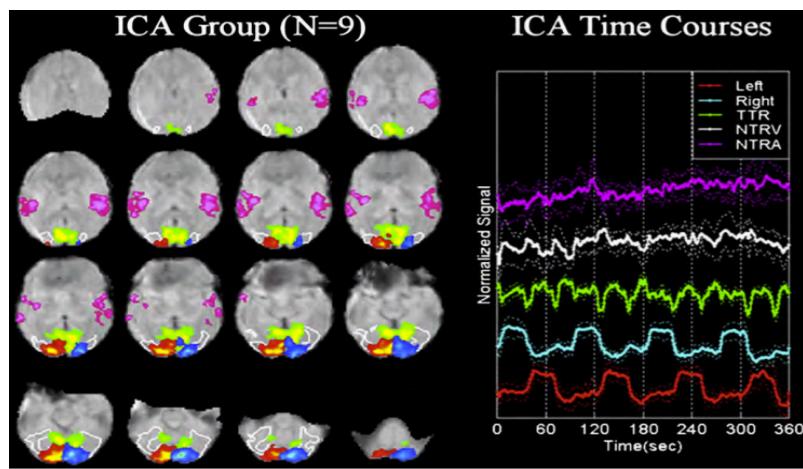


Fig. 14. Ejemplo de 9 componentes independientes (por colores), donde a cada uno se asocia una serie temporal y un mapa de probabilidades de pertenencia.

No obstante, a pesar de todas estas ventajas y ser uno de los métodos más robustos y utilizados en la actualidad junto con SBCA, presenta algunas ventajas en estudios de fMRI:

1. ICA es capaz de separar linealmente las componentes de una señal, pero no es capaz de recuperar la amplitud de cada una. Por ello, no puede aportar información sobre la relevancia de esa IC sobre la señal del voxel, ni tampoco la relevancia de cada IC a nivel global. De ahí que origine mapas probabilísticos y no de activación.
2. Aunque existen métodos que pueden hacer una estimación del nº de ICs óptimos, hay que pre-especificar el nº de ICs en los que quieras descomponer la señal, pudiendo fragmentar redes si el número es alto o mezclando distintas ICs si el número es bajo [99]. Esto implica cierta arbitrariedad sobre los resultados.
3. Por otro lado, aunque se elimina la necesidad de especificar regiones a priori, este método no tiene en cuenta los cambios en la conectividad entre regiones a lo largo del tiempo. Esto se traduce en unos pesos constantes que representan mapas probabilísticos fijos, sin variaciones a lo largo del tiempo (*una foto resumen en lugar de la película*).
4. Aunque las componentes están estimadas para ser espacialmente independientes de otras ICs, no evita que haya superposición espacial, por lo que una misma región puede pertenecer a más de una subred (correlaciones parciales con distintas redes).
5. El proceso de decidir qué componentes tienen un origen neuronal y cuáles son ruido es muy complejo; se necesita una supervisión experta [100], [101].

En la actualidad, el **método más utilizado es una combinación de ICA** (para encontrar regiones que muestran una co-activación) **seguido de un análisis de Sliding-window SBCA sobre las ICs** que pueden parecer de interés (para hacer un estudio sobre las variaciones en dicha conectividad). De hecho, se sugiere que los valores de correlación en el estudio de la DMN se estabilizan a los 4-5 minutos por lo que, a pesar del relativo número pequeño de muestras, la mayoría de los estudios consiguen muestrear la actividad adecuadamente.

De nuevo, debe recordarse que variaciones en las métricas de FC no deben ser interpretadas directamente como cambios en la interacción entre regiones (véase Conectividad Funcional).

Métodos como la correlación, al ser un estudio morfológico de la señal, no puede distinguir si las variaciones son debidas a las interacciones de la red o producidas por el ruido estocástico, ni definir ningún tipo de causalidad en los procesos.

En resumen, el análisis de componentes independientes (ICA) es un método multivariante no supervisado capaz de detectar con fiabilidad muchas de las redes cerebrales estudiadas, tanto en resting-state como en task-design. Por ello, es uno de los métodos más utilizados en el estado del arte actual, junto con el análisis de correlaciones (SBCA) con ventana deslizante (sliding-window).

Sin embargo, las exigencias tras los nuevos descubrimientos sobre conectividad funcional dinámica hacen que ICA carezca de algunas herramientas necesarias, como el seguimiento de las variaciones dentro de una red funcional. A ello se suma la necesidad de interpretación experta en el filtrado de componentes de ruido, decisión de número de componentes o la relevancia de cada IC sobre la actividad global del cerebro.

NUEVAS APROXIMACIONES DE IA (IA)

Debido a los recientes avances en la tecnología y en los algoritmos de inteligencia artificial (IA), los últimos años han comenzado a aparecer nuevas propuestas sobre su aplicación en el área de la neurociencia para intentar suplir estas deficiencias. Acotando las aplicaciones a los estudios de activación y conectividad funcional cerebral, pueden resaltarse:

○ IA1-. Teoría de Grafos

Los métodos gráficos ofrecen un lenguaje matemático capaces de incorporar información topológica de la red, como la segregación (*clusters* y modularidad), la integración (eficiencia de las conexiones) o incluso dirección y causalidad del flujo de información. Así, el cerebro y las RSNs pueden interpretarse como un conjunto de nodos (ROIs) y enlaces (correlaciones entre ROIs) que proporcionan información sobre la conectividad de la red [102]–[105], aunque permanecen los problemas del promediado de señales al generar ROIs.

Existe toda una rama de estudio sobre grafos donde propiedades como fuerza de las conexiones, la longitud de los caminos, número de conexiones y centralidad de cada nodo, coeficiente de agrupación, etc. pueden ser computadas [106].

Una propiedad emergente en muchas redes complejas, como el cerebro, es lo que se conoce como “*small-world*”, a medio camino entre topologías regulares (cada nodo es unido solo con sus vecinos) y aleatorias (cada nodo es conectado aleatoriamente con otros nodos sin importar la distancia) [107]. Esto se traduce en capacidad para procesar información local (especialización regional) y distribuida (longitud de los caminos, redes).

Si bien la FC suele centrar el estudio en zonas remotas o largas distancias, creando *hubs* que considera homogéneos, también existe variación en la conectividad de zonas vecinas, a distancias tan cortas como los pocos milímetros. Una técnica que se centra en las variaciones locales inter-región es la *Regional Homogeneity* (ReHo) [108], [109].

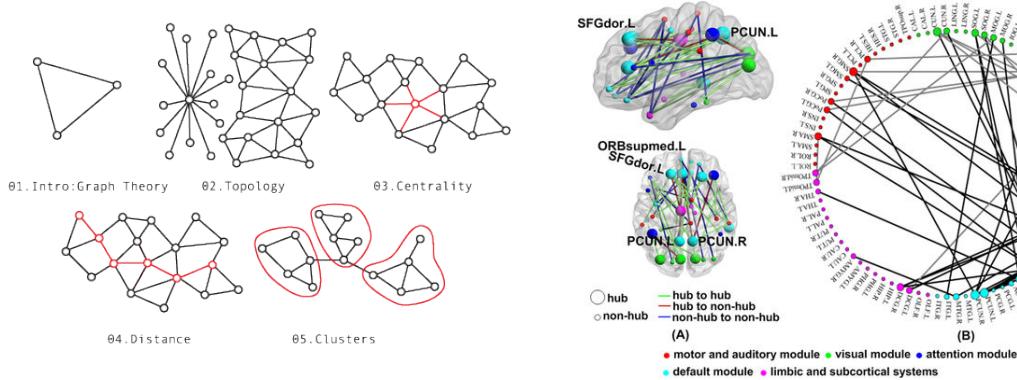


Fig. 15. A través de la teoría de grafos, pueden identificarse distintas características de la red, como el número y tamaño de clusters, la centralidad de cada nodo o el tamaño de los caminos (izquierda). De este modo, puede identificarse el cerebro como una gran red compleja y estudiar estas características en cada subred funcional (derecha).

Otras técnicas de gran potencial (pero poco extendidas aún) en neurociencia es el uso de métodos de *clustering* y redes neuronales artificiales (ANNs) [110]. Su descripción es relevante para este trabajo, por lo que la extensión de ambos apartados será levemente mayor que para los métodos anteriores.

- **IA2.- Clustering**

El *clustering* es una técnica de agrupamiento no supervisada utilizada para encontrar conjuntos de datos que comparten unas determinadas características. Esta agrupación de elementos puede permitir una descripción sintética de un conjunto de datos multidimensional complejo. De ahí su uso en minería de datos. Es una técnica que se puede utilizar en fases de pre-procesamiento y exploración de los datos (detección de *outliers*, reducción de dimensionalidad, observación de distribuciones, etc.) o en aplicaciones de análisis no triviales como descubrimiento de reglas, indexado, compresión de datos, reconocimiento de imágenes o clasificación. Se considera una técnica no supervisada porque busca relaciones entre variables descriptivas sin tener un objetivo o modelo como referencia [111].

Dado un mismo conjunto de datos, los resultados pueden ser completamente distintos dependiendo del algoritmo y la métrica seleccionada. Es decir, las reglas que definen la búsqueda dependen enormemente del problema que haya que resolver, el tipo de datos a analizar (numéricos, categóricos, etc.), las características presentes en todos ellos, etc. Así, en función del procedimiento utilizado se distinguen 5 categorías principales:

- **Por particiones**: Las N instancias se agrupan en un número k de particiones (definido por el usuario) en función de la métrica utilizada. Una partición es fuerte si cada instancia puede pertenecer a un solo conjunto (K-Means [112]) o se denomina difusa (*fuzzy*) si una instancia puede pertenecer a varios conjuntos con un grado de pertenencia determinado en cada uno de ellos [113].
- **Métodos jerárquicos** [114]: Organiza los datos en grupos formando un árbol binario (dendrograma). No es necesario especificar el valor de k . A su vez, puede ser divisivo, si se parte de todo el conjunto de datos y se va separando en dos tras cada iteración; aglomerativo, el proceso contrario al divisivo.
- **Métodos basados en densidad** [115]: El *cluster* crece de forma continua hasta que la densidad de elementos vecinos supera un determinado umbral. Son útiles cuando los *clusters* tienen formas irregulares, están entrelazados o hay ruido/*outliers*. Sin embargo, por los criterios de agrupamiento que utiliza, no son eficientes en series temporales.
- **Grid-based clustering** [116]: El espacio objeto es cuantizado en un número finito de celdas donde se realizan las operaciones de agrupamiento.
- **Model-based clustering**: Se proporciona un modelo para cada cluster. Cada instancia se asigna a aquel cluster a cuyo modelo se ajuste mejor.

Del mismo modo, en función de la regla utilizada, los resultados del algoritmo pueden provenir de métricas y reglas basadas en distancia, similitud o cualquier otro tipo de parámetro estadístico que el usuario crea conveniente para extraer las características necesarias del conjunto de datos (varianza, densidad espectral, etc.). La tabla 1 muestra algunas de las métricas más comunes (extraído de [117]).

En el área de neurociencia, el *clustering* puede aplicarse para la parcelación del cerebro en áreas anatómicas, donde se buscan patrones espaciales uniformes [118], [119], o para exploración y pre-procesamiento de los datos, ofreciendo un método data-driven alternativo a otros como ICA Cuadro 0-1. Métricas de clustering.o PCA [120], [121].

Distance Measure	Equation	Time complexity	Advantages	Disadvantages	Applications
Euclidean Distance	$d_{\text{euc}} = \left[\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2 \right]^{\frac{1}{2}}$	O(n)	Very common, easy to compute and works well with datasets with compact or isolated clusters [27,31].	Sensitive to outliers [27,31].	K-means algorithm, Fuzzy c-means algorithm [38].
Average Distance	$d_{\text{ave}} = \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2 \right)^{\frac{1}{2}}$	O(n)	Better than Euclidean distance [35] at handling outliers.	Variables contribute independently to the measure of distance. Redundant values could dominate the similarity between data points [37].	K-means algorithm
Weighted Euclidean	$d_{\text{w-euc}} = \left(\sum_{i=1}^n w_i (x_i - y_i)^2 \right)^{\frac{1}{2}}$	O(n)	The weight matrix allows to increase the effect of more important data points than less important one [37].	Same as Average Distance.	Fuzzy c-means algorithm [38]
Chord	$d_{\text{chord}} = \left(2 - 2 \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i}{\ x\ _2 \ y\ _2} \right)^{\frac{1}{2}}$	O(3n)	Can work with un-normalized data [27].	It is not invariant to linear transformation [33].	Ecological resemblance detection [35].
Mahalanobis	$d_{\text{mah}} = \sqrt{(x - y) S^{-1} (x - y)^T}$	O(3n)	Mahalanobis is a data-driven measure that can ease the distance distortion caused by a linear combination of attributes [35].	It can be expensive in terms of computation [33].	Hyperellipsoidal clustering algorithm [30].
Cosine Measure	$\text{Cosine}(x, y) = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i}{\ x\ _2 \ y\ _2}$	O(3n)	Independent of vector length and invariant to rotation [33].	It is not invariant to linear transformation [33].	Mostly used in document similarity applications [28,33].
Manhattan	$d_{\text{man}} = \sum_{i=1}^n x_i - y_i $	O(n)	Is common and like other Minkowski-driven distances it works well with datasets with compact or isolated clusters [27].	Sensitive to the outliers [27,31].	K-means algorithm
Mean Character Difference	$d_{\text{MCD}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i - y_i $	O(n)	*Results in accurate outcomes using the K-medoids algorithm.	*Low accuracy for high-dimensional datasets using K-means.	Partitioning and hierarchical clustering algorithms.
Index of Association	$d_{\text{IOA}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left \frac{x_i}{\sum_{j=1}^n x_j} - \frac{y_i}{\sum_{j=1}^n y_j} \right $	O(3n)	-	*Low accuracy using K-means and K-medoids algorithms.	Partitioning and hierarchical clustering algorithms.
Canberra Metric	$d_{\text{canb}} = \sum_{i=1}^n \frac{ x_i - y_i }{ x_i + y_i }$	O(n)	*Results in accurate outcomes for high-dimensional datasets using the K-medoids algorithm.	-	Partitioning and hierarchical clustering algorithms.
Czekanowski Coefficient	$d_{\text{czekan}} = 1 - \frac{2 \sum_{i=1}^n \min(x_i, y_i)}{\sum_{i=1}^n (x_i + y_i)}$	O(2n)	*Results in accurate outcomes for medium-dimensional datasets using the K-means algorithm.	-	Partitioning and hierarchical clustering algorithms.
Coefficient of Divergence	$d_{\text{div}} = \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i - y_i}{x_i + y_i} \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}}$	O(n)	*Results in accurate outcomes using the K-means algorithm.	-	Partitioning and hierarchical clustering algorithms.

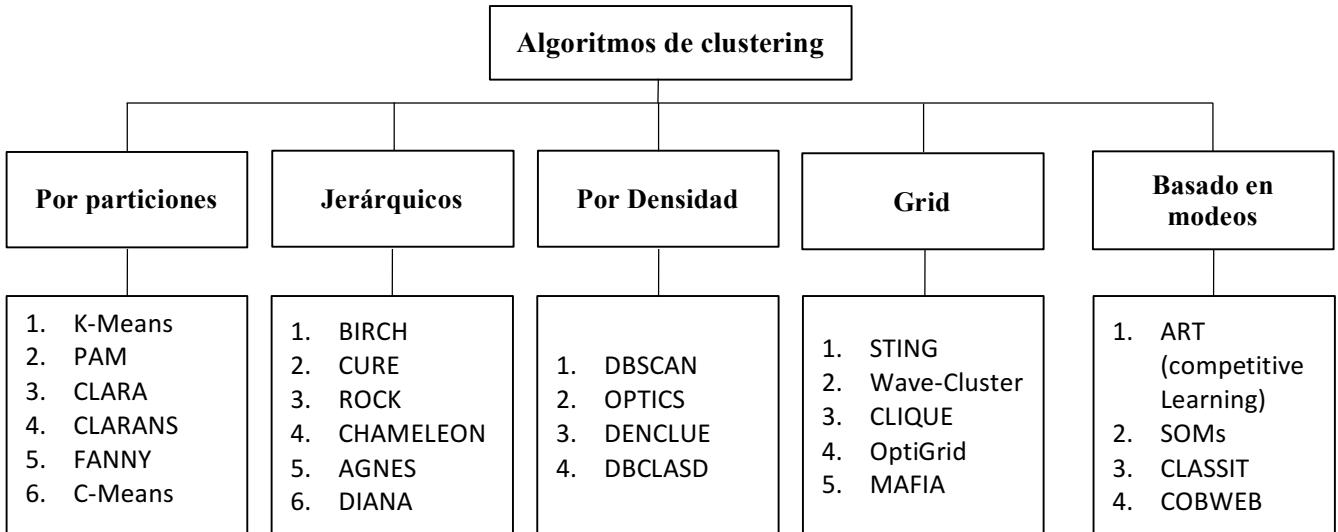
Tabla 1. Métricas de clustering

Algoritmos conocidos que han sido reportados con relativo éxito son el K-means [122] y el C-means [123]. La asignación de cada voxel a estos grupos se genera en función de métricas como la distancia (en cualquiera de sus formas) al centroide de dicho cluster [68], [124]. El algoritmo itera este proceso para actualizar las pertenencias y los centroides de los clusters (o nuevos clusters) hasta que se alcanza la convergencia.

Sin embargo, el mayor interés se centra en el estudio de la FC para agrupar aquellas regiones o voxels que presentan los mismos patrones de actividad. En este entorno no solo se debe hacer frente a los problemas inherentes al estudio de fMRI [125], como la baja SNR y la alta dimensionalidad de los datos, sino también a las consideraciones especiales que conlleva realizar clustering sobre series temporales [126], [127]:

- Las típicas medidas basadas en distancias punto a punto no son efectivas porque no capturan la forma de las curvas ni las tendencias globales. Además, son tremadamente sensibles a las variaciones de amplitud, algo que a priori no debería aportar significado.

- También son sensibles a desfases temporales entre las series. En estos casos, puede realizarse un alineamiento temporal dinámico (DTW) [128].
- Puede existir mucha información redundante. En ese caso son recomendables los métodos de selección de características.
- Cuando los conjuntos son no convexos, de distinta densidad o tamaño, los algoritmos comunes como el *k-means* no son eficientes. Para estos casos, lo recomendable es utilizar métodos ad-hoc.



A pesar de que el *k-means* tiene una rápida convergencia y es un método de bajo coste computacional, utilizar métricas basadas en distancia con series temporales está comprobado que no son eficientes ni precisos. Por ejemplo, suponga los siguientes casos:

- a) Una serie $f_1(x)$, una serie $f_2(x) = -f_1(x)$ y una tercera serie $f_3(x) = \mathbf{0}$. Con un método basado en distancia euclíadiana, $d(f_1(x), f_2(x)) \gg 2 * d(f_1(x), f_3(x))$, lo que significa que una serie es más parecida a una señal nula que a la misma serie desplazada a la zona negativa del eje y.
- b) Por otro lado, dos parejas de series temporales completamente distintas pueden producir el mismo resultado.

Si bien existen métricas más fiables también basadas en distancias para variables multidimensionales, como la de Mahalanobis (que tiene en cuenta la correlación entre las series), cuando se utiliza el *k-means* en FC suele hacerse con otro tipo de reglas, como el *clustering* espectral. Este tipo de técnica multivariante permite reducir la dimensionalidad de los datos descomponiendo a partir de los autovalores de la matriz de afinidad (similitud entre puntos) construida [129].

Sin embargo, al basarse en un estudio principalmente morfológico, las métricas más eficaces están basadas en similitud, como la correlación [130], [131]. En ellos, se genera una matriz de conectividad de $[NxN]$, donde N es el número de voxels, y se lleva a cabo alguna estrategia de agrupación como la propuesta en [132], donde el número k de clusters se calcula de forma automática dado un nivel de significancia dado.

Aún así, el uso de estas métricas con otro tipo de algoritmos reporta mejores resultados. Por ejemplo, los jerárquicos ofrecen mayor información sobre los *clusters* a través de los dendrogramas que generan (además, no es necesario especificar k).

La mayoría de estos métodos son excluyentes (*hard*), es decir, una instancia solo puede ser asignada a un *cluster*. En un entorno de interacciones complejas como el de los datos cerebrales, lo más probable es que esto no se cumpla y un *voxel* pertenezca a más de una red funcional. Existen algoritmos estocásticos [133] y difusos (*fuzzy*) donde a cada instancia se le asigna una probabilidad de pertenencia a cada *cluster* basado en la métrica utilizada, siendo la más común la correlación de Pearson [134], [135]. Son estos los que mejores resultados reportan actualmente en estudios de fMRI.

Por último, pueden encontrarse aproximaciones donde el agrupamiento está basado en criterios estadísticos. En ellos, se extraen una serie de características como la periodicidad, curtosis, *skewness*, distribución, desviación estándar y varianza, etc. La ventaja de estos métodos es la flexibilidad que supone poder introducir toda esta información en distintos tipos de clasificadores (SOM, k-means, Neural Networks, etc.) y comparar la eficiencia de cada uno [136], [137]. Aunque los métodos de *clustering* se han mostrado como un método alternativo eficiente al SBCA, son muy sensibles a artefactos que puedan aparecer en la señal BOLD como el movimiento de cabeza [138], por lo que requieren etapas de pre-procesamiento muy precisas.

Sin embargo, la mayoría de estos métodos no revelan gran información espacio-temporal sobre la generación de los procesos. El método de *clustering* dinámico propuesto por Deng et al. [139] **para el análisis de datos metereológicos es un ejemplo de cómo combinar ambos tipos de información**, donde los datos **se agrupan** si comparten una cierta proximidad espacial y sus dinámicas están auto-correladas.

En definitiva, aunque el *clustering* ha demostrado ser una herramienta flexible para el análisis de fMRI, todavía siguen existiendo algunos problemas. La mayoría de los algoritmos realizan asunciones sobre la forma y el tamaño del cluster, lo que desvía el proceso a generar topologías que no son las reales. Por otro lado, las técnicas de optimización aplicadas sobre los algoritmos como los procesos de inicialización condicionan los resultados, pudiendo caer en mínimos locales o resultados inestables. Repetir los experimentos sobre tal magnitud de datos para validarlos parece una solución poco atractiva. Por último, existe una gran variabilidad y dependencia frente al ruido y los *outliers*, un elemento común en datos de fMRI.

En cuanto a las métricas utilizadas, deben ser capaces de identificar la similitud entre patrones espacio-temporales en señales ruidosas. Las métricas que mejor resultado proporcionan son morfológicas, como las correlaciones, dejando a un lado las clásicas basadas en distancias. Aún así, una de las alternativas más coherentes sigue siendo realizar un diseño ad-hoc para cada experimento.

En resumen, el *clustering* es un método cada vez más utilizado en fMRI. Sin embargo, los métodos más comunes no son efectivos o adecuados para capturar la información espacio-temporal de un conjunto de datos tan grande y ruidoso. En este trabajo se utilizarán conceptos explicados en este apartado para proponer un método de *clustering* difuso basado en reglas de similitud como la correlación, donde se incluirá información topológica al *clustering* dinámico de series temporales.

- **IA3.- Redes Neuronales Artificiales (ANNs)**

En sistemas nerviosos biológicos, las neuronas transmiten la información entre ellas mediante ráfagas de *spikes* (descargas de potenciales de acción) con una frecuencia y una amplitud determinada [140]. Toda esa información suele estar codificada en dos maneras: en frecuencias de *spikes* (*rate-encoding*) y en los instantes de disparo (*temporal-encoding*). Las redes neuronales artificiales (ANNs) clásicas trabajaban sobre un modelo basado en frecuencia (*rate-based*). Si bien las ANNs están inspiradas en la anatomía y funcionalidad del cerebro animal, para aumentar la plausibilidad biológica ha sido necesario mejorar, adaptar y desarrollar nuevos modelos, como las *Spiking Neurons* (SNs) y *Spiking Neural Networks* (SNNs) [141], [142]. Se considera que el cambio de modelo es lo suficientemente grande como para ser nombradas la 3^a generación de redes neuronales artificiales (tras la 2^o generación, las CNNs y RNNs, que dieron paso a lo que se conoce como Deep Learning). En ellas, la información es codificada y procesada sobre los instantes precisos de disparo de las neuronas. Este tipo de codificación ofrece más información que modelos anteriores; de hecho, el *rate-encoding* puede interpretarse como un caso especial de *time-encoding*, ya que si los momentos exactos de disparo son conocidos, el ratio promedio de disparo se puede obtener fácilmente (bajo la asunción de que los *spikes* suceden acordes a una distribución de Poisson). Más ventajas de la codificación temporales sobre las rate-based pueden encontrarse en el artículo creado por Gerstner y Sjöström en [L10]. El estado actual del arte ha demostrado que para multitud de paradigmas cognitivos, las SNNs son más potentes que las ANNs clásicas con modelos sigmoidales de neuronas [143].

Debido a que los *spikes* son datos discretos, existen complicaciones a la hora de modelar funciones de activación continuas y diferenciables en SNNs. Entre las propuestas existentes se pueden encontrar modelos supervisados, como SpikeProp [144], que implementan algoritmos basados en descenso del gradiente. Otros como QuickProp, Resilient Propagation o Lavenberg-Marquardt han sido propuestos con éxito en tareas de clasificación [145]–[147]. El mayor problema de todos ellos es que este tipo de redes solo permiten un *spike* por neurona. Una extensión de estos modelos fue la propuesta por Xu et al [148] o ReSuMe [149], donde se implementa un algoritmo basado en el descenso del gradiente apto para SNN *multi-spike*, dando lugar a lo que se conoce como *spike sequence learning*. No obstante, se ha necesitado más trabajo posterior para adecuar este modelo a un aprendizaje online (ajustar los pesos de la capa cada vez que la neurona dispare, en lugar de esperar a todo el proceso) [148].

De forma paralela, para facilitar el aprendizaje en las ANNs, se ha demostrado que la combinación de diferentes modelos biológicos cerebrales reales (modelo neuronal, modelo de sinapsis, reglas de aprendizaje, etc.) consiguen mejores resultados [150]. Concretamente, en el entorno de SNNs, los modelos neuronales más utilizados son los de Izhikevich (LIF) [151] y aprendizaje basados en Rank Order u otras reglas Hebbianas sobre modificación sináptica (STDP, SDSP, BCM) [152], [153]; es complicado conseguir que estas mismas reglas funcionen de manera satisfactoria en redes más clásicas como RNNs [154]. En resumen, su capacidad para captar con rapidez (en poso *spikes*) distintos patrones espacio-temporales [155] ha hecho que los últimos años aparezcan con éxito aplicaciones en distintos tipos de tareas cognitivas como clasificación de imágenes, *working memory*, navegación de robots, aprendizajes motores, etc. [156]–[158].

➤ IA3.2.- ANNs y SNNs en neurociencia

Esta aproximación *bottom-up* implica que muchas características neuronales deben ser definidas: membranas de las neuronas, canales iónicos, reglas para LTP y LTD, reglas de aprendizaje como las Hebbianas o de plasticidad sináptica (STDS y STDP), etc. Como se comentaba anteriormente, la integración y combinación de estos parámetros conlleva un modelo mucho más costoso y complejo, aunque más real y con mejores resultados. Como siempre, todo dependerá del problema al que se deba hacer frente. Así, existen grandes proyectos de neurociencia computacional a nivel internacional que intentan descubrir y conocer nuevas funcionalidades del cerebro siguiendo estas aproximaciones, empezando en la detallada descripción por Izhikevic [159] que dio paso al Human Brain Project [160] y otros como Synapse de DARPA [161], Spaun de Canadá [156] o BRAIN Initiative de EEUU [162]. En todos ellos, el nivel de descripción neuronal es alto y los requisitos computacionales más aún. De hecho, por necesidad tecnológica, han surgido multitud de subproyectos tanto para abastecerles, como nuevos entornos (NEST [163], Neuron [164] o Virtual Brain [165], [166]), lenguajes ad-hoc como PyNN [167], así como nuevo hardware (neuromórfico) como Spinnaker [168].

La otra aproximación posible, es llevar a cabo una simplificación de estos modelos bio-inspirados de forma que se consiga un compromiso abordable entre computación, el realismo biológico y los resultados, en este caso, de análisis dinámico de datos cerebrales. Si bien algunas técnicas de inteligencia artificial clásicas comienzan a ser utilizadas en algunos procesos como segmentación de imagen médica [169], [170], las ANNs y este tipo de aproximaciones no supervisadas, aunque resulte paradójico, aún no están muy extendidas en los análisis de datos funcionales cerebrales (EEG, MEG, fMRI, etc.). La complejidad inherente en ambos campos por separado y la multitud de pasos que envuelve un estudio de fMRI pueden desembocar en procesos o resultados no comprensibles (*ghosts*, como los denominan en [171]). Buenas *reviews* sobre el estado del arte actual son [172]–[174]. No obstante, por los mismos motivos de complejidad, la atención atraída cada vez es mayor y ya se pueden encontrar algunas herramientas de código abierto para incorporar su uso en estudios, como las librerías Nilearn [L11] o PyMVPA [175] de Python, FIX de FSL [80], los contenedores de Neurodoker [L5] y otras opciones que ofrece la comunidad Open Neuroscience [L12].

En concreto, es preciso resaltar uno de los trabajos recientes que inspiró nuestra prueba de concepto: **NeuCube** [176]. NeuCube es un *framework* de clasificación de datos funcionales (y no solo) cerebrales basado en SNNs. En general, el proceso comprende los siguientes pasos:

1. Se seleccionan de los datos una serie de *features* (canales de EEG, por ejemplo) de interés, que serán las neuronas de entrada en la red. Cada *feature* debe llevar asociada una etiqueta que indique su clase para el entrenamiento de la red. También se selecciona el tamaño de las divisiones de los datos en entrenamiento/validación.
2. Se elige el método de codificación de los datos de entrada. Se hablará de ellos más adelante.
3. Se definen e inicializan los parámetros de la red.
 - Debe indicarse el tamaño de la red (nº de neuronas), así como las coordenadas exactas de cada *feature*.
 - Conexiones: se especifica un radio d (*Small World Radius*). Todas las neuronas dentro de ese radio son conectadas.
 - Modelo neurona: generalmente, un modelo *Leaky-Integrate-and-Fire* (LIF) [151], donde se define el umbral de activación (*Firing Threshold*), el tiempo refractario (*Refractory time*), el factor de aprendizaje (*STDP Rate*), el factor de decaimiento del potencial de membrana (*Potential Leak Rate*) y un factor que

indica la longitud máxima que puede haber entre dos neuronas conectadas (LDC, Long Distance Connectivity).

Los pesos son inicializados a partir de la regla Rank Order Learning (RO) [177]. Esta es una regla de inspiración biológica donde se prima la importancia del primer *spike* en llegar a una neurona. De este modo, las neuronas que intercambien el primer *spike* se inicializan a un valor mayor que con el resto de conexiones.

4. Se lleva a cabo un proceso de aprendizaje no supervisado a través de la regla STDP. De este modo, las neuronas conectadas a la neurona de entrada (feature) empezarán a acumular potencial y disparar *spikes* a las neuronas próximas (en todas las direcciones).
5. Tras acabar el entrenamiento, se realiza una clasificación a partir de los pesos resultante entre las conexiones y las etiquetas de los datos de entrada, lo que formarían distintos grupos funcionales.

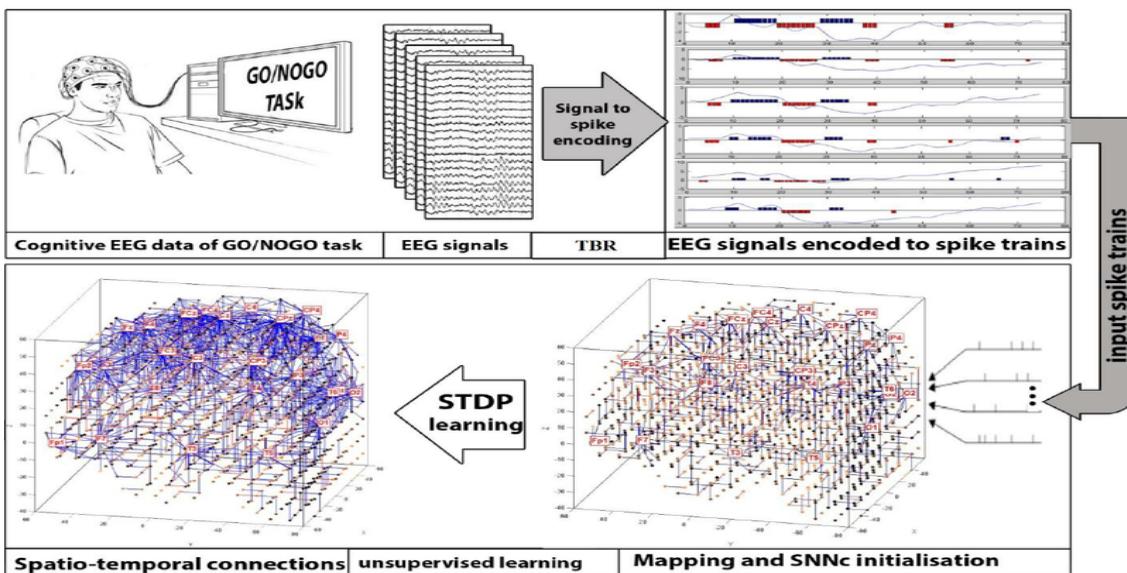


Fig. 17. Esquema del entorno Neucube. Los datos cerebrales son adquiridos, procesados y codificados en spikes. Tras ello, se seleccionan las features que se introducirán en la red (Neucube). Tras ello, se lleva a cabo un aprendizaje no supervisado que permitirá clasificar distintos nodos de la red funcional.

Este modelo, el único basado en SNN evolutivas [178], asegura poder captar los patrones espacio-temporales de actividad cerebral de datos como EEG [179], fMRI [177] y DTI [180].

Para terminar con el estado del arte, a continuación se realizará una introducción a la regla de aprendizaje STDP, utilizada en SNNs.

➤ IA3.3.- STDP

Continuando con una serie de estudios in vitro llevados a cabo por M. M. Taylor en 1973 [181], el modelo propuesto por Gerstner [182], [183] fue finalmente observado experimentalmente por Markram en 1997 [184]: la coincidencia temporal de disparos entre neuronas presinápticas y postsinápticas vecinas modificaba directamente la sinapsis entre ellas [185]. De hecho, se encontró una clara dependencia de la modificación de estas sinapsis con el momento exacto en el que ocurrían las descargas. Dicho proceso biológico se denominó como *plasticidad con dependencia temporal de las descargas* (STDP). Pronto se postuló este fenómeno como una extensión al dominio temporal de las reglas asociativas Hebbianas de plasticidad neuronal (Hebb: “*when an axón of cell A is near enough to excite a cell B and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A’s efficiency, as one of the cells firing B, is increased*” [186].

Básicamente, la eficiencia sináptica $w(i,j)$ entre 2 neuronas vecinas es ajustada de forma continua basándose en los tiempos relativos de disparo (potenciales de acción) entre la neurona pre-sináptica i y la post-sináptica j .

$$\Delta w(i,j) = \sum_{f=1}^N \sum_{n=1}^N W(t_i^n - t_j^f)$$

Distintos modelos computacionales sobre STDP han sido propuestos a partir de experimentos biológicos sobre neuronas reales: [153]. Los que han mostrado ser más eficientes en ANNs [150], entre otras cosas, porque permiten un aprendizaje online, son:

6. Pair-based model:

$$\Delta w(i,j) = \begin{cases} A(w)_+ * \exp\left(\frac{-\Delta t}{\tau_+}\right) & \text{si } \Delta t > 0 \\ A(w)_- * \exp\left(\frac{-\Delta t}{\tau_-}\right) & \text{si } \Delta t < 0 \end{cases}$$

7. Triplet rule model:

$$\Delta w(i,j) = A(w)_+ * \exp\left(\frac{-(\Delta t - t_m)^2}{\tau_+}\right) - A(w)_- * \exp\left(\frac{-(\Delta t - t_m)^2}{\tau_-}\right)$$

con $A(w)_+ = \lambda_+ \left(1 - \frac{w(i,j)}{w_{\max(i,j)}}\right)^p$ y $A(w)_- = \lambda_- \left(\frac{w(i,j)}{w_{\max(i,j)}}\right)^p$ para ambos modelos, donde λ_\mp, τ_\mp son constantes definidas experimentalmente, p es una constante positiva que influye sobre la rapidez de convergencia de la curva y Δt es la diferencia de tiempos entre *spikes*. Aunque se han propuesto distintas ventanas de tiempo Δt [187] y también depende de la zona cerebral, la mayoría rondan el orden de las decenas de milisegundos entre un *spike* y otro (ya sea para reforzar o debilitar la sinapsis).

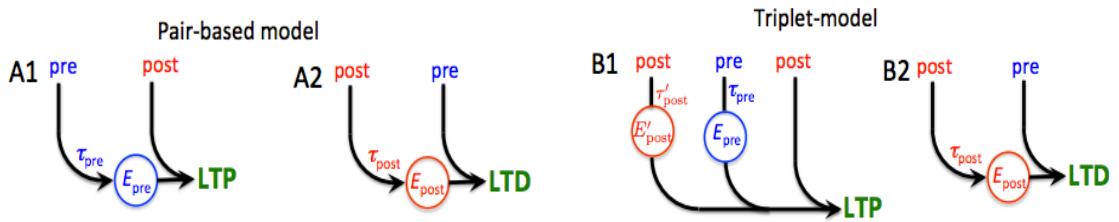


Fig. 15. Spike-Timing Dependent Plasticity (esquema). Cada spike pre-sináptico que precede a uno post-sináptico incrementa la conexión mediante LTPs. En caso contrario, el potencial sería de depresión (LTD). Imagen obtenida de [188]

Es decir, si el *spike* de entrada de la neurona post-sináptica j (o lo que es lo mismo, el que le llega de la neurona pre-sináptica i) tiende a ocurrir antes que el *spike* de salida, la eficiencia sináptica entre las neuronas $w(i,j)$ aumentará; si el orden de *spikes* es el opuesto, la eficiencia sináptica disminuirá. Así, el tiempo relativo entre *spikes*, en el orden de decenas milisegundos, puede modificar tanto la dirección como la magnitud del cambio pástico. Este mecanismo explica en gran parte los fenómenos de LTP (cuando los spikes pre-sinápticos llegan algunos milisegundos antes de que los post-sinápticos sean disparados) y LTD (en caso contrario) en las sinapsis neuronales [189].

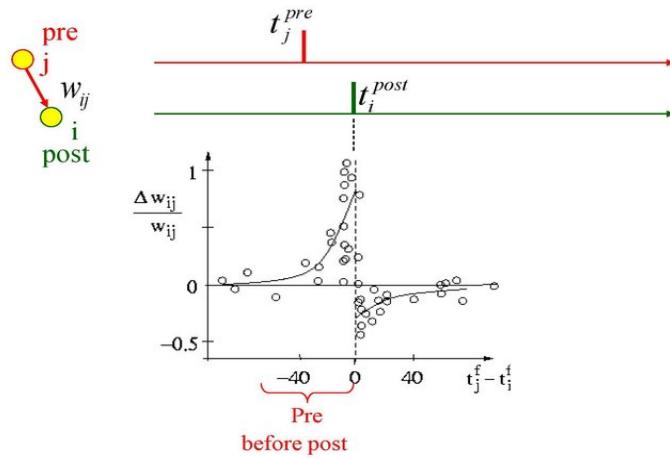


Fig. 18 . . . Kernel STDP. Si el incremento de tiempo $\Delta t = t_i - t_j > 0$, el incremento de pesos es positivo; en caso contrario, se produce LTD y el incremento de pesos es negativo. Dichos incrementos son directamente proporcionales a Δt , aunque con distinto factor exponencial.

Son varios procesos los que influyen el incremento/decremento de los pesos en las sinapsis entre neuronas: los posibles *spikes* debidos a ruido [190], la localización de las dendritas [191] o neuromoduladores que regulan parámetros del aprendizaje STDP como el umbral [192]. En ocasiones también se interpreta como una regla no completa de aprendizaje y se asocia su función junto a otras formas de aprendizaje, como por recompensas [192], [193]. Sea como sea, debe tenerse en cuenta que es un mecanismo de interacción entre neuronas observado nivel celular. De hecho, la mayoría de los estudios se han realizado sobre neuronas individuales o pequeños grupos. Cuando los estudios se han extendido a grandes grupos de neuronas o a escala de redes, se ha encontrado mayor relevancia en el tiempo y duración entre ráfagas de *spikes* de grupos funcionales que en los instantes precisos de disparo de cada neurona individual, alargando la ventana de tiempo de influencia hasta 1-2 segundos [194]. Estos estudios revelan que, aunque es indudable la necesidad de reglas supplementarias a STDP para explicar el funcionamiento del

aprendizaje a nivel biológico, sí que existe una clara influencia del mecanismo STDP entre los niveles celulares y las “sinapsis” entre nodos de redes funcionales (NTDP) [195].

En resumen, las SNN consiguen un modelo bio-inspirado más próximo al funcionamiento real del cerebro. Algunas ventajas respecto a las ANNs anteriores son su capacidad para realizar actualizaciones online de los pesos, nuevas formas de almacenamiento de la información (memoria) en las neuronas y la posibilidad de crear nuevas topologías y mecanismos de aprendizaje para el análisis y la simulación de datos cerebrales, como el planteamiento de la plataforma Neucube.

Una de estas nuevas reglas de aprendizaje sináptico es STDP, una extensión de las reglas hebbianas, bio-inspirada, asimétrica, que incluye información temporal y causal (dentro de una ventana de tiempo) del proceso. Además de la componente temporal, el modelo también incluye la posibilidad de debilitar las sinapsis (Hebb no proponía ningún mecanismo para ello [186]).

En siguientes apartados se explicará cómo ambos modelos han sido utilizados en este trabajo para el análisis funcional de fMRI.

- **IA4.- Otras aproximaciones: MVPA, HMM y ALFF**

- **IA4.1- El análisis de patrones multi-voxel (MVPA)** es un método multivariante utilizado como clasificador en *task-design* que, a diferencia de los anteriores como GLM, no necesita un modelo paramétrico previo, ni HRF ni suavizado espacial, aunque el aprendizaje que se lleva a cabo es supervisado [196]. De manera general, se entrena un clasificador para distinguir distintas condiciones o estímulos, asignando la información que aparece codificada en los patrones de actividad de cada voxel a una de las condiciones. Tras esto, se pone a prueba el modelo con datos no entrenados y procedimientos de validación-cruzada (*cross-validation*). No obstante, detectar distintos patrones no equivale a entender qué significan. Asimismo, debe conocerse a priori sobre qué zona se quiere realizar el estudio (no es un método que se utilice a modo *whole-brain*). Suele utilizarse en combinación con SVM para la clasificación de los patrones [197].
- **IA4.2- Los modelos ocultos de Markov (HMM)** son capaces de realizar un estudio funcional dinámico de las redes tanto en *task* como en *resting* [198], [199], aunque es necesario el conocimiento previo de las *features* que se introducen en el modelo. A diferencia de las redes neuronales, admiten vectores de distintos tamaños y son robustas ante *missing values* [200]. Es capaz de aprender y predecir distintas secuencias temporales con gran precisión, pudiendo inferir procesos causales. El principal problema es que son costosos computacionalmente, por lo que su análisis se aplica sobre un número reducido de ROIs [71].
- **IA4.3-** Por otro lado, diversos estudios han reportado dependencias en frecuencia en la conectividad funcional [201], [202]. Por ello, una aproximación cada vez más extendida es realizar también **análisis en fase-frecuencia** [203], donde existe la capacidad de capturar otros tipos de sincronía, como las asociadas a las distintas frecuencias de oscilaciones o a las diferencias de fases entre series temporales. Otro análisis común en el estado del arte de patologías neurológicas como migrañas [204] o ADHD [205] es el estudio de las amplitudes de las fluctuaciones de baja frecuencia (**ALFF**) características

de cada una de ellas. ALFF se define como la energía total en el rango de frecuencia [0.01-0.1] Hz, lo que ofrece información sobre la fuerza de las oscilaciones de baja frecuencia (LFO). Para cada tipo de enfermedad se utiliza la energía del rango de interés dividida por la energía de todo el rango detectable, lo que se conoce como fractional-ALFF (**fALFF**) [206].

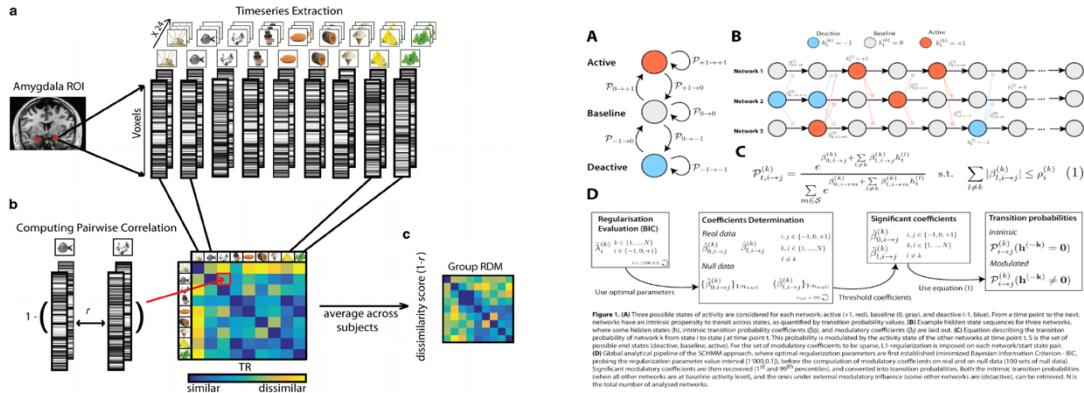


Fig. 19. A la izquierda, un ejemplo del proceso en MVPA, donde se buscan los patrones asociados a cada estímulo entre los diferentes voxels de las regiones de interés. A la derecha, una aproximación con HMM, donde se estudia la transición dinámica entre 3 posibles estados (activo, basal e inactivo).

Aunque se han empezado a encontrar relaciones entre algunas de estas métricas [207], los métodos de este último apartado son un campo novedoso aún por explorar.

En resumen, en este capítulo se han mostrado los métodos de análisis más aceptados y utilizados en la comunidad de neuroimagen. Podrían distinguirse dos posibles enfoques: análisis de activación y de conectividad.

En los últimos años, los descubrimientos sobre variaciones temporales de las conexiones funcionales por un lado y, el desarrollo de la capacidad computacional por otro lado, hace que nuevas metodologías multivariantes y no supervisadas cercanas a la IA empiecen a sustituir y suplir las, cada vez más evidentes, carencias de los métodos tradicionales.

Entre ellos, resulta de interés para este trabajo el uso de Redes Neuronales Pulsantes (SNN) junto con el apoyo de métodos de clustering y teoría de grafos para la propuesta de un nuevo entorno de análisis funcional de datos cerebrales multimodales. El diseño cubriría tanto el estudio de activaciones significantes como el de las conexiones funcionales.

Capítulo 3. PROCESO METODOLÓGICO

Pocos de los métodos vistos en el estado del arte son los que consiguen cumplir con los objetivos de este trabajo. Por ejemplo, los HMM o MVPA ofrecen buenos resultados ante series temporales pero son muy costosos computacionalmente, por lo que solamente pueden aplicarse ante pocas series temporales en zonas concretas.

Los grafos son una herramienta matemática útil de representar la información, pero están más orientados al análisis de resultados que a extraerlos. Sería realmente complicado conjugar los más de 100.000 voxels con sus respectivas series temporales en un análisis de grafos.

Sin embargo, la similitud biológica de las SNNs parecen ofrecer un entorno flexible, similar al funcionamiento real del cerebro y con una gran capacidad de extracción de modelos espacio-temporales. Una comparación entre los modelos clásicos de ANNs y las SNNs puede resumirse en la tabla 2.

ANNs	SNNs
Topología por capas	Topología libre
Streams continuos con función de activación diferenciable	Discretos (spikes). La información se comprime en “paquetes” y patrones de información. Menor consumo y computación
Aprendizaje por minimización de gradiente del error.	Aprendizaje basado en reglas hebbianas
Actualización de pesos tras llegar a la salida y sincronizada por capas	Actualización de pesos continua e independiente
Información incrementada en cada capas (output global)	Cada neurona es un objeto propio de información (output local)
Step-forward (con realimentación)	Bidireccional
Rate-coding (sumatorios)	Time-coding

Tabla 2. Comparativa de prestaciones para el problema del análisis de conectividad funcional (FC) de las redes neuronales artificiales estándar (ANNs) y las redes neuronales pulsantes (SNNs)

¿Qué relevancia tienen estas comparaciones para los objetivos de este trabajo? ¿Cuáles son las ventajas?

- Topología: Cada neurona en una red cerebral real es un objeto de entrada y salida al mismo tiempo. Del mismo modo, si se asemeja un voxel con una neurona, cada una de ellas va a tener asociada una serie temporal contemporánea al resto de neuronas, sin poder definir cuál es de entrada y cuál de salida (en parte, también se busca esa información). Existen modelos de reservoir computing [208] que solo tienen capa de entrada y capa de salida (esta se auto-define con el aprendizaje) y rompen con el esquema general de entrada/capa oculta/salida. Sin embargo, una pequeña modificación sobre las SNNs va a permitir configurar todas las neuronas como entrada/salida simultáneamente.
- Codificación: El sistema nervioso codifica los estímulos en spikes y los transmite a través de impulsos. Así, la información no reside en distintas capas de abstracción secuencial como se modelaban las ANNs; ahora la información es comprimida en spikes, cuya propagación por las miles de neuronas activan y desactivan distintos patrones de activación.
- Aprendizaje: De este modo, la información no solo es almacenada como un sumatorio o la frecuencia de los impulsos (rate-coding), sino que la sucesión y los instantes precisos entre los disparos de cada neurona (time-coding) o la densidad de spikes generan una cantidad superior de patrones espacio-temporales en los que codificar los múltiples procesos neuronales simultáneos que se captan en un análisis de EEG o fMRI.
- Actualización de pesos: Al tener disponible la serie temporal completa (batch) de la actividad cada neurona y al funcionar estas como entrada/salida de forma simultánea, las sinapsis de cada neurona son actualizadas en cada instante, de manera continua e independiente del resto de la red (excepto de aquellas que modifican la neurona directamente).
- Unidad de información: En las ANNs, cada capa de la red era una abstracción diferente de los datos de entrada, de forma incremental. Sin embargo, aquí, al no existir capas y ser cada neurona independiente de las demás, todas forman una unidad de información individual y local (aunque puedan agruparse en patrones comunes). Esta información es almacenada en distintos tipos de memoria: memoria a largo plazo (LTM), simbolizada por la eficiencia final de las sinapsis; memoria a corto plazo (STM), simbolizada por cada una de las variaciones incrementales que forman la evolución sináptica. Estas mismas relaciones pueden darse a nivel de redes. Además, pueden incluirse factores genéticos en los modelos neuronales (relacionado con efecto farmacológicos o enfermedades), si bien eso se dejará como trabajo futuro.
- Direccionalidad: Si bien puede existir cierto tipo de realimentación y lateralidad en las ANNs, la propagación de la información se da de las entradas hacia las capas de salidas. Sin embargo, en el cerebro ocurre en todas las direcciones, de modo que el flujo de información puede suceder de $i \rightarrow j$ y de $j \rightarrow i$. Más aún, en los análisis que se van a realizar la mejor resolución espacial de la que se dispone es la de 1 voxel (cada mm² engloba miles de neuronas); aunque ese voxel englobe un patrón común o promedio de todas esas neuronas, las interacciones con el resto de voxels puede ser simultáneamente de forma bidireccional y asimétrica.

Como se puede observar, las SNNs ofrecen un entorno bastante similar al funcionamiento de un cerebro real, con un conjunto de prestaciones frente a las redes neuronales clásicas que resultan ventajosas para este trabajo. Además, aunque la mayoría de los procesos citados suceden a nivel celular, muchos de ellos pueden ser extrapolados a nivel de redes con ciertas modificaciones.

La figura 18 esquematiza la plataforma multimodal para el análisis funcional dinámico de datos cerebrales.

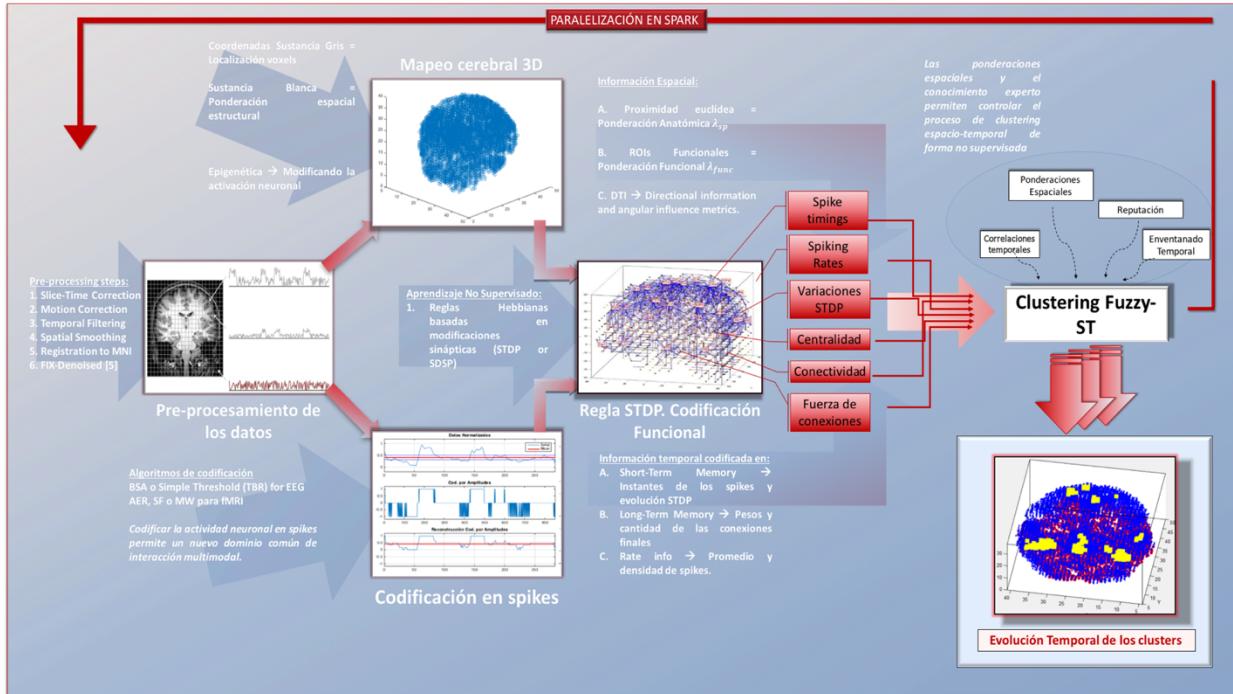


Fig. 20. El procedimiento computacional extrae la información espacio- temporal procesada de la imagen fMRI. Tras ello, la codifica para encontrar patrones funcionales dinámicos que serán clusterizados para formar las redes funcionales.

Por último, cabe resaltar un aspecto importante. En todas las técnicas vistas hasta ahora (exceptuando NeuCube), el análisis se realizaba directamente sobre la señal BOLD. Sin embargo, en la herramienta propuesta, el análisis consta de varios pasos en los que la información es codificada. Esto tiene una misión doble:

- 1) Mejorar la robustez de los datos ante el ruido. La codificación tratará de extraer las características que se consideran más relevantes, filtrando (en cierto modo) lo que se considera ruido. Esto implica una limitación importante: si la codificación no es correcta (elimina más información de la que debe o no es capaz de obtener solo las *features* importantes de la señal), el resto del proceso se verá afectado y los resultados pueden ser incorrectos.
- 2) La codificación en *spikes* supone una transformación de los datos de entrada a un nuevo espacio común para el análisis multimodal que se persigue. Además, gracias a la red neuronal formada, se puede incluir otro tipo de información, como la estructural o la genética.

Así, los siguientes apartados explicarán cada una de las fases mostradas en el esquema de la figura 18.

3.1. CODIFICACIÓN

Como se mencionaba, la **codificación** es considerada el **punto clave** del trabajo. Todos y cada uno de los pasos siguientes dependen totalmente de la información que se extraiga en ella. Para ello, habrá que encontrar la forma de comprimir y codificar las características más relevantes de cada tipo de señal y minimizar la influencia del ruido...y no al revés.

El objetivo aquí es aplicarlos sobre las señales BOLD extraídas de cada voxel de la sustancia gris (donde se localiza la actividad neuronal). No obstante, se han generado una serie de señales sintéticas como *benchmark*, donde será más fácil de controlar, interpretar y validar la codificación. Aunque en todo proceso de minería de datos se requiere un previo proceso de exploración, limpieza y transformación de los datos, en este caso de parten de datos reales ya pre-procesados y validados del Human Connectome Project [209].

Dicho conjunto de datos tiene las siguientes características:

- Cada voxel tiene 1200 puntos temporales con un TR de 0.72s (15 minutos de scan).
- El conjunto tiene 90000 voxels extraídos de la sustancia gris (cortical y sub-cortical).
- Todos los sujetos han sido transformados y alineados en un dominio espacial común.
- Todas las series temporales han sido pre-procesados, filtrados mediante FIX [80] y estandarizados.

De este modo, dicha exploración no es necesaria y se podrá asumir una distribución normal en el conjunto de datos, algo teóricamente necesario para aplicar métodos como las correlaciones de Pearson.

MÉTODOS

Aquí no se trata de realizar una deconvolución de la señal BOLD o hacer una simulación de la respuesta BOLD de varios voxels [210], sino extraer las variaciones asociadas a los eventos neuronales más relevantes para el experimento. Si bien esta aproximación no es nueva (véase técnicas de *binning* o codificación de señales en telecomunicaciones), no ha tenido repercusión en neurociencia aún.

En la plataforma Neucube [177] se proponen algunas codificaciones para señales cerebrales. Las más conocidas y validadas son:

- **Address Event Representation (AER):** Trabaja con la derivada punto a punto de la señal. Asigna un threshold, que corresponde al valor medio de la señal derivada. El criterio para generar un *spike* o no se basa en si $x(t) - x(t-1)$ (cada punto de la derivada) es mayor que el umbral o no. Si es mayor que el umbral, genera un *spike*. Aunque es capaz de diferenciar en ciertos momentos la amplitud de la variación (cuanta mayor amplitud, mayor pendiente → mayor tiempo a “1”), es muy sensible a variaciones ruidosas (véase la Sinc de la figura 28). Además, solo puede identificar cambios, es decir, interpreta cualquier tipo de variación como activación positiva (codificación [0,1]).
- **Step-Forward (SF):** Es una mejora de la codificación AER que trata de mejorar la representación de la intensidad de la señal, es decir, discriminar entre distintas amplitudes y tener un comportamiento más robusto frente al ruido. Para una señal dada $s(t)$, se define un umbral base $b(t)$, tal que:

$S(t) > B(t-1) + \text{thr} \rightarrow \text{spike}(t) = 1 \quad \&\& \quad B(t) = B(t-1) + \text{thr}$
 $S(t) < B(t-1) - \text{thr} \rightarrow \text{spike}(t) = -1 \quad \&\& \quad B(t) = B(t-1) - \text{thr}$
 $B(t-1) - \text{thr} < S(t) < B(t-1) + \text{thr} \rightarrow \text{no spike} \quad \&\& \quad B(t) = B(t)$

El intervalo de la codificación pasa a ser entre [-1,1] y mejora levemente la descripción de intensidades (véase la codificación mixta de la figura 28), pero no logra salvar los problemas de AER.

- **Moving-Window (MW):** El umbral se define como el valor medio de la señal en una ventana de tiempo previa. El tamaño de ventana es fijado por igual para todas las señales. Se mejora considerablemente la robustez ante cierto tipo de ruidos (ver codificación de la señal mixta), pero no lo suficiente para señales BOLD (ver codificación de la sinc). La codificación vuelve a ser [0,1] y sufre una tremenda dependencia del tamaño de ventana que se defina.

Todas estas codificaciones trabajan 1:1 (un punto temporal : un *spike*) y por umbrales de amplitud fijados de antemano para todos. Tratándose de señales cerebrales, estas amplitudes pueden ser tremadamente variables, por lo que la codificación no será muy correcta. No se han encontrado trabajos que hayan estudiado a fondo los aspectos de estas codificaciones; por ello, se han realizado diversas comparaciones en el desarrollo de este trabajo. Algunas resultados bastante descriptivos se muestran en las figura 28 y en las figuras del Anexo II.

En este trabajo se han diseñado varios algoritmos de codificación alternativos, de los cuales se muestran los 3 que mejor rendimiento han presentado. En ambas existen algunos propósitos comunes:

- Aumentar el **ratio señal:spikes** a 1:3.
 - **Codificación bipolar.**

De esta forma, se consiguen codificar las variaciones de amplitud o niveles de activación en combinaciones binarias de 3 bits, aumentando enormemente la resolución. Por ejemplo, el nivel más alto de activación será codificado en [1,1,1], el reposo [0,0,0] y la mayor hipo-activación como [-1,-1,-1]. Durante el desarrollo del trabajo se probaron codificaciones binarias de 7 valores con estos trenes de *spikes* ([0,0,1], [0,1,0], ..., [1,1,0], [1,1,1]), pero los resultados conseguidos no fueron notablemente mejores. No obstante, deberían realizarse más estudios sobre cuál es el ratio óptimo de señal:*spike* (1:4, 1:6, etc.)

Aunque debe recordarse las amplitudes no deban utilizarse para comparar las señales de distintos voxels de forma directa, sí que muestran la magnitud de las variaciones dentro de la misma señal BOLD.

No obstante, a la hora de determinar si una variación de amplitud significa una hiper/hipo-activación o simplemente la vuelta al reposo, surge uno de los eternos problemas para los que no existe una respuesta actualmente: definir **qué es reposo en cada señal BOLD**; ¿el nivel más bajo, el momento inicial, la mediana, la media de cada señal, la media de todo el conjunto de señales, ...? Por ejemplo, ¿qué es lo que muestran las subidas y bajadas de la siguiente figura: hipo-activación o hiper-activación?

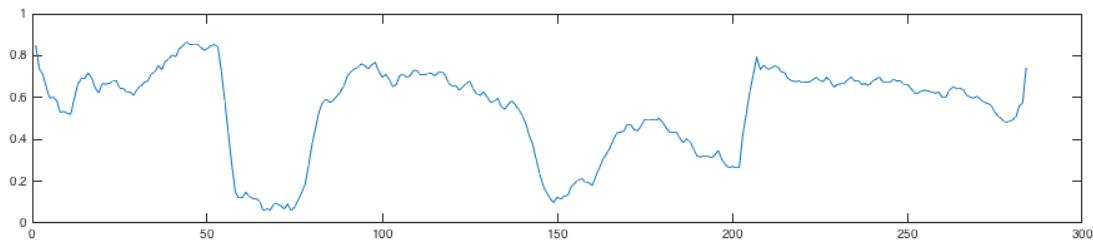


Fig. 21. Ejemplo señal BOLD extraída de experimento fMRI real.

Mientras haya vida, en el cerebro no existe un nivel de reposo como tal. El punto de partida son los parámetros estadísticos descriptivos de tendencia central de una señal (media, mediana, desviación de media/mediana, etc.). A priori se podría pensar que la mediana es más recomendable en este tipo de paradigmas, ya que las activaciones podrían ser interpretadas como *outliers* y hacerlos más reconocibles. No obstante, los cambios hemodinámicos son lentos por lo que, si hay activación, pueden encontrarse “*outliers*” de 30 segundos de duración, lo que forma buena parte de la señal realmente. Este factor se hace mucho más discriminante si se piensa en el paradigma final del que nace este estudio, donde los estímulos ocurren durante largos períodos de tiempo y se desconoce qué tipo de respuesta existe a ellos (véase estudios infarto CNIC en Anexo I). Con todo ello, se ha encontrado que **asignar la media aritmética de cada señal como reposo** es la decisión menos sesgada.

Existen algunos estudios de fMRI donde el diseño por bloques de las tareas permite delimitar perfectamente los períodos de reposo y actividad. Una aproximación sencilla consistía en promediar los niveles medios de las etapas de reposo para definir el reposo, y lo mismo con los períodos de actividad (regresores). No obstante, este paradigma solo es válido para las regiones cerebrales implicadas en la tarea, es decir, no es válido ni para *resting-state* ni para regiones que no estén involucradas en los experimentos con tarea.

Por otro lado, la señal es muy ruidosa y variable, por lo que no va a existir la situación en la que la señal se estabilice en 0 aunque estando en reposo. Del mismo modo, la señal no va a ser continua en los períodos de activación. Por ello, el siguiente paso es definir rangos de reposo y distintos grados de hiper/hipo-activación. Este ha sido uno de los puntos más complejos de la codificación, debido a la cantidad de combinaciones que pueden existir para definirlos y la nula literatura que existe al respecto. Con todo ello, se pueden definir 3 codificaciones diferentes desarrolladas durante este trabajo, que podrían sub-dividirse en 2 grupos:

1. Codificación por amplitud:

La más básica de todas. Inspirada en los métodos anteriores y en cómo los humanos interpretamos realmente las señales: partiendo de una referencia (reposo), se asignan distintos umbrales de amplitud y a partir de ellos se decide cuánto de hiper/hipo-activa está la señal, es decir, se asignan niveles o rangos.

Para seleccionar los rangos, se ha utilizado la desviación estándar y la media aritmética de cada señal, de modo que estos rangos se ajusten de forma individual para cada voxel.

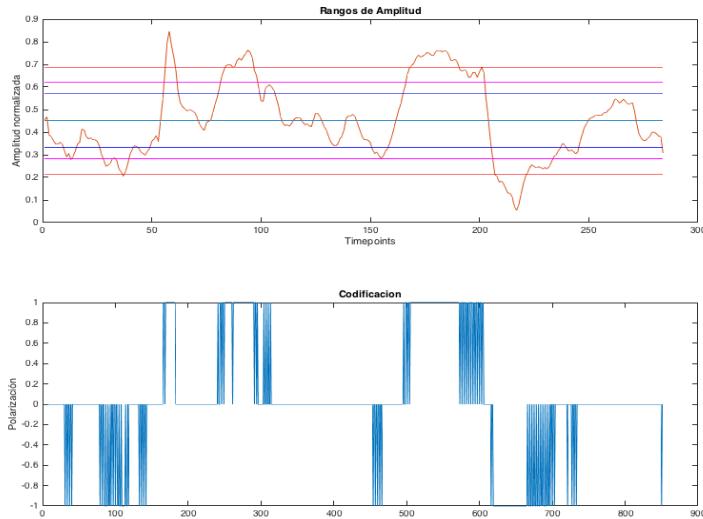


Fig. 22. Rangos auto-asignados para una señal BOLD (superior) y su codificación en spikes a partir de ellos (inferior).

Como se puede observar, en este caso se ha aplicado un filtro de mediana a la señal normalizada y sobre ella se han calculado los umbrales. Las activaciones que interesan están a una frecuencia mucho menor que el ruido que se filtra con este método, por lo que es una alternativa posible para tratar mejorar la codificación. No obstante, la aplicación de esta estrategia dependerá de los procesos de filtrado que la señal haya tenido en la etapa de pre-procesamiento.

2. Codificaciones por pendientes:

Una codificación más sofisticada, que nace de la idea de aplicar parte del conocimiento que se tiene actualmente sobre las respuestas BOLD. En cierto modo, intenta mejorar y extraer más información que la codificación por amplitudes.

Para ello, se ha decidido trabajar con la respuesta HRF, re-sampleada a la frecuencia de adquisición. De la HRF re-sampleada se extrae la pendiente inicial y se estudia la covarianza de ambas señales (por enventanado) punto a punto con cada señal. Esto proporciona la información de cuándo ocurre una subida/bajada relevante (hiper-activación o hipo-activación mayor de $|\rho_{Pearson}| > 0.7$). Además, el signo de dicha correlación (signo de la pendiente) indica si la señal sube o baja. A pesar de ser señales ruidosas, se han encontrado resultados más robustos correlacionando la pendiente de la HRF con la señal normalizada que con la señal normalizada filtrada (filtro de mediana) para evitar ese ruido.

Como se anticipaba, debido al ruido y a las fluctuaciones, se definen distintos intervalos de amplitud sobre la señal; *grosso modo*, se diferencian dos estados diferentes de reposo y otro de activación (positiva o negativa). Como en la codificación por amplitudes, la media y la desviación estándar de cada señal normalizada (sin filtrar) son usadas para asignar los rangos de nivel.

Al trabajar con la señal sin filtrar, es necesario incorporar otro método de control en la codificación: la estabilidad de la señal. El concepto es válido tanto para la zona de reposo como para zonas de activación, aunque el desarrollo es distinto. La descripción de cada estado es:

- **Zona de reposo:** se controla básicamente si la media de la ventana cae dentro de la franja central definida, evitando que se produzcan *spikes* por alguna subida leve o repentina. Sin embargo, puede existir alguna excepción. Por ejemplo, si la señal pasa de la zona de

hiper-activación a hipo-activación (y viceversa) bruscamente, de forma que la media de la ventana coincide en la franja central. No obstante, en ese supuesto caso, la correlación, la desviación estándar y el rango de la señal habrían sido altos, por lo que no se entraría en la comprobación de estabilidad de la señal (si la correlación es alta, la pendiente es alta, por lo que hay un cambio de señal → no es estable).

- Cualquier zona: Cuando una hiper/hipo-activación se mantiene a lo largo del tiempo, indica que la intensidad y la frecuencia del estímulo que lo produce también se mantiene constante. En cambio, si aumenta o disminuye, indica que hay variación en el estímulo. En este caso se utiliza un *flag* que indica cuál ha sido el instante de la última correlación significativa y, por ende, cuándo empieza la señal a estabilizarse en ese mismo nivel. Los parámetros de la señal son constantemente comparados con los que tenía la ventana en ese instante. Por ejemplo, si la diferencia entre las medias de cada ventana es mucho mayor de 0, sin que haya habido correlación significativa ni el rango o la desviación estándar de la señal hayan variado considerablemente, se puede inferir que la señal ha ido aumentando/disminuyendo poco a poco (*trending* de la señal), variando su nivel.

Se recomienda hacer uso de los ejemplos del Anexo II para comprender visualmente con mayor facilidad lo que se acaba de explicar. La ventaja de los parámetros seleccionados es que un aumento repentino en cualquiera de ellos conlleva la variación de otro, lo que permite detectar cambios significantes en la señal de forma segura. Mecanismos de habituación y sensibilización no son tenidos en cuenta en esta primera aproximación por dos motivos: en *task-design* los estímulos son de corta duración y no están definidos los efectos de la habituación a ellos; en *resting-state* no hay estímulo al que el organismo pueda habituarse. Por otro lado, son mecanismos a nivel celular y el enfoque de esta codificación trata con la actividad de poblaciones enteras.

Un punto interesante de esta codificación es el de trabajar con una ventana de tiempo en lugar de punto a punto. En cierto modo, es una transformación de los puntos dentro de una ventana temporal de long=pendiente(HRF) a un solo punto, donde ese punto contiene información sobre parámetros estadísticos de la ventana, como la media, desviación estándar, rango, punto inicial y final, etc. Al extraer información de más puntos se consigue una forma más robusta de combatir la variabilidad de las señales BOLD. De hecho, se ha comprobado como el conjunto de estos parámetros ofrece suficiente información sobre la señal como para decidir cuándo es estable o cuándo y cuánto las señales tienen variaciones significativas. Además, el tamaño de la ventana no es excesivamente grande (unos 8-10 puntos, dependiendo del TR), lo que evita perder demasiada información en los promediados.

3.2. STDP. REGLAS DE APRENDIZAJE. INSPIRACIÓN BIOLÓGICA

Si bien la codificación de las señales se relacionaba con una nueva aproximación para estudiar la activación de cada región a nivel de voxel, el objetivo del este apartado es encontrar una regla de aprendizaje capaz de captar los patrones espacio-temporales que se suceden a lo largo del tiempo, fruto de dicha activación, para aplicarla sobre la red.

La localización parece que puede obtenerse inmediatamente a través de las coordenadas espaciales ofrecidas por la imagen de resonancia magnética, aunque un estudio más profundo de sus propiedades serán discutidas en la siguiente sección. Para incorporar el tiempo como variable de cálculo es imprescindible disponer de algún tipo de mecanismo de “memoria local” a corto y largo plazo (*Long- y Short-Term Potentiation*).

La regla *hebbiana* de modificación sináptica STDP, introducida en las secciones IA.3.3 - STDP, es una candidata con bastante potencial para este cometido. La figura 23 muestra algunas de sus propiedades principales:

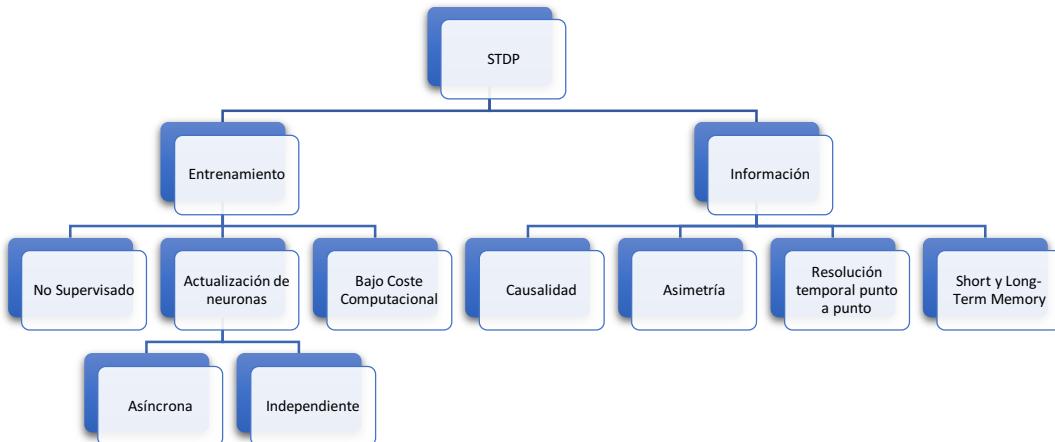


Fig. 23. Características de la regla STDP utilizada.

Esta regla se obtuvo de experimentos reales sobre grupos de neuronas individuales. Para que su función pueda ser aplicable a un análisis de redes primero debe ser adaptada. De hecho, la regla STDP ha inspirado la idea de cómo tener en cuenta los instantes precisos de disparos de la red para captar esos patrones temporales, pero ha tenido que ser completamente modificada para su uso.

En este apartado se han examinado 3 reglas de modificación sináptica diferentes:

1. La regla bifásica de interacción entre pares de neuronas expuesta en el capítulo XX. (*STDP_biphasic*)
2. El algoritmo STDP utilizado en la plataforma Neucube. (*STPD_Neucube*)
3. Una nueva regla de aprendizaje desarrollada ad-hoc para este trabajo, basada en la idea de STDP (*STDP_propia*).

IMPLEMENTACIÓN

A continuación se muestra un pseudocódigo de las reglas implementadas y adaptada de Neucube y la desarrollada para este trabajo. El código real podrá encontrarse en [L0].

```

%% STDP_Neucube_adaptada
For 1:nº_neuronas
  For 1:timepoints

    %% Calculo de peso w en la interacción de la neurona presinaptica i a la neurona post-sináptica j
    (i --- > j)

    % Si ambos spikes son del mismo signo --> Conexión funcional. El incremento del peso viene
    dado por el factor de aprendizaje STDP_rate y la diferencia entre disparos de cada neurona (tj y ti):
    inc_w(t,i,j) = STDP_rate/(tj - ti);

    % Si tj < ti, es decir, la neurona postsináptica dispara antes que la presináptica, el peso funcional
  
```

disminuye ($t_j - t_i < 0$).

```
% Si no son del mismo signo:  
inc_w(t,i,j) = -STDP_rate*k;
```

% Si ambas neuronas están a 0, se consideran funcionalmente conectadas y se mantiene la tasa de aprendizaje

```
inc_w(t,i,j) = inc_w(t-1,i,j);
```

% El peso final es:

```
w(t,i,j) = w(t-1,i,j) + inc_w(t,i,j);
```

%% Este proceso se repetiría para la conexión

funcional de ($j \rightarrow i$), con los

respectivos cambios de subíndices

```
end  
end
```

Pseudo-código de la regla STDP de Neucube adaptada a nuestra plataforma

Cabe destacar que la regla STDP implementada en Neucube también ha tenido que ser modificada. En Neucube esta regla depende de múltiples parámetros, como el potencial de membrana o el período refractario de la neurona. En este caso, no es necesario realizar un entrenamiento sobre las neuronas para simular su actividad, ya que la actividad real ha sido adquirida a través de la RM (análisis funcional, no simulación). De este modo, la regla se simplifica y pasa a depender tan solo de la tasa de aprendizaje *STDP_rate* y la constante *k* que indica cuánto se penaliza la no conexión funcional.

%% STDP_propia

```
For 1:nº_neuronas
```

```
    For 1:timepoints
```

%% Calculo de peso w en la interacción de la neurona presinaptica i a la neurona post-sináptica j ($i \rightarrow j$)

% Si los dos son 0, se mantiene el nivel:

```
inc_w(t,i,j) = 0;
```

% Si ambos spikes son del mismo signo \rightarrow Conexión funcional. El incremento del peso viene dado por la suma de los pesos de spikes entre la neurona i en el instante (t-1) y la neurona j en el instante (t):

```
inc_w(t,i,j) = abs(spike(i,t-1)) + abs(spike(j,t))
```

% Si son de signo contrario, se resta la suma de los pesos

```
inc_w(t,i,j) = -(abs(spike(i,t-1)) + abs(spike(j,t)))
```

% El peso final es:

```
w(t,i,j) = w(t-1,i,j) + inc_w(t,i,j);
```

%% Este proceso se repetiría para la conexión

funcional de ($j \rightarrow i$), con los

respectivos cambios de subíndices

```
end  
end
```

Pseudo-código de la regla STDP_propia propuesta en este trabajo

En ambos algoritmos se pueden encontrar rasgos comunes:

- Hay un factor de **memoria a corto plazo (STMP)** dado por los incrementos en los pesos *inc_w* en **cada instante**, lo que origina una evolución en forma de serie temporal. Esta serie temporal servirá para analizar si existen períodos de alta y baja conectividad, si existen determinados patrones que definen una red y sobre todo, para encontrar aquellas parejas de neuronas que reflejan el mismo comportamiento y agruparlas (*clustering*) en una misma red funcional.
- El valor final del peso *w* puede identificarse como la **memoria a largo plazo del aprendizaje (LTMP)**. Este parámetro refleja la fortaleza de la conexión funcional entre dos neuronas y permitirá compararlo con la fortaleza de las demás.
- **El orden de tiempos y la causalidad.** Esto es, que se comparan los disparos de un instante temporal y del siguiente en lugar de los dos simultáneos (*t-1, t*). Acorde con Hebb, “la sinapsis incrementa su eficiencia si dicha sinapsis forma parte de forma persistente en el disparo de la neurona post-sináptica”. Esto muchas veces es simplificado como “aquellas neuronas que disparan juntas, aumentan su unión (*those who fire together, wire together*)”, pero si dos neuronas disparan exactamente al mismo tiempo, no es posible que ninguna cause el disparo de la otra. Por eso, la neurona presináptica debe disparar justamente antes que la postsináptica. Cuanto mayor sea esa ventana de tiempo, menor será la influencia [191].
- Como se introducía en el estado del arte, aparte de introducir el dominio temporal a las reglas Hebbianas, a los mecanismos **excitatorios** también se añaden mecanismos de **inhibición** de las sinapsis cuando los disparos entre neuronas no tienen el mismo signo (desconexión funcional).
- Las operaciones necesarias son sencillas: sumas y divisiones sencillas. Esto disminuye el **costo computacional**.
- Por último, el análisis tiene una gran capacidad de **escalarse** en varios sentidos: **espacialmente**, pudiendo introducir zonas pequeñas o todo el cerebro; **temporalmente**, ya que el aprendizaje es independiente (por parejas) puedes entrenar solo un conjunto de neuronas determinado hasta cierto punto y luego continuar con otras que sean de más interés (por ejemplo, para el estudio de patrones); **computacionalmente**, gracias a la independencia por parejas que ofrece el aprendizaje STDP, el procesamiento puede paralelizarse de forma sencilla en tantos nodos como sea posible.

Aún así, no tendría sentido que ambos fuesen el mismo algoritmo, por lo que hay ciertos aspectos que les diferencia y que podrían jugar un papel importante durante el análisis.

- El **aprendizaje** en el algoritmo adaptado de Neucube es **fijo** durante todo el proceso (dados por *STDP_rate* y *k*). En el algoritmo desarrollado para este trabajo el incremento de los pesos solo depende de las series temporales introducidas, por lo que se ajusta para cada una. Además, este incremento viene ponderado por la similitud en amplitud de la actividad entre ambas neuronas (*inc_w* = suma de *spikes*).
- Relacionado con la propiedad de causalidad mencionada anteriormente, aparece una **asimetría** en la evolución de las sinapsis de *STDP_Neucube*. No es la misma influencia la que un nodo *i* puede ejercer sobre otro nodo *j* que a la inversa. Los análisis de correlaciones utilizados hasta ahora no tenían hasta capacidad. En cambio, a pesar de si

contar con la causalidad temporal, *STDP_propia* está programada en relación a amplitudes, por lo que tiene una evolución simétrica de $i \rightarrow j$ y de $j \rightarrow i$.

- Existe un punto sin resolver: **Cuando dos neuronas están inactivas simultáneamente, ¿están conectadas o desconectadas?** Existen teorías que afirman que, si ambas zonas han estado funcionalmente conectadas anteriormente, se puede interpretar esta inactividad como conexión funcional. Un fenómeno, conocido como **neuronas silenciosas**, demuestra que hay neuronas que disminuyen o cesan su actividad por alguna función determinada dentro de la red. Al ser un método no supervisado y online resulta complicado determinar si esa inactividad es fruto de una conexión funcional o no.

Así, se ha mantenido la regla *STDP_Neucube_adaptada* en ese sentido: *inc_w* permanece constante con el mismo valor del último punto de activación cuando ambas neuronas están a 0. Esto implica que cuando una pareja de neuronas pasa de un estado de activación igual a un estado de inactividad, en la curva de aprendizaje *w* se verá que sigue incrementando su conexión funcional.

Existe otra posibilidad que consiste en suponer esta inactividad siempre como desconexión funcional y penalizarla, pero en menor cantidad que cuando los signos de los *spikes* son contrarios. Si una de ellas está activa y la otra no (sin saber si es por una función específica dentro de la red), se interpreta como desconexión funcional (el peso se modifica como si ambas actividades tuviesen signos diferentes por un factor de ponderación bajo).

Existe una tercera alternativa para esta situación: poner $inc_w = 0$, de manera que se mantiene el nivel de *w* constante cuando ambas neuronas se consideran inactivas. Esta es la condición introducida en la regla *STDP_propia*, de modo que se puede interpretar de forma visual más fácilmente la evolución de la eficiencia sináptica.

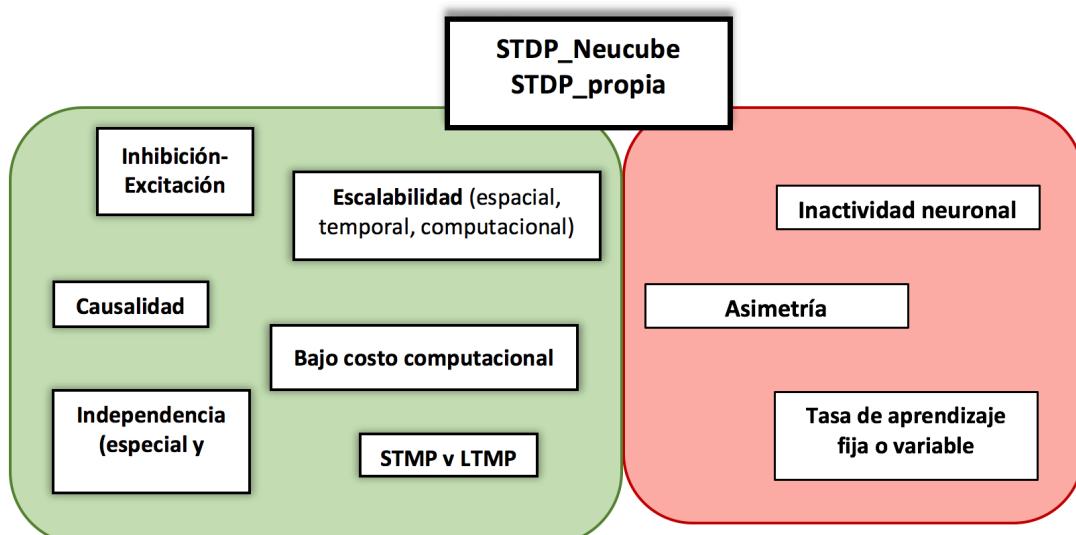


Fig. 24. Esquema de comparación entre los algoritmos *STDP_Neucube_adaptado* y *STDP_propia*. En el cuadro verde se muestran las características comunes y en rojo las características que los diferencian.

3.3. INFORMACIÓN TOPOLOGICA

Una de las ventajas de este modelo es la capacidad para incorporar restricciones espaciales a los patrones dinámicos. En esta primera versión se han incluido las dos principales: la proximidad espacial y la pertenencia a redes funcionales.

3.3.1. Proximidad espacial

En estudios neurobiológicos se ha encontrado interacción (tanto excitación como inhibición) lateral entre conjuntos de neuronas vecinas excitadas [35]. Si una neurona dispara, sus vecinas más próximas tienden a ser excitadas y disparar en los instantes siguientes con una probabilidad mayor que las que están más alejadas. Este factor de excitación decrece con el tiempo y la distancia. Así, se puede definir una influencia similar en nuestra red para esta interacción lateral constructiva.

$$\lambda_{sp}(i,j) = e^{\frac{(-d^2(i,j))}{2\sigma(t)^2}} \quad , \quad 0 < \lambda_{sp}(i,j) < 1$$

donde $d(i,j)$ es la distancia euclídea (aunque, dada la topología de la red, se podría utilizar otro i,j) y $\sigma t = \sigma_0 e(-t\tau_0)$ es el parámetro que define el tamaño de la vecindad. Esta expresión, similar al *kernel* gaussiano RBF como el de los mapas auto-organizados, caracteriza lo que se conoce como un proceso cooperativo entre neuronas y tiene algunas propiedades relevantes:

- Es máximo en la propia neurona i .
- Decrece hasta 0 en el infinito.
- Simétrica respecto de la neurona.
- Invariante e independiente de la localización.

Esta función es decreciente monótona; su forma no es crítica. En cierto modo, podría justificarse una extensión lineal a partir de la Teoría de la Aproximación Estocástica [211] que simplificará la función y disminuirá los requisitos computacionales. Esta extensión es una conocida función inversa del tiempo y toma una forma similar a los potenciales de depresión (LTD) utilizados en la regla STDP:

$$\lambda_{sp}(i,j) \propto \frac{A}{B+t} \quad , \quad 0 < \lambda_{sp}(i,j) < 1$$

Este tipo de aproximaciones es recomendable en problemas de grandes mapeos y largos entrenamientos, de modo que se permite un ajuste más balanceado. El mayor problema que presenta es que los parámetros A y B deben definirse experimentalmente.

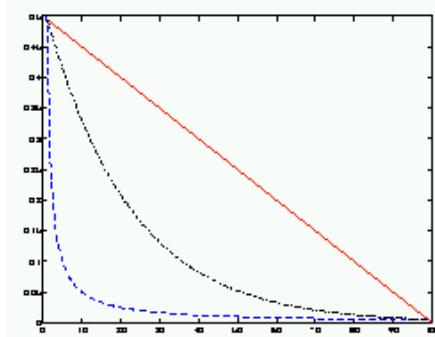


Fig. 25. 3 tipos de funciones de decrecimiento para la ponderación λ_{sp} y el radio de vecindad:

3.3.2. Atlas funcionales

En un mismo estado pueden co-existir en el cerebro distintas subredes funcionales de forma simultánea. A partir de diferentes estudios, han sido generados diversos “atlas funcionales” donde se identifican las regiones co-activadas durante el *resting-state*. Revisando la literatura, se encuentran principalmente dos mecanismos para generar estos atlas funcionales.

A partir de análisis de fMRI sobre grandes cohortes. Se adquieren imágenes en *resting-state* sobre un número elevado de sujetos bajo el mismo paradigma y procesamiento de la señal. Lo más común es aplicar un análisis de componentes independientes para identificar posibles componentes de origen neuronal y generar redes funcionales probabilísticas con ellas. Es un modelo *data-driven*, donde pueden aparecer solapamientos espaciales de activación (el mismo voxel pertenece a distintas redes de manera simultánea) y distintos tipos de sesgos (poblacionales, errores en el análisis, incongruencia anatómica, etc.). Algunos de los más actualizados a la fecha de presentación de este trabajo aparecen en [30].

Partiendo de la neuroanatomía conocida. Esta aproximación es la más antigua. Se aplican los conocimientos extraídos de experimentos realizados a lo largo de los años para delimitar nodos funcionales a partir de áreas anatómicas (corteza motora, corteza visual, etc.). Uno de los trabajos más famosos es el realizado por Brodmann [31], que ha servido de base para trabajos más actualizados como [32], el utilizado para este trabajo.

De este modo, se puede asignar a cada coordenada un peso que denominaremos *metaweight*. Debido a las inter-relaciones entre nodos y redes funcionales, los *metaweights* vendrán dados por una distribución gaussiana, donde la media será el centroide de la ROI y la desviación estándar por el 120% del radio de cada ROI, de modo que los voxels en las zonas de frontera pueden recibir influencia de otras regiones funcionales.

$$\lambda_{func}(i) \propto \frac{\frac{\mathcal{N}(c_i, 1.2 * r_i)}{d(p_i, c_i)} + \sum_j^N \frac{\mathcal{N}(c_j, 1.2 * r_j)}{d(p_i, c_j)}}{\|\lambda_{func}\|}$$

donde $\lambda_{func}(i)$ es el metaweight del voxel i , $\mathcal{N}(c_i, r_i)$ es el conjunto de pesos con distribución gaussiana para la ROI funcional de i , $d(p_i, c_i)$ es la distancia euclídea entre la posición del voxel i y el centroide de su ROI funcional, $\sum_j^N \frac{\mathcal{N}(c_j, r_j)}{d(p_i, c_j)}$ indica las contribuciones de las N áreas funcionales vecinas y $\|\lambda_{func}\|$ es la norma-L2 para mantener a λ_{func} entre 0-1.

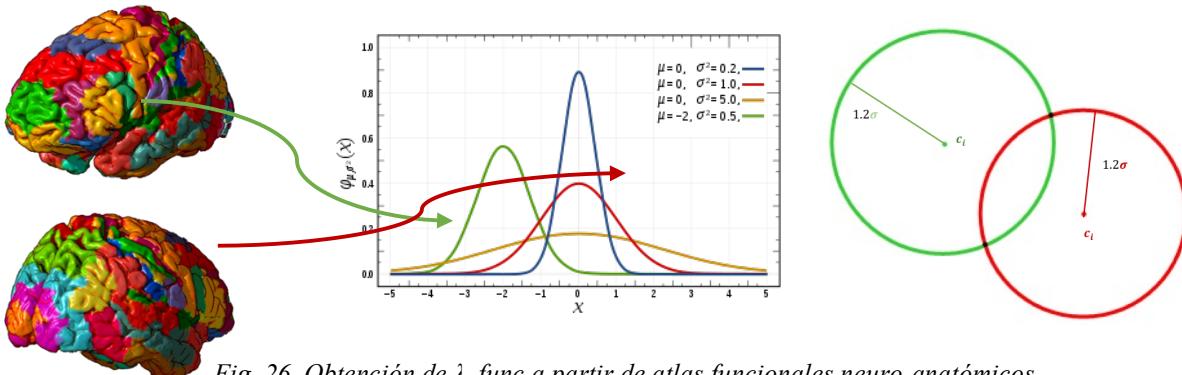


Fig. 26. Obtención de λ_{func} a partir de atlas funcionales neuro-anatómicos.

3.4. CLUSTERING

Debido al alto nivel de ruido en los experimentos de fMRI, los resultados del *clustering* sobre las señales BOLD no suelen ser satisfactorias o acordes con la verdadera similitud en los patrones de actividad de cada voxel. El número de errores, tanto de tipo I como de tipo II, suele ser alto. Las técnicas clásicas basadas en distancias presentan serios problemas para captar patrones espacio-temporales y además dependen fuertemente de parámetros que no son conocidos pero deben ser definidos a priori, como la inicialización de centroides o la selección del número de *clusters*. Si estos no son los óptimos, los resultados obtenidos no serán los correctos. Por ello, se ha decidido llevar a cabo un diseño ad-hoc para este trabajo.

1. Planteamiento del problema:

El objetivo es definir un modelo que, con toda la información disponible hasta este punto (series temporales, atlas anatómicos y funcionales de cada voxel, *spikes*, evolución temporal funcional, etc.), consiga localizar los **conjuntos espacio-temporales** que tienen una alta **similitud funcional**, así como **robustez ante variaciones** en tamaño y densidad de los conjuntos o de la intensidad de las señales a lo largo del tiempo.

Si bien el *clustering* con datos estáticos y de tamaño fijo está ampliamente explorado, el *clustering* dinámico de datos con información espacio-temporal todavía carece de sólidos algoritmos, y el problema se complica especialmente cuando los **patrones** que hay que capturar son **desconocidos**. Además, el método diseñado debe ser **ambivalente**, pudiendo utilizarse tanto para experimentos de *resting-state* como para *task-design*.

Otro factor determinante en el diseño es la **alta dimensionalidad de los datos**. Existen algunos trabajos en los que estudian cómo se ven afectados los resultados por el tamaño del conjunto de datos [117].

Por otro lado, para permitir un proceso **automático y no sesgado**, el algoritmo debe ser totalmente **no supervisado**, de forma que no haya que definir ni el número de conjuntos k , ni la inicialización de los centroides. El objetivo es que todos estos resultados puedan ser representados visualmente de forma que proporcionen una interpretación sencilla de los mecanismos neuronales.

2. Diseño del algoritmo

El algoritmo debe agrupar la actividad de los N voxels en C clusters en función de su similitud morfológica en la señal STDP, que representa la evolución de su conexión funcional. Por lo tanto, se basará en una estrategia **por particiones**.

Dada la posibilidad de que un mismo voxel pueda pertenecer a más de una red funcional y que existan muchas STDP con una tendencia similar, las particiones no se harán en un sentido fuerte (*hard*), sino que a cada neurona se le asignará una **probabilidad de pertenencia** al conjunto, P_{cn} . Este tipo de parámetros aparecen en algoritmos de lógica difusa como el **Fuzzy Clustering Method (FCM)** [113].

Los *clusters* deben realizarse sobre el espacio natural de fMRI (4D), por lo que es necesario introducir mecanismos que capturen tanto las similitudes espaciales como temporales. Los **FCM espacio-temporales (ST-FMC)** mejoran bastante el algoritmo convencional de FCM propuesto por Bezdek [113], sobre todo cuando existe una baja CNR y SNR en los datos [212].

Si bien la conectividad funcional no estaba restringida a la existencia de conectividad anatómica, sí que está reportada una relación entre ambas así como la división del cerebro en regiones anatómicas de actividad (que no es lo mismo que funcionales), por lo que aquellos voxels que

están próximos físicamente suelen pertenecer a un mismo cluster (véase efecto del *smoothing* espacial en preprocesamiento de la señal) [138]. Esta auto-correlación espacial es un factor que la mayoría de métodos ignoran (dentro y fuera del área de fMRI) y debe ser integrado en el algoritmo. Sin embargo, hay que ser cuidadosos y no sesgar demasiado la clusterización o se corre el riesgo de agrupar los voxels simplemente por estar próximos físicamente. Se distinguen dos tipos de relaciones espaciales en el cerebro para este trabajo: la proximidad anatómica y la pertenencia a una misma red funcional, es decir, se añadirá una **doble ponderación espacial** como **reglas de decisión** λ_{sp} y λ_{func} , respectivamente. En este sentido, existen estrategias que demuestran que separando las características espaciales y temporales se puede reducir la presencia de falsos positivos [213]. En este sentido, el uso de los *meta-weights* explicados en el apartado anterior (Información Topológica) será introducido tras un primer agrupamiento temporal.

Todo esto proporcionará distintos clusters funcionales de un tamaño determinado. Sin embargo, dichos clusters pueden variar en forma y tamaño a lo largo del tiempo. Esto se debe a que las relaciones temporales son dinámicas, a diferencia de las espaciales. Por ello, el proceso de agrupamiento se realizará a través de correlaciones (Pearson) en **ventanas de tiempo** sin solapamiento (para evitar mayor coste computacional), de modo que el tamaño y forma de **cluster evolutiva** durante el proceso.

$$\rho_{X,Y} = \frac{\sigma_{XY}}{\sigma_X \sigma_Y} = \frac{E[(X - \mu_X)(Y - \mu_Y)]}{\sigma_X \sigma_Y}$$

$$\forall i \neq j, m \neq n, w(i,j) \neq w(m,n)$$

donde

- X es la evolución STDP $w_1(i,j)$ en la ventana de tiempo ($t: t + \tau$)
- Y es la evolución STDP $w_2(m,n)$ en la ventana de tiempo ($t: t + \square$)
- w es el tamaño de ventana
- σ_{XY} es la covarianza de (X, Y)
- σ_X es la desviación típica de X
- σ_Y es la desviación típica de Y

Realizar las correlaciones por ventanas de tiempo puede ocasionar que las fluctuaciones en tamaño y forma de estos clusters sucedan de forma intermitente e inestable: un conjunto de neuronas puede estar próximo al umbral de pertenencia de forma que se queda fuera y dentro del cluster alternativamente en cada ventana de tiempo analizados. Para subsanar este tipo de ruido se introduce una estrategia similar a los métodos por **reputación** [214]. Es decir, cada neurona está dotada de una memoria en la que guarda el historial de pertenencia (reputación) a dicho cluster. Si la neurona i suele pertenecer al cluster c y en una determinada ventana de tiempo no supera las condiciones de pertenencia de P_{cn} , en lugar de eliminar a dicha neurona del cluster directamente, tan solo se decrementa su reputación ξ_R . Si esa situación se mantiene sobre un determinado tiempo, entonces se procede a excluir la neurona del cluster. De este modo, la reputación se introduce en el algoritmo como una regla de decisión más. Al igual que con las ponderaciones espaciales, se debe tener cuidado al seleccionar los valores de ξ_R ya que, si este se hace muy grande, P_{cn} siempre será alto, la neurona siempre será incluida en la red y no se podrán representar correctamente las variaciones en la conectividad funcional de la red. La figura 27 muestra un esquema teórico del proceso de clusterización.

Como se puede observar, el diseño del algoritmo no está basado en una sola métrica, sino que incorpora varias reglas con el objetivo de poder captar las variaciones espacio-temporales de los conjuntos funcionales. Todos estos parámetros no definen una ecuación como tal, sino una relación del tipo:

$$P_{cn}(t: t + W, i) \propto K_{ic} * \sum_{j=1:N} (\lambda_{sp}(i, j) * \lambda_{func}(i, j)) + \xi_R(i)$$

$$\forall \rho_{w_1, w_2} > thr$$

Con $K_{ic} \propto \rho_{w_1, w_2}$
 $\lambda_{sp}(i, j) \propto \frac{1}{\sum_{i=1}^N \min(d(n_i))}$
 $\lambda_{func}(i, j) \propto metaweights_{func}(i, j)$

En las expresiones anterior, $P_{ci}(t: t + W, i)$ representa el grado de pertenencia de la neurona i a la red funcional c durante el intervalo de tiempo $(t: t + W)$; el factor de ponderación de amplitud K_{ic} muestra información sobre la relevancia de la red sobre la actividad neuronal total del cerebro y de la similitud entre la actividad de la neurona con la actividad promedio de la red (desde $t=0$ hasta $t=(t+W)$, $\lambda_{sp}(i, j)$ es la ponderación espacial entre la neurona i con el resto de neuronas a partir de la distancia euclídea entre sus coordenadas; $\lambda_{func}(i, j)$ es la ponderación funcional, cuyo valor depende de los *metaweights* funcionales de las parejas de neuronas; y $\xi_R(i)$ es un valor entero que representa la reputación de la neurona i .

Los rangos de valores aconsejables para cada parámetro, incluido el umbral de ρ_{w_1, w_2} , deben ser aún estudiados experimentalmente. Por ello, esta relación está sujeta a posibles modificaciones o la inclusión de nuevos términos hasta encontrar la combinación óptima.

La introducción de conocimiento experto (de forma no supervisada) a través de las reglas de decisión tiene como objetivo:

1. Incluir información especial → filtrar fluctuaciones no relevantes, así como aparición de nodos espúreos.
2. Es una forma de disminuir el efecto de que haya varias STDP similares

No obstante, puede suponer cierto sesgo en el análisis, por lo que el uso de cada una de estas reglas es opcional. De hecho, esta flexibilidad en el algoritmo puede utilizarse como validación y comparación entre métodos.

Para ver el efecto de estas reglas de decisión, supónganse los siguientes ejemplos en donde las parejas de neuronas que han tenido una correlación temporal superior a la umbral y son seleccionadas como candidatas para formar la red funcional.

4. **w(1, 5), w(2, 3) →** Las 4 neuronas están ubicadas muy próximas entre sí espacialmente. Además, pertenecen a la misma región funcional. Su P_{cn} será muy alto y su reputación ξ_R será incrementada.
5. **w(1, 5), w(1129, 1134) →** Las neuronas de cada pareja están espacialmente muy próximas entre sí. Si está registrado que ambas parejas pertenecen a la misma red funcional, el P_{cn} será alto para todas, como en el caso anterior. En caso contrario, su P_{cn} será menor y su inclusión en la red dependerá del historial dado por la reputación y el valor final de P_{cn} que se obtiene.
6. **w(1, 5), w(25642, 65333) →** En este caso, las neuronas de la segunda pareja están muy separadas espacialmente entre sí y respecto de la primera pareja. La alta correlación temporal puede tener una razón funcional, si pertenecen a la misma red, o ser puramente casual. De nuevo, la ponderación espacial λ_{func} es la que conseguirá que su reputación

ξ_R y, por lo tanto, P_{cn} aumente o disminuya y estas neuronas puedan ser consideradas como parte de la red o no.

Aunque existen diversas técnicas de validación para cuantificar la bondad y precisión de los clusters (distribución y heterogeneidad de las muestras, cohesión, separación, etc.) como la entropía de la partición (PE) [ref], el coeficiente de partición (PC), el índice de Xie-Beni (XB) o la relación de interconectividad relativa (RI), así como técnicas de control de falsos positivos (FPR) y negativos (FNR) como el ROC, en este escenario carecen de sentido en este primer diseño. No existe una previa clusterización ni se conoce el modelo correcto con el que compararse. Esta situación, como se verá en las conclusiones, pone de relevancia una de las mayores dificultades conceptuales de esta propuesta: **¿cómo se puede validar?** ¿cuál es el gold standard?.

Por último, Mientras que la paralelización sigue estando permitida durante esta etapa, los requisitos de automatización y no han podido conseguirse con totalidad. Un proceso automático requiere de la no supervisión del mismo; aunque este método no requiere de fijar el valor k de cluster, ni inicializar los centroides ni otras carencias de las técnicas clásicas de particiones, exige un fuerte compromiso entre los parámetros ξ_R , λ_{sp} y λ_{func} , así como del tamaño de ventana W . Los resultados serán fuertemente dependientes a ellos y de momento es necesario realizar pruebas para determinar los valores o rangos óptimos.

En resumen, Los métodos clásicos de clustering han sido evaluados, normalmente, o bien sobre objetos estáticos o bien utilizando algún tipo de métrica espacial o temporal por separado. La actividad en el cerebro puede variar enormemente a lo largo de un experimento. Así, se necesitan captar tanto las similitudes espaciales, temporales y forma de los clusters, como sus variaciones a lo largo del tiempo.

En este apartado se proponen un conjunto de reglas de decisión aplicadas sobre un método de clustering difuso con el objetivo de asignar a cada neurona una probabilidad de pertenencia a una red funcional dada. Dichas reglas de decisión generan una relación entre la similitud temporal, la relación anatómico-funcional y la reputación de cada neurona cuyos valores deben ser aún estudiados.

En definitiva, el diseño satisface todos los requisitos exceptuando la capacidad de automatización no supervisada. Al menos en las primeras fases de diseño, es necesario encontrar la relación óptima entre los parámetros de las reglas de decisión.

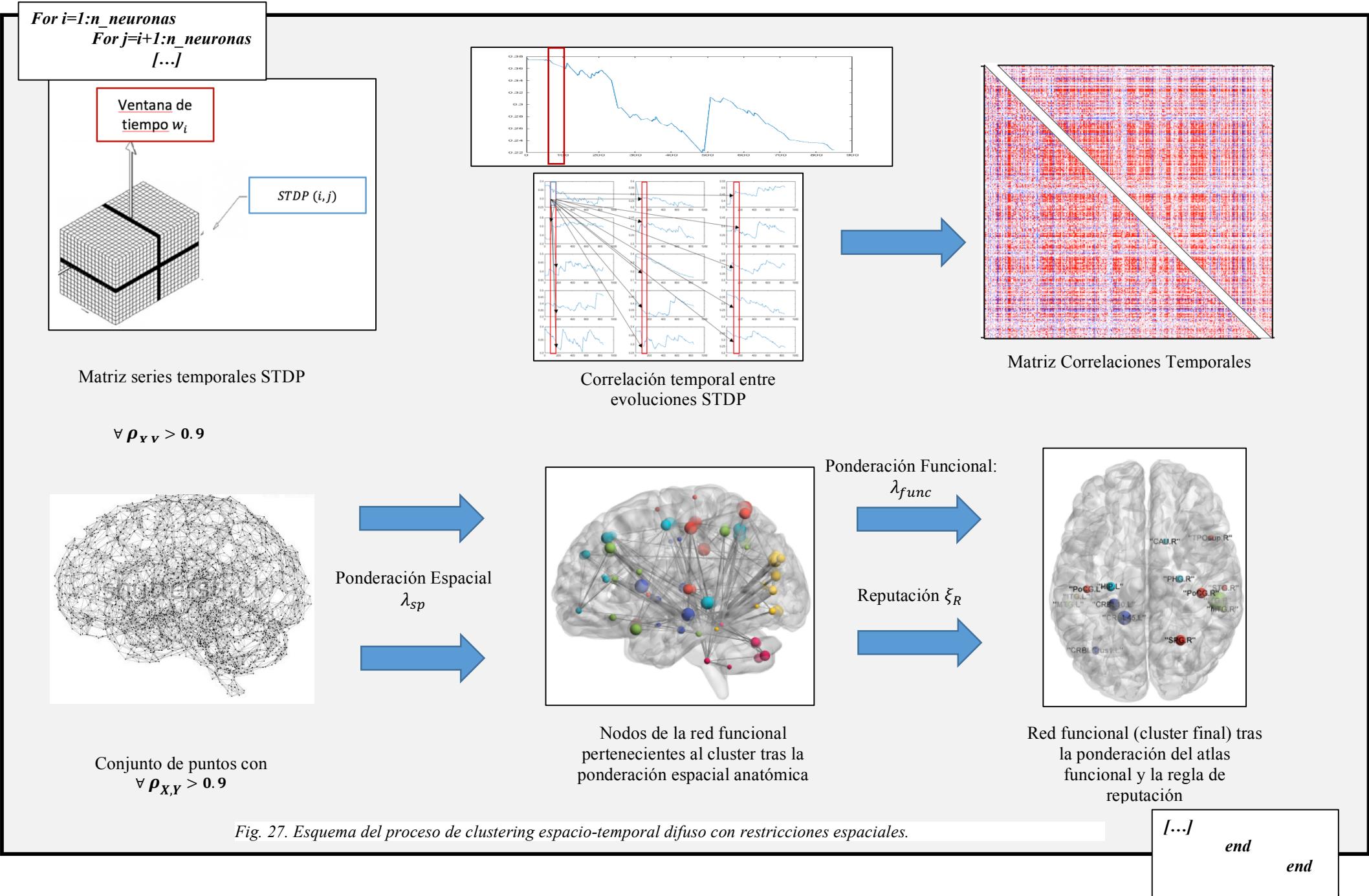


Fig. 27. Esquema del proceso de clustering espacio-temporal difuso con restricciones espaciales.

3.5. VISUALIZACIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Hasta ahora, la visualización de los datos adquiridos de fMRI se han llevado a cabo usando mapas de activación 2D estáticos, usando métodos paramétricos y no paramétricos como los vistos en el capítulo 2.4. MAPAS DE ACTIVACIÓN. Esto oculta realmente la comprensión de los procesos cerebrales subyacentes. No obstante, todas estas medidas son necesarias ya que representar directamente la actividad neuronal a partir de la señal BOLD extraída del escáner es tremadamente complicado [215].

En este trabajo, aprovechando la extracción de conocimiento de los pasos previos a este, se propone una visualización dinámica de la actividad inherente a cada neurona de la red (voxel). Para ello, se genera una red 3D con todos los voxels utilizados en la prueba. Las coordenadas cartesianas de la sustancia gris de la imagen de RM en el espacio estándar MNI (ver apartado 2.5. PRE-PROCESAMIENTO) pueden extraerse directamente de la imagen fMRI, ya sea en unidades de voxel o en mm. Esto representará la información topológica de los datos.

Aunque esta etapa corresponde a una etapa posterior de desarrollo e implementación, a continuación aparecen algunas imágenes extraídas de las primeras pruebas con el objetivo de mostrar la resolución obtenida con este método. En esta parte del trabajo se ha iniciado la colaboración con desarrolladores del **Human Brain Project procedentes de la Universidad Rey Juan Carlos (España)** [L14] y del **Institute for Advanced Simulation (IAS) del Jülich Supercomputing Centre (JSC) (Alemania)** [L15].

NOTA: Dado que análisis completos de todo el cerebro aún no han sido realizados, las imágenes mostradas a continuación son tan solo una simulación de datos con el objetivo de hacer una representación aproximada de la herramienta de visualización.

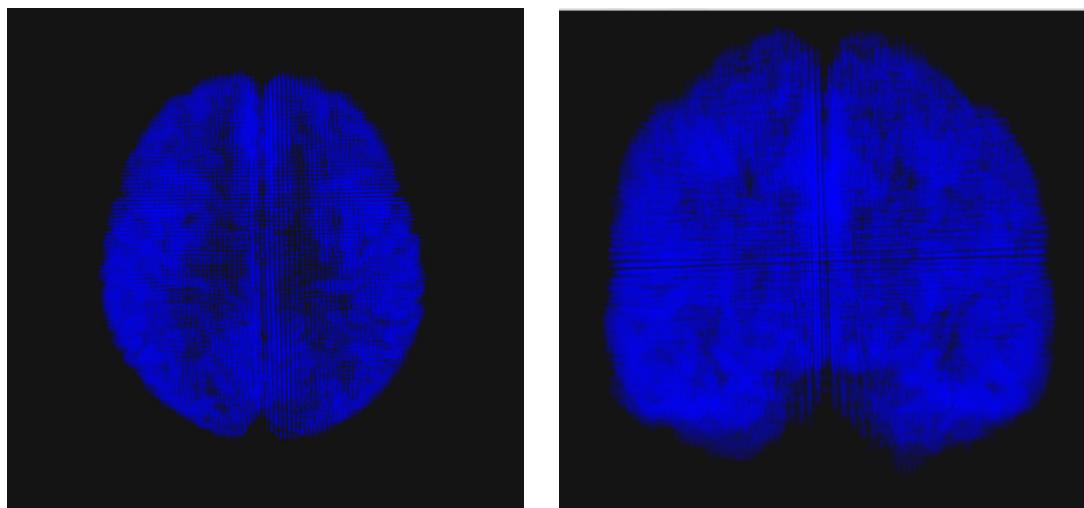


Fig. 28. Ejemplos visualizaciones. Cada punto del modelo 3D corresponde a cada voxel extraído de la imagen fMRI. En este ejemplo, el mapa está formado por 180.000 neuronas. El color de cada neurona representará su nivel de actividad (hiper-hipo-activación), de manera que se puedan observar visualmente los clusters funcionales y las interacciones entre cada nodo del cerebro.

Esto sirve como plantilla para representar la información funcional para cada instante de tiempo, a modo de vídeo. Las neuronas de cada cluster se representan de un color y la intensidad de ese color vendrá dada por el nivel de activación de cada neurona. Así, se pueden representar varios clusters de forma simultánea o seleccionar solo uno de ellos.

Para la visualización temporal, se pone a disposición un *slider* para ir recorriendo punto a punto; la opción de introducir el instante preciso que se quiere visualizar; o un modo cine.

En caso de tarea, existe la opción de introducir la serie temporal de la misma. La convolución de esta con la HRF aparecerá a modo de serie temporal en una sub-ventana para permitir al usuario la comparación inmediata con la serie temporal del cluster seleccionado.

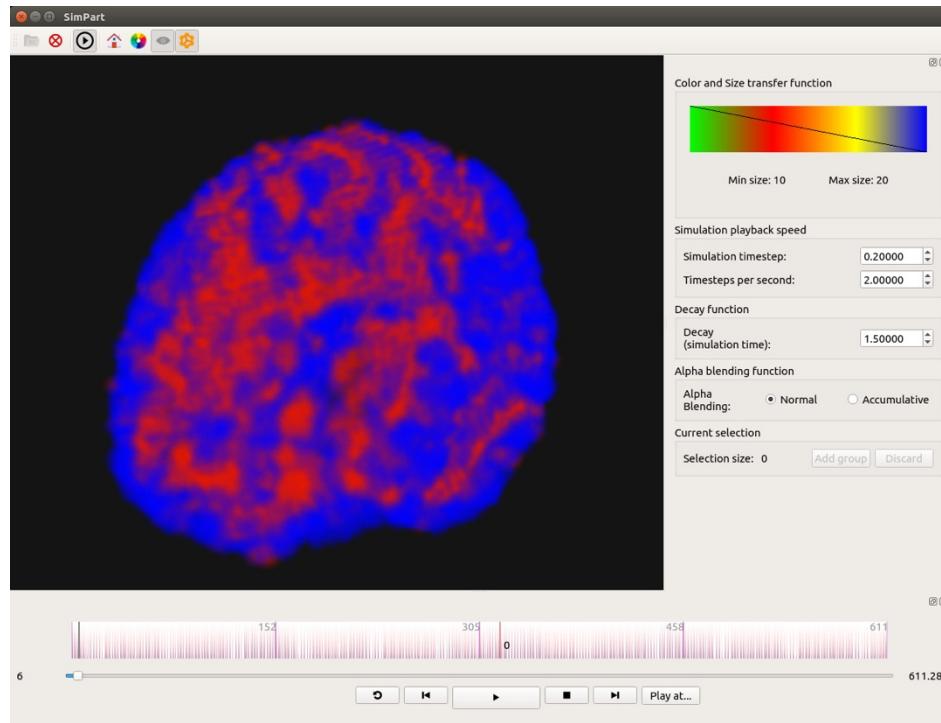


Fig. 29. Ejemplos beta de interfaz gráfica. Las neuronas en rojo son aquellas hiper-activadas para ese instante.

Existe otra modalidad de representación aprovechando la información de los atlas funcionales introducidos en el procedimiento. Con ello, se pueden estudiar determinadas redes funcionales de forma independiente para compararlo con los resultados obtenidos. Es decir, comparar las regiones uniformes reportadas en la literatura con lo obtenido tras esta aproximación (donde pueden surgir activaciones en áreas secundarias, espontáneas, reducción del tamaño activado en la ROI, direccionalidad, etc.) y estudiar las diferencias que surgen entre ambas.

Esto permitirá análisis funcionales sobre distintos paradigmas: sujetos sanos vs. sujetos con algún tipo de insuficiencia, uso de fármacos, etc.

Para equipos con mayor capacidad de cómputo se añaden una serie de funcionalidades que pueden ser útiles en la interpretación de resultados:

1. La cantidad tan alta de *spikes* simultáneos puede dificultar la visualización de los resultados. Por ello, se facilitan 2 parámetros:
 - a. *Smoothing* espacial, realiza un filtrado espacial, similar al realizado en el procesamiento, donde los nodos de la red se expanden su actividad a neuronas vecinas de forma que la región activada se vuelve mas uniforme.

- b. *Smoothing* de activación, solo muestra aquellas neuronas activadas por encima de un determinado nivel, de forma que aquellos spikes individuales que aparecen de forma ocasional y pueden ser atribuidos a ruido se suprimen.
- 2. Al ser un objeto 3D cerrado, es difícil visualizar muchos de los procesos que ocurren en su interior. Por ello, se añaden también 3 planos perpendiculares entre sí (coronal, sagital y axial) que permiten acceder a las zonas del interior.

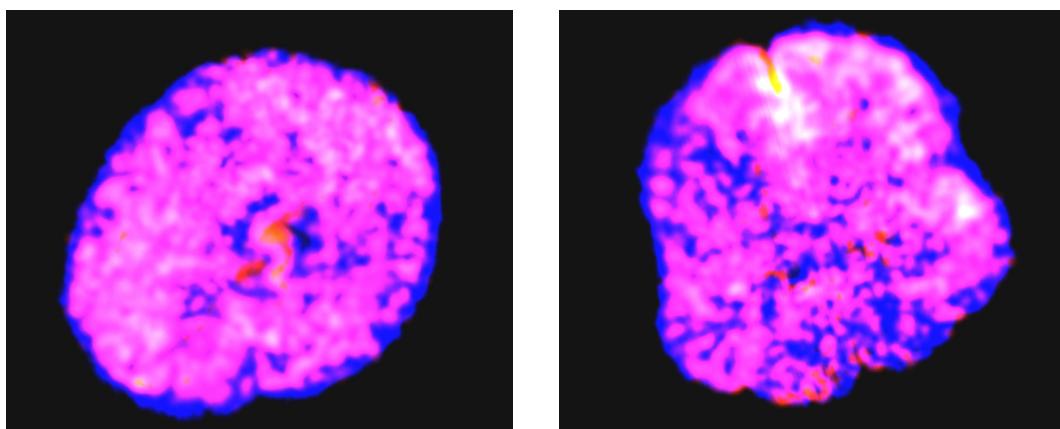


Fig. 29 b). Distintas opciones de renderizado. La plataforma también permite la visualización a través de las neuronas para conocer la actividad de las zonas interiores. En la imagen, las zonas amarillas son las de mayor hiper-activación

- **FUTURAS FUNCIONALIDADES**

Si bien unos de los aspectos más relevantes es el hecho de ver a tiempo real (en el sentido *offline* de la palabra) la propagación de la actividad en el cerebro, existen multitud de análisis que pueden realizarse con estos datos. Aunque existen múltiples posibilidades que serán discutidas en el apartado final de trabajo futuro, aquí se quiere hacer referencia a dos herramientas visuales extra que se podrían generar a partir de los resultados:

- Las ruedas en teoría de grafos permiten una interpretación directa sobre la fuerza y la cantidad de conexiones entre los principales nodos de la red. Este análisis se podría hacer a nivel de la red funcional (nodos intra-cluster) o a nivel cerebral (inter-clusters), ya que a nivel de voxel no tiene sentido.
- Grafos de causalidad.

Capítulo 4. RESULTADOS

4.1. CODIFICACIÓN ACTIVIDAD/ACTIVACIÓN

Las figuras 28, 29 y 30 muestran los resultados de los distintos tipos de codificación para algunas de las señales generadas manualmente (en este caso, son una sinc y una combinación de una sinc con un seno) y de una señal real BOLD.

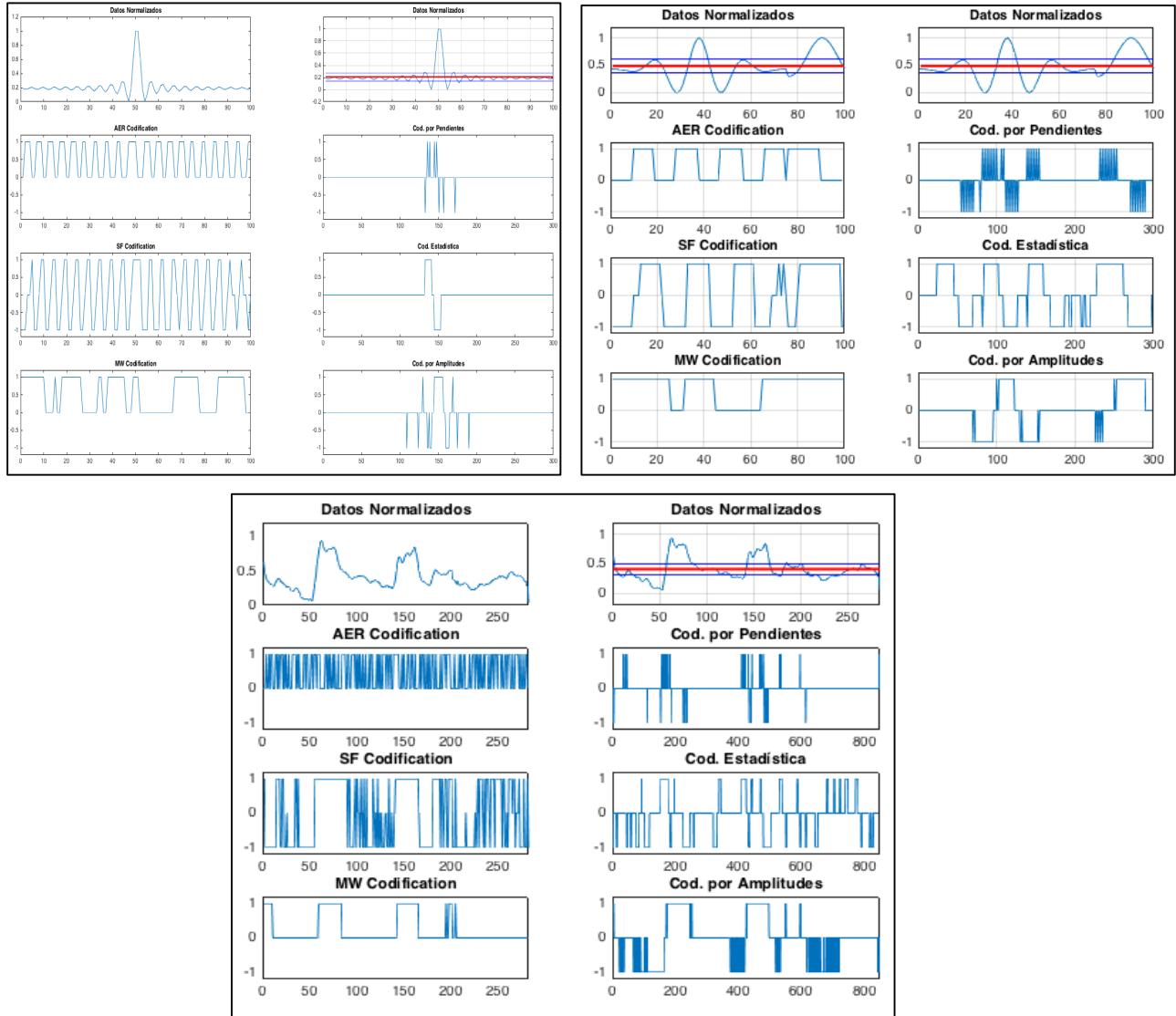


Fig.30. Ejemplos de codificación. En cada cuadro se muestra: en la primera fila, la señal a codificar; En la columna derecha se muestra la media (en rojo) y la franja de reposo). Para el resto de filas, en la columna de la izquierda, se muestran los resultados de las codificaciones comunes en el estado del arte (AER, SF y MW); en la columna de la derecha, las codificaciones propuestas en este trabajo (por pendientes, estadística y por rangos de amplitud). Los dos primeros cuadros muestran dos señales sintéticas y el cuadro inferior muestra una señal BOLD real.

Observando los resultados parece sorprendente que, sin duda alguna, la **codificación por amplitudes** de este trabajo (la más sencilla de las 3 propuestas) es la que **mejor resultado** proporciona y la que más fácil interpretación tiene. Además, suele tener una respuesta bastante estable a pesar de variaciones en la anchura de los rangos. En el caso de señales BOLD, se ha

decidido ser conservador y primar las activaciones significativas sobre el nivel base de ruido, generando una zona central de reposo bastante ancha.

En cuanto a la interpretación de cada codificación, hay algo que resaltar. Mientras que en la codificación por amplitudes un *spike* negativo significa directamente hipo-activación, en la codificación por pendientes significa que la pendiente de la señal es negativa. Puede verse claramente la diferencia entre los dos tipos en la figura 28.

Es importante ser los más precisos posibles en cada uno de estos aspectos. Aunque las mismas suposiciones vayan a realizarse sobre todas las señales BOLD, no va a ser posible comprobar su correcto funcionamiento en los miles voxels de cada experimento. Es posible que algunos de los parámetros absolutos, como desviación estándar o la media, puedan adaptarse de forma independiente a cada señal, pero no el algoritmo por el que se definen los rangos de activación, por ejemplo. Hay que pensar detenidamente en cada caso posible y comprobar su funcionamiento con una muestra estadísticamente significativa para validar esta codificación como válida. En el Anexo II se muestran algunos ejemplos reales a los que debe hacer frente la codificación. Para todos ellos, se ha mostrado solo la codificación por junto con una reconstrucción de la señal a partir de los *spikes*, similar a la figura 29.

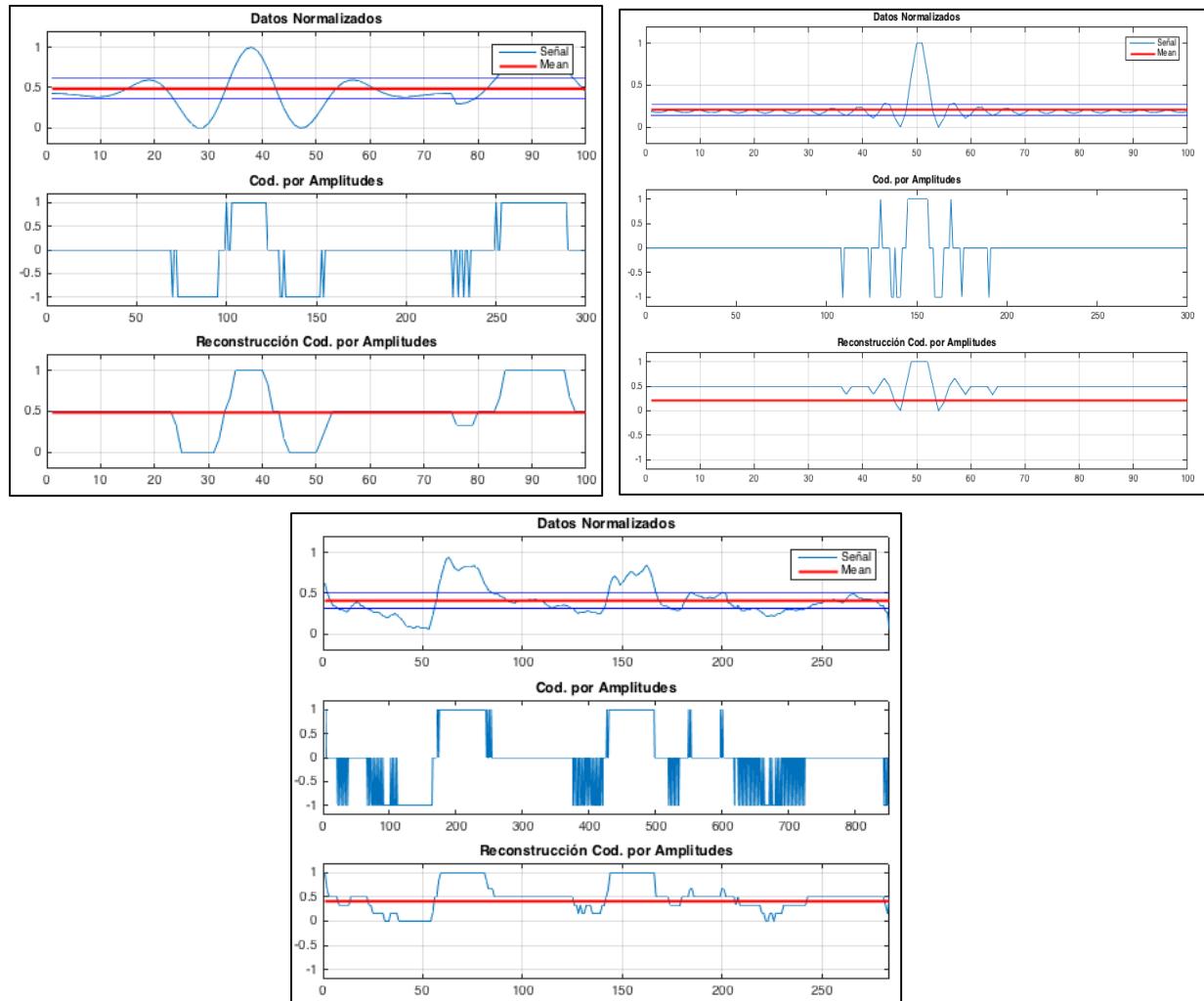


Fig.31. Reconstrucción de la señal con la codificación por amplitudes para las mismas señales de la figura 28.

Por último, todo el código necesario para realizar todas estas codificaciones estará disponible para su uso en [L0]. Está autorizada su modificación como código de acceso libre, pero no su uso comercial. Del mismo modo, debe citarse este trabajo.

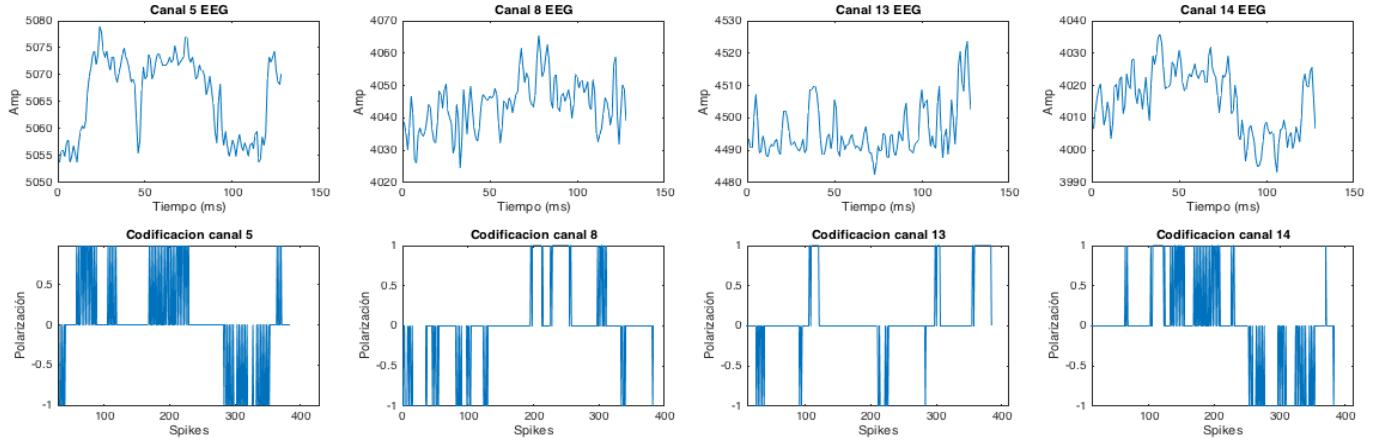


Fig. 32. Prueba de codificación con el método por amplitudes para una señal EEG.

4.2. CODIFICACIÓN FUNCIONAL STDP.

A continuación se muestran los resultados de las curvas de aprendizaje con la regla STDP. En la primera figura se han seleccionado dos señales aleatorias para el cálculo de la conexión funcional entre la primera de ellas (neurona i pre-sináptica) y la segunda (neurona j post-sináptica).

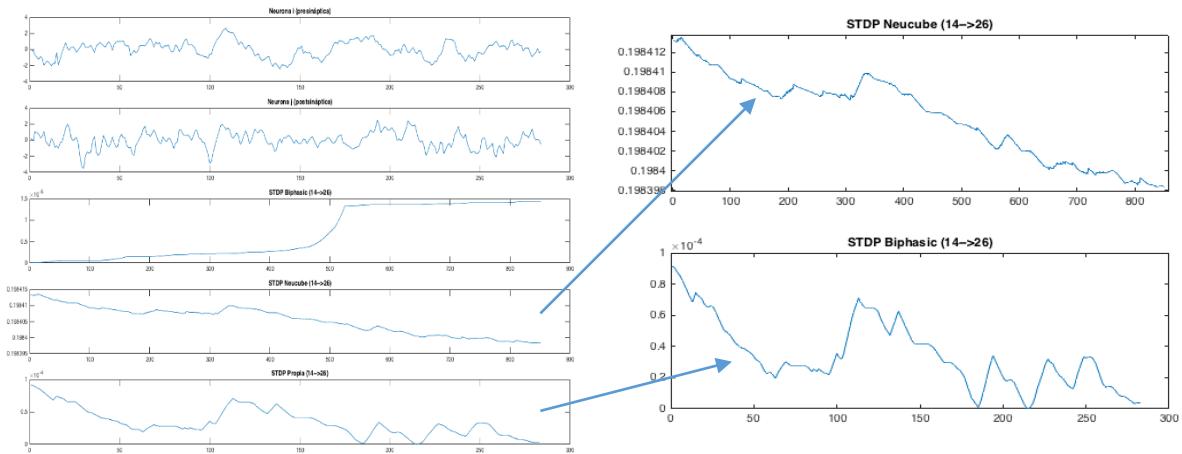


Fig.33. Ejemplos de interacción funcional y aprendizaje STDP. Las dos filas superiores de la figura de la izquierda representan las señales BOLD de las neuronas pre-sináptica i (superior) y la post-sináptica j (inferior). Las siguientes 3 figuras representan el resultado de la codificación bi-fásica, STDP_neucube y STPD_propia, respectivamente. A la derecha se muestra la similitud morfológica entre las STDP_neucube y la STPD_propia.

Como se puede observar, la regla *STDP_biphasica* tiene un comportamiento difícil de explicar: se satura poco tiempo después de activarse. Aunque la regla *STDP_propia* muestra unos cambios más apreciables, si se realiza un zoom sobre la regla *STDP_neucube* se pueden apreciar las mismas variaciones en los mismos puntos (figura derecha) con una reducción de amplitud.

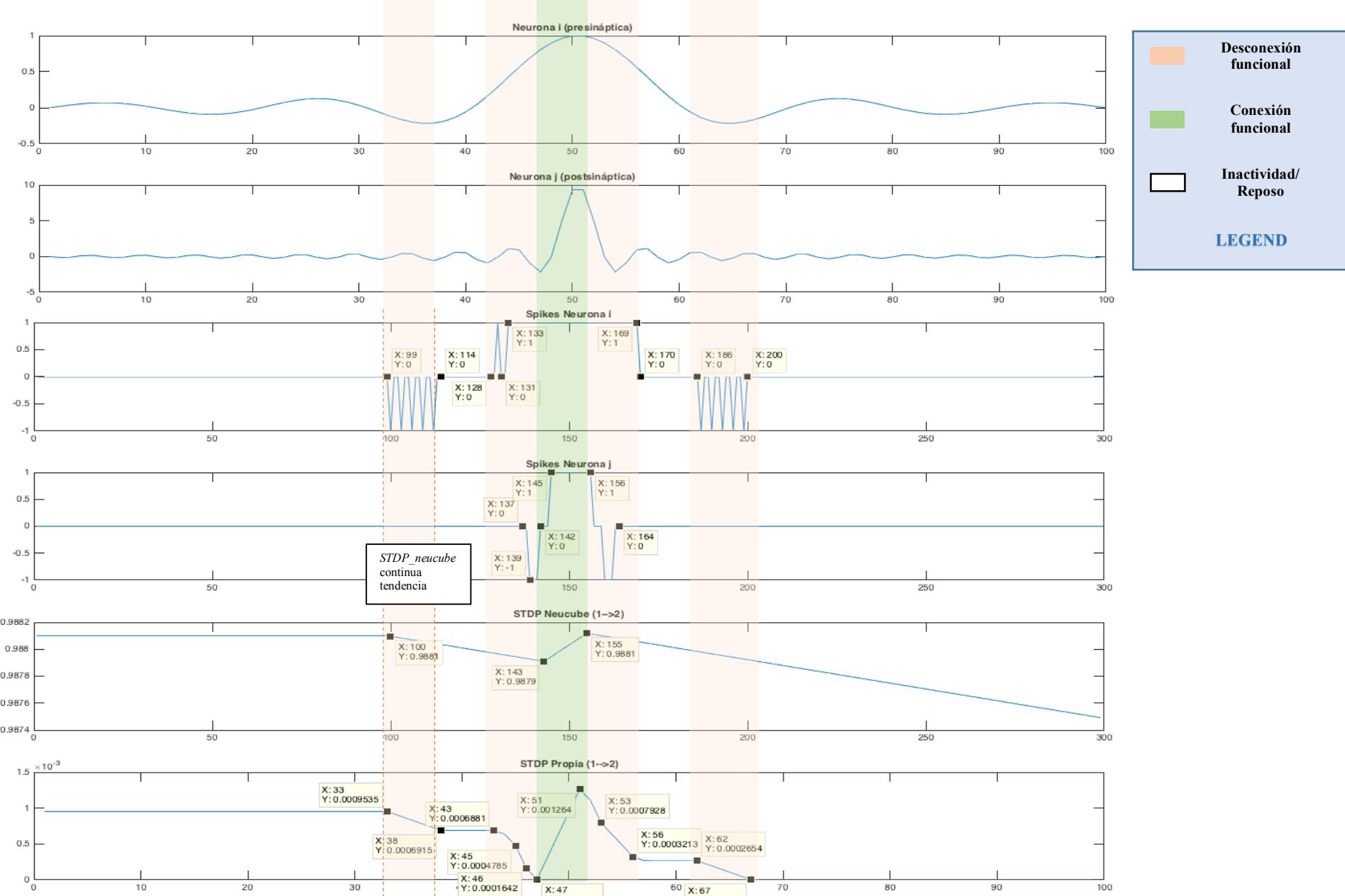
No obstante, es complicado comprender dichos resultados y, más aún, evaluar el buen o mal funcionamiento de ambas reglas en señales tan complejas. Para validarlas es necesario simplificar el problema. De nuevo, serán utilizadas las señales temporales que se generaron manualmente en el apartado anterior para validar la codificación.

La figura 31 compara los resultados que se obtienen de ambos algoritmo tras entrenar la sinapsis entre una neurona i pre-sináptica y una neurona j post-sináptica. Parece cierto que ambas reflejan de forma similar las tendencias generales, aunque *STDP_propia* es capaz de seguir con mayor precisión cada variación. Esta última también logra representar estas variaciones con un mayor rango de pendientes (7 rangos de amplitudes: 3 de hiper-activación, 3 de hipo-activación y uno de reposo), lo que permite reconocerlas con mayor facilidad. Una de las diferencias principales, la regla ante la inactividad, puede apreciarse claramente en los intervalos de reposo de ambas neuronas.

En la figura 32 se utilizan otras dos señales para representar la diferencia que presentan ambas reglas respecto a la asimetría funcional entre dos neuronas. Esto es, que el efecto que producido por $i \rightarrow j$ no es el mismo que el de $j \rightarrow i$. *STDP_Neucube* muestra un comportamiento totalmente diferente en un sentido y en el otro, mientras que *STDP_propia*, por cómo esta implementado, ofrece el mismo resultado en ambos sentidos (el mismo que ofrece *STDP_Neucube* en $i \rightarrow j$). Esta mayor relevancia fisiológica implicará un esfuerzo computacional. Otro aspecto que también llama la atención es que, sorprendentemente, ahora *STDP_Neucube* es quien muestra mayor relación de amplitud en las variaciones; tras sucesivas pruebas, esto se muestra como un comportamiento inusual, pero puede ocurrir al igual que existen casos donde la curva *STPD_Neucube* no es similar a la de *STPD_propia* en ninguna de las direcciones.

Nótese que el eje de tiempos de *STDP_Biphasic* y *STDP_Neucube* es 3 veces mayor que la señal original y que *STDP_propia*. Esto es porque ambas reglas trabajan sobre el espacio de *spikes* individuales y la *STDP_propia* trabaja sobre una reconstrucción de la señal a partir de los *spikes*; el resultado de trabajar en el espacio de *spikes* sería el mismo, solo que así se ahorra espacio en memoria (ocupa 3 veces menos), un aspecto muy importante que se verá más adelante.

Fig. 34. Evolución eficiencia sináptica entre 2 neuronas. La siguiente figura muestra dos señales de validación generadas manualmente (las dos figuras superiores), su codificación en spikes (dos figuras intermedias) y el resultado de la curva de aprendizaje w con los algoritmos STDP_Neucube_adaptado (5ºfigura) y STDP_Propia (última figura). Se han añadido franjas de colores para reflejar conexión funcional (verde) y desconexión funcional (naranja). También se añaden algunos cuadros explicatorios del proceso.



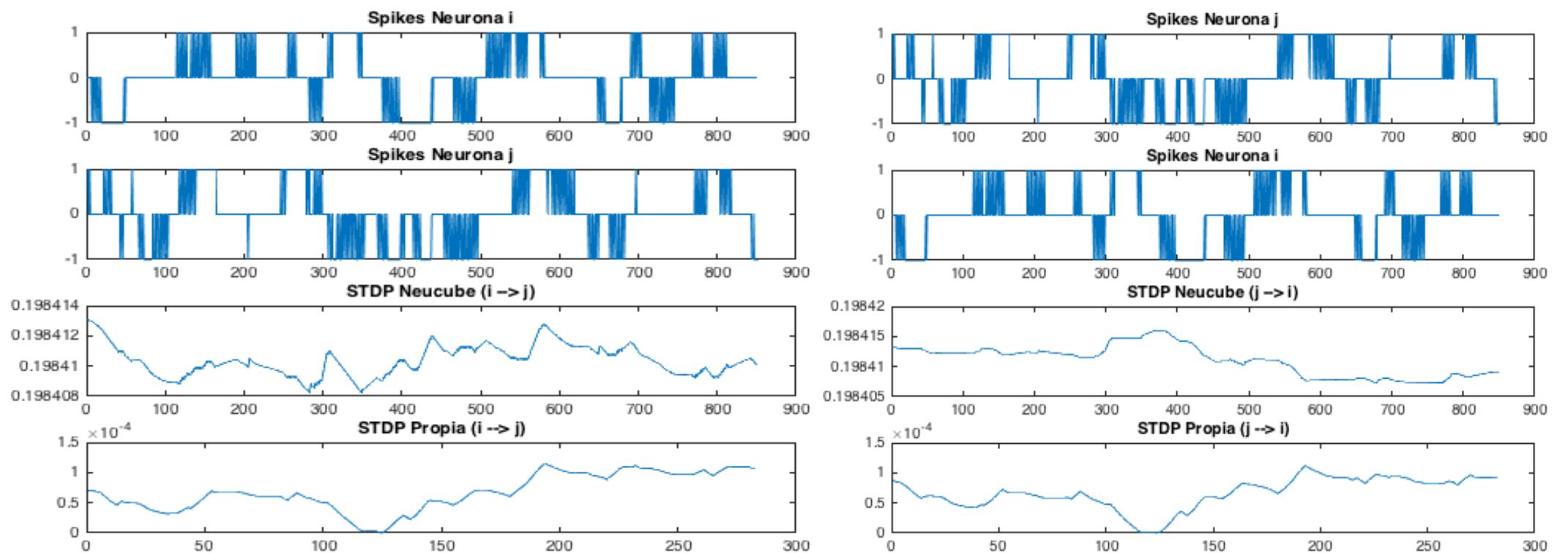


Fig. 35. Causalidad y Asimetría. A la izquierda se muestra la evolución sináptica entre las neuronas $i \rightarrow j$ capturada por ambos algoritmos STDP. En la derecha se muestra en la dirección $j \rightarrow i$. La regla STDP_Neucube muestra asimetría en dichas evoluciones, pero STDP_propia proporciona el mismo resultado.

Capítulo 5. DISCUSIÓN.

5.1.COMPARACIÓN CON NEUCUBE

Tras el diseño de los algoritmos y la exposición de los resultados obtenidos, es necesario interpretar y analizar cuál es la aportación realizada al estado del arte y discutir algunas de sus posibles limitaciones con las que trazar las conclusiones, así como definir la dirección futura de este proyecto.

Es difícil comparar la contribución al estado del arte, pues la plataforma es básicamente una prueba de concepto que sirve como alternativa en casi todos los aspectos de las técnicas actuales. Podría decirse que las principales contribuciones serían la alternativa para el análisis dinámico funcional y el diseño de una plataforma multimodal inexistente hasta el momento.

Durante el trabajo se ha hecho referencia a la plataforma **Neucube**, modelo que inspiró este trabajo. De hecho, al comienzo del proyecto se entró en contacto con el grupo desarrollador para empezar a trabajar desde ese modelo ya construido, proponiendo una colaboración dentro del proyecto PreconBrain. Sin embargo, gracias a la etapa de experimentación con la misma, llegamos a la conclusión de que el planteamiento y la implementación no eran acordes a nuestros objetivos.

NeuCube es una plataforma propietaria de código cerrado. Aún sin tener un modelo de venta, debe pagarse una licencia para poder tener acceso al código y trabajar con él. En esta situación, se optó por probar con la herramienta ejecutable que tienen para descargar gratuitamente en su web, junto con un *dataset* de EEG y un breve tutorial. Uno de los primeros problemas encontrados fue la escasa documentación de la plataforma. Por otro lado, prácticamente todas las citaciones y los trabajos reportados con NeuCube pertenecen al mismo grupo desarrollador; en todos ellos la descripción de la plataforma es la misma. Si bien algunos de sus publicaciones en IEEE son con datos cerebrales, algunos de ellos son datos simulados, como los de fMRI, un antiguo dataset utilizado como *benchmark* para algoritmos de clasificación [L13], con un conjunto de características poco realistas en una adquisición real (por ejemplo, TR=0.5 seg.). En este punto, se plantea una cuestión: si es la única plataforma de este tipo que existe y el profesor N. Kasabov tiene realmente una reputación, ¿por qué nadie la utiliza? Si bien en un principio el trato era favorable, cuando empezamos a detectar problemas o incompatibilidades en NeuCube y preguntarles por ellas, dejaron de contestar. Sumado a estas dudas, los intentos de realizar un análisis de todo el cerebro fueron inviables computacionalmente; la plataforma no da soporte para tal magnitud de datos. El mayor conjunto con el que consiguió trabajar NeuCube fueron 8000 voxels. Se desconoce el motivo y no se obtuvo respuesta de Kasabov.

Toda esta serie de factores hicieron de ese proceso experimental un problema de ingeniería inversa de donde, comparando con el modelo propuesto en este trabajo, se pueden extraer las siguientes conclusiones

- 1) El **conjunto de datos** que se puede utilizar en Neucube es tremadamente reducido y/o **sesgado**, con todo lo que ello conlleva. En experimentos EEG introducen únicamente 14 canales y en experimentos fMRI solo utiliza la región que mejor SNR tiene (siguen promediando los voxels dentro de una ROI). Con esas condiciones, es evidente que esas zonas (y solo esas) sean las que aparecen activadas; los resultados dependen de los datos introducidos, no de la actividad real del cerebro.

- 2) La **topología** de la red en NeuCube es de tipo *reservoir* (1 capa de entrada definida y 1 capa de salida dinámica), donde las conexiones se crean a modo de *small-world topology* (SWC). Las neuronas de entradas están constituidas por un reducido conjunto de datos a partir del cual se entrena las neuronas de alrededor (*output neurons*) para simular la propagación de dicha actividad. En nuestro modelo todas las neuronas son de entrada/salida y no existe entrenamiento de actividad, sino de conectividad e interacción de todas las neuronas con todas. A esto se suman una serie de reglas de ponderaciones espaciales bio-inspiradas, mientras que la SWC es más una restricción espacial (modificable por usuario) sin fundamento biológico.
- 3) Todos los resultados parten de *datasets* sesgados, donde los datos introducidos son los clusters que se buscan realmente pero, ¿qué ocurre si se introducen los datos de todo el cerebro? ¿Y si se introducen distintas zonas aleatorias? ¿Y si tan solo se introduce una red conocida y un conjunto de datos aleatorios a modo de ruido? El primero de los casos, como se indicaba, ha sido imposible de probar. Al introducir los datos, el software dejaba de responder y tras varios días bloqueado, se cerraba; computacionalmente era incapaz de tratarse. En cuanto a las otras propuestas, pudo conseguirse tras un *resampling* excesivo de los datos (factor de 54, reducción de 4 en cada dimensión). Los resultados fueron los mismos que antes: los *clusters* se formaban alrededor de los *features* introducidos (en algunos casos los *clusters* eran exclusivamente los formados pos los datos de entrada, sin propagación).
- 4) El paso 3) puede tener una explicación: NeuCube es un modelo construido en base a la excitación sináptica, que se consigue a través de los *spikes*. Las conexiones iniciales son pocas (SWC) y para crear una nueva conexión entre dos neuronas se requiere una coincidencia alta en los patrones de *spikes* de ambas neuronas. Si la codificación es conservadora para filtrar el ruido y poner de relevancia solo las variaciones importantes de la señal, el número de *spikes* obtenidos en la codificación de una señal de EEG como las de su tutorial no es mayor de 15; siendo menos conservador (con riesgo de estar codificando todo el ruido), el número de *spikes* puede ascender hasta 30. Esto hace imposible que la propagación de la actividad se propague mucho más lejos de las neuronas de entrada. De hecho, todos los clusters reportados tienen la neurona de entrada como centroide y crecen a su alrededor. Esto no tiene ningún sentido fisiológico ni funcional, por lo que realmente no valdría para analizar datos cerebrales. Como se verá más adelante, una de las primeras validaciones clínicas que debería realizar una plataforma de este tipo es ser capaz de capturar el DMN durante el *resting-state*, un resultado ampliamente validado para todos los métodos de análisis de fMRI utilizados y del que Neucube carece.
- 5) Por otro lado, como se ha podido reportar en este trabajo, las **codificaciones** utilizadas en Neucube son, por lo general, incapaces de captar y reflejar con fidelidad las variaciones de la señal BOLD.
- 6) Aunque las reglas de inspiración biológica pueden ser tremadamente útiles en aplicaciones computacionales, su uso debe estar justificado. Por ejemplo, consideramos que el uso del Rank Order Learning usado en Neucube tiene su lógica en un proceso de aprendizaje real a nivel celular, pero ponderar con mayor peso a la sinapsis con la neurona que proporciona el primer *spike* durante la adquisición de fMRI no es el mismo concepto. La adquisición de fMRI o EEG comienza en “medio” de un proceso neuronal aleatorio, por lo que el primer *spike* que se registra no es el primer *spike* del proceso. Quizá pudiera tener más sentido si fuese el primer *spike* tras empezar una tarea, ya que ahí sí se podría considerar como referencia ese instante (aunque sería difícil ser preciso en ese caso; ¿la tarea empieza cuando se recibe el aviso, cuando se genera la intención o cuando se produce la acción?).

- 7) Es obligatorio que los datos introducidos para entrenar al modelo lleven una etiqueta de clase, por lo que es un modelo de clasificación supervisada en el que se necesita un modelo a priori. Este trabajo realiza un agrupamiento no supervisado a partir de los datos introducidos.
- 8) La renderización y la resolución de las visualizaciones, así como las funcionalidades de este *framework*, están mucho más optimizadas que las ofrecidas por Neucube.
- 9) Otro aspecto importante para la comunidad de neurociencia es que Neucube es un producto propietario y tiene módulos orientados al hardware neuromórfico. Este trabajo es distribuible en código abierto y el objetivo es implementarlo en una arquitectura paralelizable por software para poder ejecutarlo en cualquier equipo.

La siguiente tabla muestra un resumen de todo lo comentado:

	Neucube	Este trabajo
Topología	Reservoir con SWC	Libre full-connected
Conjunto de datos	Reducido	Escalable
Modelo neuronal	LIF	-
Codificación validada	No	Sí
Aprendizaje STDP	Válido	Válido
Clustering dinámico	Sí	Sí
Código abierto	No	Sí
Optimización Computacional	No conocida	Paralelización
Proceso	Clasificación	Clustering

Tabla 3.- Diferencias con Neucube

Las similitudes básicas, núcleo del trabajo, residen en que ambos trabajos tratan de generar una plataforma multimodal para el estudio de patrones espacio-temporales dinámicos a través de la construcción de una red neuronal pulsante. Sin embargo, la conceptualización y la implementación del resto de la plataforma es diferente, como se ha podido comprobar.

5.2. LIMITACIONES

Toda tecnología relacionada con medicina, y más aún con la neurociencia, lleva implícita una serie de incertidumbres y limitaciones técnicas. Obviando todos aquellos procesos pertenecientes a la adquisición y procesamiento de las señales, aunque puedan afectar enormemente a los resultados, existe una serie de puntos críticos observados durante el proceso experimental:

- Coste computacional: Directamente relacionado con la dimensionalidad. Durante el procedimiento se ha insistido en conseguir que el *pipeline* pudiese llevarse a cabo de forma distribuida. Otra característica que se ha perseguido es conseguir que los análisis pudieran ser independientes; por ejemplo, el aprendizaje STDP puede realizarse para un grupo de neuronas por separado (paralelizable), hasta determinado instante o para toda la serie temporal, etc. sin afectar al aprendizaje de otras neuronas (independiente). Además, se ha conseguido que la mayor parte de los algoritmos sean de muy bajo coste computacional, (aunque en otros como el *clustering* se ha necesitado anteponer la fiabilidad y robustez del método) de modo que ahora es factible realizar un análisis en alta resolución de todo el cerebro. Sin embargo, este problema sigue siendo prácticamente intratable en un ordenador de sobremesa común debido, al menos hasta ahora. En una

adquisición de 7 minutos del HCP deben computarse unos 70 millones de *spikes*. Como se verá en el capítulo de Trabajo Futuro, la migración del pipeline a otros entornos como PySpark conseguirá generar un flujo eficiente del proceso para poder arrancarlo en equipos relativamente poco potentes.

- **Evolución STDP:** Otro aspecto que se ha comentado es la posibilidad de que existan demasiadas curvas muy similares tras el aprendizaje STDP, con comportamiento monótonos decrecientes debido a la completa desconexión funcional entre dos neuronas. Esto produciría clusters “funcionales” demasiado grandes sin ningún sentido fisiológico. De hecho, uno de los motivos por los que se ha introducido conocimiento experto en el clustering ha sido para mitigar este efecto lo máximo posible. De nuevo, la dimensionalidad de los datos hace inviable su comprobación manual y es necesario confirmar resultados más generales tras el desarrollo completo de la plataforma.
- **Clustering:** Aunque el diseño es no supervisado, lleva implícito una serie de parámetros para la introducción de las ponderaciones espaciales cuyos valores deben ser definidos mediante, en principio, prueba y error. Por otro lado, realizando correlaciones por enventanado temporal, podrían surgir algunos problemas vistos en el *sliding-window* SBCA (ver apartado 2.6. Análisis), aunque en este caso no son tan críticos como realizarlos sobre la señal BOLD directamente, ya que dicha señal ha pasado por varios procedimientos que han mejorado la SNR (codificación en *spikes* y aprendizaje STDP).
- **Resultados y validación:** En un conjunto de datos tan amplio y ruidoso como los de este problema es difícil asegurar y validar cada método. ¿Qué es un falso positivo o un falso negativo en la codificación de *spikes*? Si ya existiese un método para medirlo habría sido introducido en la propia codificación como control. De hecho, ni siquiera los expertos sabrían interpretar e identificar visualmente qué es ruido y qué no a partir de la inmensa mayoría de las señales BOLD extraídas. Este es uno de los motivos por los que no se han mostrado evaluaciones estadísticas en los resultados.

Por lo tanto, la validación será un proceso retrospectivo; se necesitará validar la plataforma clínicamente para validar los métodos técnicos. Pero, en este punto, se plantea otra de las cuestiones principales. Si este trabajo nace de la necesidad de encontrar unos resultados que actualmente no existen, ¿cómo se puede validar si está bien o está mal algo que no ha sido reportado? Y si los resultados son los mismos que los encontrados con los métodos clásicos, ¿para qué sirve este trabajo? Realmente, los casos no son tan extremos. Existen redes funcionales perfectamente validadas, como la DMN o que la corteza motora se active ante un movimiento de la mano. El objetivo clínico es, aparte de localizar dichas redes, poder estudiar sus variaciones a lo largo del tiempo, así como nuevas redes o nodos funcionales que hasta ahora no pueden ser detectados con las técnicas actuales. La relevancia de esos nuevos hallazgos deberá ser evaluada por especialistas clínicos. En el capítulo 7. Futuro Trabajo se propone el diseño de tres experimentos para dicha validación.

Capítulo 6. CONCLUSIONES

En la memoria se ha expuesto una nueva plataforma computacional como alternativa a las técnicas clásicas para hacer frente a algunos de los grandes retos que existen actualmente en neurociencia: la combinación de distintos tipos de datos cerebrales (EEG, MEG, fMRI, etc.) y el análisis dinámico de la conectividad funcional (dFC).

Es posible generar una Red Neuronal Pulsante (*Spiking Neural Network*), cuya topología es una codificación 3D de neuronas artificiales que forma la estructura cerebral de cada individuo de forma personalizada (y escalada). Esta red ofrece un nuevo espacio común para poder analizar los procesos neuronales a partir de distintos tipos de datos. Para permitir la evolución de los patrones espacio-temporales de actividad en la red, se llevan a cabo una serie de codificaciones y reglas bio-inspiradas:

- Se ha demostrado que es posible extraer la información temporal de registros EEG o fMRI y codificarla en *spikes*, manteniendo las variaciones principales de la señal y mejorando la SNR.
- Se ha demostrado que es posible inferir las interacciones funcionales entre las distintas neuronas de la red a partir de la modificación de reglas de aprendizaje bio-inspiradas, como la regla hebbiana de modificación sináptica dependiente del tiempo (STDP).
- Es necesario reconocer y agrupar aquellas evoluciones temporales generadas del aprendizaje que conformen una red funcional. Para este propósito se ha modificado una regla de *clustering* difuso tradicional (FCM). En el modelo se ha introducido conocimiento experto en forma de ponderaciones espaciales (para la identificación de redes funcionales) y reglas de reputación (para dotar de mayor estabilidad al sistema).
- Gracias a estos procesos, es posible pasar de mapas estáticos como las representaciones actuales a representar los resultados de forma dinámica dentro de la red neuronal generada, de manera que pueden observarse las variaciones a lo largo del scan del tamaño y densidad en los clusters, intensidad de las activaciones, flujos de información y un conjunto de herramientas fáciles de interpretar visualmente.

Prácticamente todo el proceso puede ser automatizado desde la introducción de los datos, sin necesidad de supervisión experta, por lo que constituiría una herramienta útil en centros sanitarios y de investigación.

Sin embargo, unos de los aspectos más interesantes y prometedores de esta plataforma es el abanico de posibilidades que se abren con él, tanto a nivel clínico como computacional. No obstante, tan solo se han validado las fases de codificación de la información. Aunque el diseño tenga una sólida base teórica, para poder validar la plataforma debe poder llevarse con éxito a ensayos clínicos reales, proceso en el que ya se está trabajando en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) junto al soporte técnico de Philips Iberia.

Capítulo 7. TRABAJO FUTURO

Este trabajo tan solo ha supuesto la primera fase de la plataforma: el diseño. Los siguientes pasos comprenderían el desarrollo y la validación.

- Implementación: el código actual (en Matlab y Python 2.7.) debe ser modificado para tener un proceso completamente paralelizado. Aunque aquí se ha mencionado migrar a lenguajes como PySpark, existen otras alternativas como Java o el lenguaje funcional Scala sobre el que está construido el proyecto Apache Spark. Esta es una fase de mera implementación, ya que todos los algoritmos, incluido el *clustering* FCM tienen soporte actualmente en Spark. Si bien CNIC cuenta con un cluster disponible (x86_64 HPC cluster con 96 cores (192 thread) y 512 Gb RAM, Linux (CentOS 6) bajo control Grid Engine (SGE) con soporte MPI), tras la presentación del trabajo en la Bernstein Conference 2017, se han abierto conversaciones para la colaboración con el Jülich Supercomputing Centre (JSC, Alemania), entidad desarrolladora del Human Brain Project [L14].
- Validación: como se mencionaba anteriormente, es complicado validar la plataforma por etapas, por lo que hasta que no se tienen los resultados finales de un experimento no se puede verificar su funcionamiento. Para asegurar la validación, el experimento debe ser controlado. Para ello, con ayuda del equipo de neurólogos del Proyecto PreconBrain se han diseñado una serie de experimentos:
 - Un primer paradigma *task-design* sencillo, consistente en bloques de 30 segundos donde se realiza un movimiento de dedos, denominado *fingertapping*. La activación de este paradigma motor no aprendido está bien localizada en el cortex motor. Con este experimento se validaría la capacidad para detectar la zona de activación y la capacidad para seguir la evolución dinámica (el cluster debería aparecer y desaparecer cada 30 segundos aproximadamente).
 - Si el primer experimento funcionase, se procedería a realizar un estudio de *resting-state* con el objetivo de identificar la DMN (en el caso de fMRI).
 - Por último, si se obtiene éxito en las dos anteriores, se ha programado un segundo paradigma motor que evalúa la rapidez con la que el sistema es capaz de evaluar el flujo de información, donde la limitación puede venir por la herramienta o por el tipo de adquisición (en fMRI). La tarea consiste en un movimiento ambidiestro coordinado y no aprendido, de manera que la información fluye desde el prefrontal SMA, al SMA y desemboca en la corteza motora. Este proceso sucede en las pocas centenas de milisegundos, por lo que si se consigue tal resolución, los requisitos técnicos estarían cumplidos y las limitaciones no vendrían en principio dadas por la plataforma sino por el hardware de adquisición.

Cada uno de los 3 paradigmas se divide en análisis diferentes: uno con el uso de las ponderaciones espaciales y otro sin ellas. Todo el conjunto entero de experimentos se realiza tanto para fMRI como para EEG.

MODELO ANIMAL

VALIDACIÓN TÉCNICA PLATAFORMA

VALIDACIÓN MULTIMODAL

Validación Dinámica/fMRI

- Task 1: Motor
- Task 2: Resolución temporal
- Resting-state: DMN

Validación Dinámica/fMRI

- Task 1: Motor
- Task 2: Resolución temporal (SEPs)
- Resting-state: DMN/Estudio freq.

Retos Computacionales:

- Introducción DTI
- Introducción modelos epigenéticos
- Modelos predictivos
- Análisis sin pre-procesamiento
- Generación de grafos y modelos causales

Retos clínicos:

- Atlas personalizados
- Tratamiento patologías
- Prevención de ataques
- Diagnósticos online
- Relevancia e influencia de regiones funcionales

Fig. 36. Posibilidades e itinerario futuro.

Si la herramienta consigue ser desarrollada y validada, se abre un nuevo campo de exploración, tanto a nivel computacional como a nivel de experimentación clínica. A continuación se muestran algunas propuestas por el autor, pero debe recordarse que la intención es distribuir el trabajo con licencia Creative Commons, por lo que cualquier desarrollador podría contribuir al proyecto, multiplicando así las posibilidades y aplicaciones de esta plataforma:

- **Técnicas:** Las SNNs son capaces de reconocer determinados patrones con gran precisión con tan solo unos *spikes*, gracias al *time-coding*. La capacidad de extraer patrones espacio-temporales de forma dinámica concede a esta herramienta un enorme potencial como herramienta **predictiva**.

Sin embargo, la información que se puede extraer es mucho mayor: frecuencia y densidad de *spikes*, direcciónalidad de la información, procesos causales a partir de las asimetrías en las sinapsis, grados de variación de los pesos, etc. Esto puede ser utilizado para otros tipos de clasificadores o análisis:

- Aplicaciones de teoría de grafos pueden servir para estudiar la relevancia de cada nodo dentro de una red, o de una red dentro del cerebro.
- Por otro lado, la **conectividad efectiva** es un campo muy poco explorado todavía. Las técnicas de modelados causales son tremadamente complejas en estudios de fMRI debido, entre otras cosas, a la incapacidad de extraer los modelos dinámicos de la señal BOLD. La resolución espacio-temporal de esta plataforma ofrece una oportunidad indudable para estudios de información mutua, entropía, causalidad de Granger, etc.

Por otro lado, los datos de fMRI consisten en componentes de fase y magnitud. Sin embargo, solo la magnitud es utilizada en los análisis. La magnitud es no negativa, por lo que no se pueden diferenciar entre actividad positiva y negativa de BOLD. Una posible

mejora sería introducir también la fase en la codificación para obtener más información [216].

Otro aspecto a evaluar sería la capacidad de entrenar la red para obtener los mismos resultados a partir de datos sin determinadas (o todas) etapas de **pre-procesamiento**. Existe gran discusión sobre cómo y qué información es reducida o eliminada durante estas etapas, pudiendo haber ocasionado conclusiones erróneas en muchos de los estudios de los últimos 20 años.

Por último, sería recomendable comenzar el estudio de cómo codificar e introducir otros tipos de datos, como el DTI, el efecto químico de fármacos o modificaciones genéticas que afecten en la propagación de los *spikes* o en modificación de las sinápsis.

- **Clínicas:** a pesar del interés computacional desde la perspectiva de la IA, no deja de ser una plataforma con el objetivo de sufragar una necesidad actual como es el estudio dinámico de los procesos neuronales. Son múltiples las líneas de investigación englobadas por la neurociencia y en las que este trabajo tendría cabida: modelos animales y humanos de distinta edad y procedencia, estudios de dinámicas individuales y medicina personalizada, estudios de disfunciones o patologías, búsquedas funcionales, respuesta ante fármacos o estímulos, *bio-feedback*, etc.

Por otro lado, las herramientas de análisis actuales son complejas, tanto de utilizar como de interpretar. Los especialistas clínicos carecen de esta formación, por lo que dichas herramientas se relegan a determinados entornos de investigación. La automatización de este proceso permite su implantación como técnica estándar para todas las situaciones que se acaban de comentar en la práctica diaria de hospitales y centros de salud.

Otra de las ventajas clínicas relevantes es que el mismo diseño del sistema es perfectamente compatible (independiente, más bien) para todas las situaciones y para los distintos equipos que pueden encontrarse instalados en cada centro, ya que es totalmente independiente de ellos.

- **Otras posibles aplicaciones:** Existen múltiples áreas donde es necesario el estudio dinámico de patrones espacio-temporales y podrían verse beneficiadas por esta plataforma: metereología, evaluación de los mercados y estudios financieros, tráfico diario en grandes ciudades o centros comerciales, procesos productivos, etc. El modelo depende por completo por los datos, por lo que la topología de la red puede tomar cualquier forma y modificar los parámetros para distintos propósitos.

LISTA DE ACRÓNIMOS

ALFF: Amplitude of Low Frequency Fluctuations
ANN: Artificial Neural Network
ASL: Arterial Spin Labelling
BOLD: Blood-Oxygen-Level-Dependent
BPTT: Back-Propagation Through Time
CBF: Cerebral Blood Flow
CBV: Cerebral Blood Volume
CMRO₂: Cerebral Metabolic Rate of Oxygen
CNIC: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares
DCM: Dynamic Causal Modelling
dfc-MRI: Dynamic Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging
dHb: deoxyhaemoglobin
DTI: Diffusion Tensor Imagin
DTW: Dynamic Time Warping
EEG: Electroencephalography
EPSP: Excitatory Post-Synaptic Potential
EPI: Echo Planar Imaging
f-ALFF: fractional Amplitude of Low Frequency Fluctuations
FCM: Fuzzy Clustering Method
FOV: Field Of View
GM: Grey Matter
GMSR: Globan Mean Signal Regression
HCP: Human Connectome Project
HMM: Hidden Markov Models
HRF: Hemodynamic Response Function
IA: Inteligencia Artificial

IC: Independent Component
ICA: Independent Component Analysis
IPSP: Inhibitory Post-Synaptic Potential
LFO: Low Fluctuation Oscillations
LFP: Local Field Potential
LTM: Long-Term Memory
MEG: Magnetoencephalogram
MR: Magnetic Resonance
MRI: Magnetic Resonance Imaging
MRS: Magnetic Resonance Spectroscopy
MSN: Medial Septum Nuclei
MT: Middle Temporal Visual Area
MUA: Multi-Unit Activity
MVPA: Multi-Variate Pattern Analysis
NMR: Nuclear Magnetic Resonance
NOI: Network of Interest
PET: Positron Emission Tomography
PTN: Pyramidal Tract Neuron
RF: Radiofrequency
RNN: Recurrent Neural Networks
ROI: Region Of Interest
RSNC: Resting-State Network Consistency
SBCA: Seed-Based Correlation Analysis
SDF: Spike-Density Function
SNN: Spiking Neural Network
SNR: Signal-to-Noise Ratio
STM: Short-Term Memory
SWT: Small-World Topology
TR: Time of Repetition
WM: White Matter

REFERENCIAS

LISTA DE ENLACES

- [L0] www.github.com/josepm
- [L1] <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>
- [L2] <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- [L3] <https://afni.nimh.nih.gov/>
- [L4] <http://neuro.debian.net/>
- [L5] https://github.com/Neurita/neuro_docker
- [L6] <https://openneuro.org/>
- [L7] <https://openfmri.org/>
- [L8] <http://www.humanconnectomeproject.org/>
- [L9] <http://www.ukbiobank.ac.uk/>
- [L10] http://www.scholarpedia.org/article/Spike-timing_dependent_plasticity
- [L11] <http://nilearn.github.io/index.html>
- [L12] <https://www.openeuroscience.com>
- [L13] <http://www.cs.cmu.edu/afs/cs.cmu.edu/project/theo-81/www/>
- [L14] <http://gmriv.es/visimpl/>
- [L15] http://www.fz-juelich.de/ias/jsc/EN/Home/home_node.html

BIBLIOGRAFÍA

- [1] B. A. Logothetis, N.K., Wandell, “Interpreting the BOLD signal.,” *Annu. Rev. Physiol.*, pp. 66–735–69, 2004.
- [2] R. B. M. Buxton, “Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques,” *Cambridge Univ. Press. Cambridge*, p. 48109, 2002.
- [3] F. W. Wood, M. L. & Wehrli, “Principles of magnetic resonance imaging.,” *Magn. Reson. Imaging 3rd edn*, pp. 1–14, 1999.
- [4] R. W. B. Brown, R. W., Cheng, Y. C. N., Haacke, E. M., Thompson, M. R., & Venkatesan, “Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design: Second Edition.,” vol. 162, no. 5, pp. 860–869, 2014.
- [5] and S. M. S. Peter Jezzard, Paul M Matthews, “Functional MRI: An introduction to Methods.”
- [6] S.-G. Kim, “Perfusion MR Imaging: Evolution from Initial Development to Functional Studies,” *Neuroimage*, vol. 62, pp. 672–675, 2012.
- [7] B. R. Belliveau, J. W., Kennedy, D. N., McKinstry, R. C., Buchbinder, B. R., Weisskoff, R. M., Cohen, M. S., Vevea, J. M., Brady, T. J., and Rosen, “Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging.,” *Science (80-.).*, vol. 254, no. 1, pp. 716–719, 1991.
- [8] D. Le Bihan, “The ‘wet mind’: water and functional neuroimaging.,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, pp. R57–R90, 2007.
- [9] S. Ogawa, T. M. Lee, A. S. Nayak, and P. Glynn, “Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields.,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 14, no. 1, pp. 68–78, 1990.
- [10] A. Ekstrom, “How and when the fMRI BOLD signal relates to underlying neural activity- The danger in dissociation.,” *Brain Res.*, pp. 233–244, 2010.
- [11] L. Pauling and C. D. Coryell, “The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 22, pp. 210–216, 1936.
- [12] S.-G. Kim and S. Ogawa, “Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals.,” *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 32, no. 7, pp. 1188–

- 1206, 2012.
- [13] R. M. Yuval Nir, Lior Fisch, I. F. Hagar Gelbard-Sagiv, Amos Arieli, and R. Malach, “Coupling between Neuronal Firing Rate, Gamma LFP, and BOLD fMRI Is Related to Interneuronal Correlations,” *Curr. Biol.*, vol. 17, pp. 1275–1285, 2007.
- [14] N. K. Logothetis, “The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal,” *Philos Trans R Soc L. B Biol Sci*, vol. 357, no. 1424, pp. 1003–1037, 2002.
- [15] E. M. Izhikevich, “Polychronization: Computation with Spikes,” *Neural Comput.*, vol. 18, no. 2, pp. 245–282, 2006.
- [16] N. K. Logothetis, J. Pauls, M. Augath, T. Trinath, and A. Oeltermann, “Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal.,” *Nature*, vol. 412, no. 6843, pp. 150–7, 2001.
- [17] J. B. M. Goense and N. K. Logothetis, “Neurophysiology of the BOLD fMRI Signal in Awake Monkeys,” *Curr. Biol.*, vol. 18, no. 9, pp. 631–640, 2008.
- [18] and S. K. Wen-Ju Pan, Garth John Thompson1, Matthew Evan Magnuson1, Dieter Jaeger, “Infraslow LFP correlates to resting-state fMRI BOLD signals,” *Neuroimage*, vol. 74, pp. 288–297, 2013.
- [19] G. J. Thompson, W. J. Pan, M. E. Magnuson, D. Jaeger, and S. D. Keilholz, “Quasi-periodic patterns (QPP): Large-scale dynamics in resting state fMRI that correlate with local infraslow electrical activity,” *Neuroimage*, vol. 84, pp. 1018–1031, 2014.
- [20] J. Goense, Y. Bohraus, and N. K. Logothetis, “fMRI at High Spatial Resolution: Implications for BOLD-Models,” *Front. Comput. Neurosci.*, vol. 10, no. June, p. 66, 2016.
- [21] K. J. Friston, A. Mechelli, R. Turner, and C. J. Price, “Nonlinear Responses in fMRI: The Balloon Model, Volterra Kernels, and Other Hemodynamics,” *Neuroimage*, vol. 12, no. 4, pp. 466–477, 2000.
- [22] T. D. Wager, A. Vazquez, L. Hernandez, and D. C. Noll, “Accounting for nonlinear BOLD effects in fMRI: Parameter estimates and a model for prediction in rapid event-related studies,” *Neuroimage*, vol. 25, no. 1, pp. 206–218, 2005.
- [23] P. Garcés, E. Pereda, J. A. Hernández-Tamames, F. Del-Pozo, F. Maestú, and J. Ángel Pineda-Pardo, “Multimodal description of whole brain connectivity: A comparison of resting state MEG, fMRI, and DWI,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 37, no. 1, pp. 20–34, 2016.
- [24] K. J. Friston, “Functional and effective connectivity: a review,” *Brain Connect.*, vol. 1, no. 1, pp. 13–36, 2011.
- [25] A. L. Alexander, J. E. Lee, M. Lazar, and A. S. Field, “Diffusion tensor imaging of the brain.,” *Neurotherapeutics*, vol. 4, no. 3, pp. 316–29, 2007.
- [26] N. Makris, G. P. Gasic, and L. Garrido, “The ionic DTI model (iDTI) of dynamic diffusion tensor imaging (dTDT),” *MethodsX*, vol. 1, pp. 217–224, 2014.
- [27] G. S. Chilla, C. H. Tan, C. Xu, and C. L. Poh, “Diffusion weighted magnetic resonance imaging and its recent trend—a survey,” *Quant. Imaging Med. Surg.*, vol. 5, no. 3, pp. 407–422, 2015.
- [28] J. M. Chalovich and E. Eisenberg, “Assessing Functional Connectivity in the Human Brain by FMRI,” *Magn Reson Imaging*, vol. 25, no. 10, pp. 1347–1357, 2007.
- [29] T. Li, Kaiming; Guo, Lei; Nie, Jingxin; Gang, Li; Liu, “Riewiew of methods for functional brain connectivity detection using fMRI,” *Comput. Med. Imaging Graph.*, vol. 33, no. 2, pp. 131–139, 2009.
- [30] M. P. van den Heuvel and H. E. Hulshoff Pol, “Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity,” *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 20, no. 8, pp. 519–534, 2010.
- [31] K. E. Stephan and K. J. Friston, “Europe PMC Funders Group Analyzing effective connectivity with fMRI,” vol. 1, no. 3, pp. 446–459, 2011.
- [32] P. A. Valdes-Sosa, A. Roebroeck, J. Daunizeau, and K. Friston, “Effective connectivity: Influence, causality and biophysical modeling,” *Neuroimage*, vol. 58, no. 2, pp. 339–361, 2011.

- [33] J. Daunizeau, O. David, and K. E. Stephan, “Dynamic causal modelling: A critical review of the biophysical and statistical foundations,” *Neuroimage*, vol. 58, no. 2, pp. 312–322, 2011.
- [34] K. E. Stephan, W. D. Penny, R. J. Moran, H. E. M. den Ouden, J. Daunizeau, and K. J. Friston, “Ten simple rules for dynamic causal modeling,” *Neuroimage*, vol. 49, no. 4, pp. 3099–3109, 2010.
- [35] K. J. Friston, J. Kahan, B. Biswal, and A. Razi, “A DCM for resting state fMRI,” *Neuroimage*, vol. 94, pp. 396–407, 2014.
- [36] K. E. Stephan, N. Weiskopf, P. M. Drysdale, P. A. Robinson, and K. J. Friston, “Comparing hemodynamic models with DCM,” *Neuroimage*, vol. 38, no. 3, pp. 387–401, 2007.
- [37] A. Razi, J. Kahan, G. Rees, and K. J. Friston, “Construct validation of a DCM for resting state fMRI,” *Neuroimage*, vol. 106, pp. 1–14, 2015.
- [38] J. Kahan and T. Foltynie, “Understanding DCM: Ten simple rules for the clinician,” *Neuroimage*, vol. 83, pp. 542–549, 2013.
- [39] T. Schreiber, “Measuring information transfer,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 85, no. 2, pp. 461–464, 2000.
- [40] R. Vicente, M. Wibral, M. Lindner, and G. Pipa, “Transfer entropy-a model-free measure of effective connectivity for the neurosciences,” *J. Comput. Neurosci.*, vol. 30, no. 1, pp. 45–67, 2011.
- [41] G. H. Chang, Catie. Glover, “Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI,” *Neuroimage*, vol. 50, no. 1, pp. 81–98, 2010.
- [42] V. Kiviniemi *et al.*, “A Sliding Time-Window ICA Reveals Spatial Variability of the Default Mode Network in Time,” *Brain Connect.*, vol. 1, no. 4, pp. 339–347, 2011.
- [43] R. M. Hutchison, T. Womelsdorf, J. S. Gati, S. Everling, and R. S. Menon, “Resting-state networks show dynamic functional connectivity in awake humans and anesthetized macaques,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 34, no. 9, pp. 2154–2177, 2013.
- [44] M. Fukunaga *et al.*, “Large-amplitude, spatially correlated fluctuations in BOLD fMRI signals during extended rest and early sleep stages,” *Magn. Reson. Imaging*, vol. 24, no. 8, pp. 979–992, 2006.
- [45] K. R. a Van Dijk, T. Hedden, A. Venkataraman, K. C. Evans, S. W. Lazar, and R. L. Buckner, “Intrinsic Functional Connectivity As a Tool For Human Connectomics: Theory, Properties, and Optimization,” *J. Neurophysiol.*, vol. 103, no. 1, pp. 297–321, 2010.
- [46] C. J. Honey *et al.*, “Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, no. 6, pp. 2035–40, 2009.
- [47] R. M. Hutchison *et al.*, “Dynamic functional connectivity: Promise, issues, and interpretations,” *Neuroimage*, vol. 80, pp. 360–378, 2013.
- [48] A. Tsang *et al.*, “White matter structural connectivity is not correlated to cortical resting-state functional connectivity over the healthy adult lifespan,” *Front. Aging Neurosci.*, vol. 9, no. MAY, pp. 1–13, 2017.
- [49] B. B. Biswal, “Resting state fMRI: A personal history,” *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, pp. 938–944, 2012.
- [50] B. Biswal, Y. FZ, H. VM, and H. JS, “- Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using,” *Magn Reson Med*, vol. 34, no. 9, pp. 537–541, 1995.
- [51] M. D. Fox, A. Z. Snyder, J. L. Vincent, M. Corbetta, D. C. Van Essen, and M. E. Raichle, “From The Cover: The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 102, no. 27, pp. 9673–9678, 2005.
- [52] J. S. Damoiseaux *et al.*, “Consistent resting-state networks across healthy subjects,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 103, no. 37, pp. 13848–13853, 2006.
- [53] Z. et al. Shehzad, “The resting brain- unconstrained yet reliable.,” *Cereb. cortex*, vol. 19, pp. 2209–2229, 2009.
- [54] M. Boly *et al.*, “Intrinsic Brain Activity in Altered States of Consciousness,” *Ann. N.Y.*

- Acad. Sci.*, pp. 119–129, 2010.
- [55] J. L. Vincent *et al.*, “Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain,” *Nature*, vol. 447, no. 7140, pp. 83–86, 2007.
- [56] M. D. Greicius, G. Srivastava, A. L. Reiss, and V. Menon, “Default-mode network activity distinguishes Alzheimer’s disease from healthy aging: evidence from functional MRI.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, no. 13, pp. 4637–42, 2004.
- [57] R. L. Buckner, J. R. Andrews-Hanna, and D. L. Schacter, “The brain’s default network: Anatomy, function, and relevance to disease,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1124, pp. 1–38, 2008.
- [58] L. E. Hong *et al.*, “Nicotine Addiction and Nicotine’s Actions Are Associated with Separate Cingulate Cortex Functional Circuits,” *Arch Gen Psychiatry*, vol. 66, no. 4, pp. 431–441, 2010.
- [59] M. D. Fox and M. Greicius, “Clinical applications of resting state functional connectivity,” *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 4, no. June, p. 19, 2010.
- [60] M. Reza Daliri, “fMRI: Clinical and Research Applications,” *Omi. J. Radiol.*, vol. 1, no. 4, p. 7964, 2013.
- [61] M. E. Raichle and A. Z. Snyder, “A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea,” *Neuroimage*, vol. 37, no. 4, pp. 1083–1090, 2007.
- [62] E. Tagliazucchi and H. Laufs, “Decoding Wakefulness Levels from Typical fMRI Resting-State Data Reveals Reliable Drifts between Wakefulness and Sleep,” *Neuron*, vol. 82, no. 3, pp. 695–708, 2014.
- [63] M. E. Raichle, A. M. MacLeod, A. Z. Snyder, W. J. Powers, D. A. Gusnard, and G. L. Shulman, “A default mode of brain function.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 98, no. 2, pp. 676–82, 2001.
- [64] D. a Gusnard and M. E. Raichle, “Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 2, no. 10, pp. 685–694, 2001.
- [65] M. D. Greicius, B. Krasnow, A. L. Reiss, and V. Menon, “Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 100, no. 1, pp. 253–8, 2003.
- [66] C. F. Beckmann, M. DeLuca, J. T. Devlin, and S. M. Smith, “Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis,” *Philos. Trans. R. Soc.*, vol. 360, no. 1457, pp. 1001–1013, 2005.
- [67] J. D. Power *et al.*, “Functional network organization of the human brain,” *Neuron*, vol. 72, no. 4, pp. 665–678, 2011.
- [68] M. van den Heuvel, R. Mandl, and H. H. Pol, “Normalized cut group clustering of resting-state fMRI data,” *PLoS One*, vol. 3, no. 4, 2008.
- [69] X. N. Zuo, C. Kelly, J. S. Adelstein, D. F. Klein, F. X. Castellanos, and M. P. Milham, “Reliable intrinsic connectivity networks: Test-retest evaluation using ICA and dual regression approach,” *NeuroImage*, vol. 49, no. 3, pp. 2163–2177, 2010.
- [70] S. J. Harrison *et al.*, “Large-scale probabilistic functional modes from resting state fMRI,” *Neuroimage*, vol. 109, pp. 217–231, 2015.
- [71] D. Vidaurre *et al.*, “Discovering dynamic brain networks from big data in rest and task,” *Neuroimage*, 2017.
- [72] Van Essen *et al.*, “A multi-modal parcellation of human cerebral cortex.,” *Nature*, vol. 536, pp. 171–178, 2016.
- [73] K. Brodmann, “Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde (in German) Leipzig Johann Ambrosius Barth.” 1909.
- [74] A. L. C. et Al., “Defining Functional Areas in Individual Human Brains using Resting Functional Connectivity MRI.,” *Neuroimage*, vol. 41(1), pp. 45–57, 2008.
- [75] E. K. Miller *et al.*, “What we can do and what we cannot do with fMRI,” *Nature*, vol. 453, no. 7197, pp. 869–78, 2008.
- [76] M. Reimold, M. Slifstein, A. Heinz, W. Mueller-Schauenburg, and R. Bares, “Effect of spatial smoothing on t-maps: arguments for going back from t-maps to masked contrast images.,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 26, no. 6, pp. 751–759, 2006.
- [77] M. Brett, J. Lancaster, and K. Christoff, “Using the MNI brain with the Talairach atlas,”

- Neuroimage*, vol. 13, p. S85, 2001.
- [78] C. F. Beckmann, “Modelling with independent components,” *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, pp. 891–901, 2012.
- [79] R. E. Kelly *et al.*, “Visual inspection of independent components: Defining a procedure for artifact removal from fMRI data,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 189, no. 2, pp. 233–245, 2010.
- [80] G. Salimi-Khorshidi, G. Douaud, C. F. Beckmann, M. F. Glasser, L. Griffanti, and S. M. Smith, “Automatic denoising of functional MRI data: Combining independent component analysis and hierarchical fusion of classifiers,” *Neuroimage*, vol. 90, no. 0, pp. 449–468, 2014.
- [81] Z. S. Saad *et al.*, “Trouble at rest: how correlation patterns and group differences become distorted after global signal regression.,” *Brain Connect.*, vol. 2, no. 1, pp. 25–32, 2012.
- [82] R. Saad, Z., Reynolds, R.C., Jo, H.J., Gotts, S.J., Chen, G., Martin, A., Cox, “Correcting Brain-Wide Correlation Differences in Resting-State FMRI,” *Brain Connect.*, pp. 339–352, 2013.
- [83] C. M. Bennett, A. A. Baird, M. B. Miller, and G. L. Wolford, “Neural Correlates of Interspecies Perspective Taking in the Post-Mortem Atlantic Salmon: An Argument For Proper Multiple Comparisons Correction,” *J. Serendipitous Unexpected Results*, vol. 1, no. 1, pp. 1–5, 2011.
- [84] K. J. Worsley and K. J. Friston, “Analysis of fMRI Time-Series Revisited—Again,” *NeuroImage*, vol. 2, no. 3. pp. 173–181, 1995.
- [85] A. J. O’Toole, F. Jiang, H. Abdi, N. Pénard, J. P. Dunlop, and M. A. Parent, “Theoretical, statistical, and practical perspectives on pattern-based classification approaches to the analysis of functional neuroimaging data.,” *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 19, no. 11, pp. 1735–52, 2007.
- [86] J. Stelzer, G. Lohmann, K. Mueller, T. Buschmann, and R. Turner, “Deficient approaches to human neuroimaging.,” *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 8, no. July, p. 462, 2014.
- [87] Cole, “Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data,” *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 4, no. April, pp. 1–15, 2010.
- [88] J. D. Cohen *et al.*, “Computational approaches to fMRI analysis,” *Nat. Neurosci.*, vol. 20, no. 3, pp. 304–313, 2017.
- [89] B. A. Ardekani and I. Kanno, “Statistical methods for detecting activated regions in MRI of the brain,” *Magn. Reson. Imaging*, vol. 16, no. 10, pp. 1217–1225, 1998.
- [90] C. R. Pernet, “Misconceptions in the use of the General Linear Model applied to functional MRI: A tutorial for junior neuro-imagers,” *Front. Neurosci.*, vol. 8, no. 8 JAN, pp. 1–12, 2014.
- [91] J. B. Poline and M. Brett, “The general linear model and fMRI: Does love last forever?,” *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, pp. 871–880, 2012.
- [92] R. Hindriks *et al.*, “Corrigendum to ‘Can sliding-window correlations reveal dynamic functional connectivity in resting-state fMRI?’ [NeuroImage 127 (2016) 242–256] DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.055,” *Neuroimage*, vol. 132, p. 115, 2016.
- [93] P. Comon, “Independent component analysis, A new concept?,” *Signal Processing*, vol. 36, no. 3. pp. 287–314, 1994.
- [94] M. J. McKeown *et al.*, “Analysis of fMRI data by blind separation into independant spatial components,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 6, no. June 1997, pp. 160–188, 1998.
- [95] J. V. Stone, *Independent Component Analysis*, vol. 2. 2004.
- [96] A. Hyvärinen, J. Karhunen, and E. Oja, “Independent Component Analysis,” *Appl. Comput. Harmon. Anal.*, vol. 21, no. 1, pp. 135–144, 2001.
- [97] C. F. Beckmann, M. Deluca, J. T. Devlin, and S. M. Smith, “Decomposing FMRI data using ICA,” *Magn. Reson. Imaging*, vol. 1, no. 1995, pp. 1–16, 1995.
- [98] V. Kiviniemi, J. H. Kantola, J. Jauhainen, A. Hyvärinen, and O. Tervonen, “Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources,” *Neuroimage*, vol. 19, no. 2, pp. 253–260, 2003.
- [99] C. F. Beckmann, J. A. Noble, and S. M. Smith, “Investigating the intrinsic

- dimensionality of fMRI data for ICA,” *Neuroimage*, vol. 13, no. 6, p. 76, 2001.
- [100] L. Griffanti *et al.*, “Hand classification of fMRI ICA noise components,” *Neuroimage*, vol. 154, no. June, pp. 188–205, 2017.
- [101] M. J. McKeown, L. K. Hansen, and T. J. Sejnowski, “Independent component analysis of functional MRI: What is signal and what is noise?,” *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 13, no. 5, pp. 620–629, 2003.
- [102] Timothy E. J. Behrens and Olaf Sporns, “Human Connectomics,” *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 22, no. 1, pp. 144–153, 2012.
- [103] E. T. Bullmore and O. Sporns, “Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems.,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 10, no. 3, pp. 186–98, 2009.
- [104] V. M. Egu??luz, D. R. Chialvo, G. A. Cecchi, M. Baliki, and A. V. Apkarian, “Scale-free brain functional networks,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 94, no. 1, pp. 1–4, 2005.
- [105] D. A. Fair *et al.*, “Functional brain networks develop from a ‘local to distributed’ organization,” *PLoS Comput. Biol.*, vol. 5, no. 5, pp. 14–23, 2009.
- [106] M. Rubinov and O. Sporns, “Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations,” *Neuroimage*, vol. 52, no. 3, pp. 1059–1069, 2010.
- [107] M. P. van den Heuvel, C. J. Stam, M. Boersma, and H. E. Hulshoff Pol, “Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain,” *Neuroimage*, vol. 43, no. 3, pp. 528–539, 2008.
- [108] L. Deng, J. Sun, L. Cheng, and S. Tong, “Characterizing dynamic local functional connectivity in the human brain,” *Sci. Rep.*, vol. 6, no. 1, p. 26976, 2016.
- [109] L. Jiang and X.-N. Zuo, “Regional Homogeneity,” *Neurosci.*, vol. 22, no. 5, pp. 486–505, 2016.
- [110] A. H. Marblestone, G. Wayne, and K. P. Kording, “Towards an integration of deep learning and neuroscience,” *bioRxiv*, vol. 10, no. September, pp. 1–61, 2016.
- [111] L. Rousseeuw, P.J.; Kaufman, “Finding Groups in Data An Introduction to Cluster Analysis.,” *Wiley*, vol. 38, no. 3, pp. 285–286, 1990.
- [112] J. A. Hartigan and M. A. Wong, “Algorithm AS 136: A K-Means Clustering Algorithm,” *Appl. Stat.*, vol. 28, no. 1, p. 100, 1979.
- [113] J. C. Bezdek, R. Ehrlich, and W. Full, “FCM: The fuzzy c-means clustering algorithm,” *Comput. Geosci.*, vol. 10, no. 2–3, pp. 191–203, 1984.
- [114] S. C. (1967). Johnson, “Hierarchical clustering schemes.,” *Psychometrika*, vol. 32, no. 1967, pp. 241–254, 1967.
- [115] M. Daszykowski and B. Walczak, “Density-Based Clustering Methods,” *Compr. Chemom.*, vol. 2, pp. 635–654, 2010.
- [116] M. Ilango and V. Mohan, “A Survey of Grid Based Clustering Algorithms,” *Int. J. Eng. Sci. Technol.*, vol. 2, no. 8, pp. 3441–3446, 2010.
- [117] A. S. Shirkhorshidi, S. Aghabozorgi, and T. Ying Wah, “A Comparison study on similarity and dissimilarity measures in clustering continuous data,” *PLoS One*, vol. 10, no. 12, pp. 1–20, 2015.
- [118] B. Thirion, G. Varoquaux, E. Dohmatob, and J. B. Poline, “Which fMRI clustering gives good brain parcellations?,” *Front. Neurosci.*, vol. 8, no. 8 JUL, pp. 1–13, 2014.
- [119] K. Vijay and K. Selvakumar, “Brain FMRI Clustering Using Interaction K-MeansAlgorithm with PCA,” pp. 909–913, 2015.
- [120] R. Baumgartner, R. Somorjai, R. Summers, W. Richter, L. Ryner, and M. Jarmasz, “Resampling as a cluster validation technique in fMRI,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 11, no. 2, pp. 228–231, 2000.
- [121] R. Baumgartner, L. Ryner, W. Richter, R. Summers, M. Jarmasz, and R. Somorjai, “Comparison of two exploratory data analysis methods for fMRI: fuzzy clustering vs. principal component analysis,” *Magn Reson Imaging*, vol. 18, no. 1, pp. 89–94, 2000.
- [122] Y. Golland, P. Golland, S. Bentin, and R. Malach, “Data-driven clustering reveals a fundamental subdivision of the human cortex into two global systems,” *Neuropsychologia*, vol. 46, no. 2, pp. 540–553, 2008.
- [123] M. H. Lee *et al.*, “Clustering of resting state networks,” *PLoS One*, vol. 7, no. 7, pp. 1–12, 2012.

- [124] P. Bellec, P. Rosa-Neto, O. C. Lyttelton, H. Benali, and A. C. Evans, “Multi-level bootstrap analysis of stable clusters in resting-state fMRI,” *Neuroimage*, vol. 51, no. 3, pp. 1126–1139, 2010.
- [125] U. Moller *et al.*, “Pitfalls in the clustering of neuroimage data and improvements by global optimization strategies,” *Neuroimage*, vol. 14, no. 1 Pt 1, pp. 206–218, 2001.
- [126] C. Goutte, P. Toft, E. Rostrup, F. Nielsen, and L. K. Hansen, “On clustering fMRI time series.,” *Neuroimage*, vol. 9, no. 3, pp. 298–310, 1999.
- [127] A. Baune *et al.*, “Dynamical cluster analysis of cortical fMRI activation.,” *Neuroimage*, vol. 9, no. 5, pp. 477–89, 1999.
- [128] R. J. Meszlényi, P. Hermann, K. Buza, V. Gál, and Z. Vidnyánszky, “Resting state fMRI functional connectivity analysis using dynamic time warping,” *Front. Neurosci.*, vol. 11, no. FEB, pp. 1–17, 2017.
- [129] E. Functional, C. In, and F. Via, “HHS Public Access,” 2015.
- [130] T. Warren Liao, “Clustering of time series data - A survey,” *Pattern Recognit.*, vol. 38, no. 11, pp. 1857–1874, 2005.
- [131] S. F. V. Nielsen, K. H. Madsen, R. Røge, M. N. Schmidt, and M. Mørup, “Nonparametric Modeling of Dynamic Functional Connectivity in fMRI Data,” 2016.
- [132] D. Liu, “Data,” no. Bmei, pp. 151–155, 2014.
- [133] B. T. T. Yeo and W. Ou, “Clustering fMRI Time Series,” pp. 1–12, 2004.
- [134] R. Baumgartner, C. Windischberger, and E. Moser, “Quantification in functional magnetic resonance imaging: fuzzy clustering vs. correlation analysis,” *Magn Reson Imaging*, vol. 16, no. 2, pp. 115–125, 1998.
- [135] X. Golay, S. Kollias, G. Stoll, D. Meier, A. Valavanis, and P. Boesiger, “A new correlation-based fuzzy logic clustering algorithm for fMRI,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 40, no. 2, pp. 249–260, 1998.
- [136] X. Wang, K. Smith, and R. Hyndman, “Characteristic-based clustering for time series data,” *Data Min. Knowl. Discov.*, vol. 13, no. 3, pp. 335–364, 2006.
- [137] S. C. Ngan and X. Hu, “Analysis of functional magnetic resonance imaging data using self-organizing mapping with spatial connectivity,” *Magn Reson Med*, vol. 41, no. 5, pp. 939–946, 1999.
- [138] A. Mezer, Y. Yovel, O. Pasternak, T. Gorfine, and Y. Assaf, “Cluster analysis of resting-state fMRI time series,” *Neuroimage*, vol. 45, no. 4, pp. 1117–1125, 2009.
- [139] M. Deng, Q. L. Liu, J. Q. Wang, and Y. Shi, “A general method of spatio-temporal clustering analysis,” *Sci. China Inf. Sci.*, vol. 56, no. 10, pp. 1–14, 2013.
- [140] W. M. K. W. Gerstner, *Spiking neuron models. Single neurons, populations, plasticity.* NY- Cambridge University Press, 2002.
- [141] W. Maass, “Networks of spiking neurons: The third generation of neural network models,” *Neural Networks*, vol. 10, no. 9, pp. 1659–1671, 1997.
- [142] S. Ghosh-dastidar and A. G. Lichtenstein, “Review Article SPIKING NEURAL NETWORKS,” vol. 19, no. 4, pp. 295–308, 2009.
- [143] W. Maass, “Noisy spiking neurons with temporal coding have more computational power than sigmoidal neurons,” *Adv. Neural Inf. Process. Syst.*, vol. 9, pp. 211–217, 1997.
- [144] S. M. Bohte, J. N. Kok, and H. La Poutré, “Error-backpropagation in temporally encoded networks of spiking neurons,” *Neurocomputing*, vol. 48, pp. 17–37, 2002.
- [145] S. McKennoch, D. L. D. Liu, and L. G. Bushnell, “Fast Modifications of the SpikeProp Algorithm,” *2006 IEEE Int. Jt. Conf. Neural Netw. Proc.*, pp. 3970–3977, 2006.
- [146] S. M. Silva, A. E. Ruano, and Ieee, “Application of the Levenberg-Marquardt method to the training of spiking neural networks,” *2006 Ieee Int. Jt. Conf. Neural Netw. Proceedings, Vols 1-10*, pp. 3978–3982, 2006.
- [147] J. Xin and M. J. Embrechts, “Supervised learning with spiking neural networks,” *Int. Jt. Conf. Neural Networks. Proc. (Cat. No.01CH37222)*, vol. 3, no. 3, pp. 1772–1777, 2001.
- [148] Y. Xu, J. Yang, and S. Zhong, “An online supervised learning method based on gradient descent for spiking neurons,” *Neural Networks*, vol. 93, pp. 7–20, 2017.
- [149] F. Ponulak and A. Kasiński, “Supervised learning in spiking neural networks with

- ReSuMe: sequence learning, classification, and spike shifting.,” *Neural Comput.*, vol. 22, no. 2, pp. 467–510, 2010.
- [150] Y. Zeng, T. Zhang, and B. Xu, “Improving multi-layer spiking neural networks by incorporating brain-inspired rules,” *Sci. China Inf. Sci.*, vol. 60, no. 5, pp. 1–11, 2017.
- [151] E. M. Izhikevich, “Simple model of spiking neurons,” *IEEE Trans Neural Netw*, vol. 14, no. 6, pp. 1569–1572, 2003.
- [152] T. Iakymchuk, A. Rosado-Muñoz, J. F. Guerrero-Martínez, M. Bataller-Mompeán, and J. V Francés-Villora, “Simplified spiking neural network architecture and STDP learning algorithm applied to image classification,” *EURASIP J. Image Video Process.*, vol. 2015, no. 1, p. 4, 2015.
- [153] M. Beyeler, N. D. Dutt, and J. L. Krichmar, “Categorization and decision-making in a neurobiologically plausible spiking network using a STDP-like learning rule,” *Neural Networks*, vol. 48, pp. 109–124, 2013.
- [154] M. Gilson, “STDP in recurrent neuronal networks,” *Front. Comput. Neurosci.*, vol. 4, no. September, pp. 1–15, 2010.
- [155] B. R. Thomas Natschläger, “Spatial and temporal pattern analysis via spiking neurons,” *Netw. Comput. Neural Syst.*, vol. 9, no. 3, pp. 319–332, 1998.
- [156] C. Eliasmith *et al.*, “Functioning Brain,” *Science (80-.)*, vol. 338, no. i, pp. 1202–1205, 2012.
- [157] F. Zenke, E. J. Agnes, and W. Gerstner, “Diverse synaptic plasticity mechanisms orchestrated to form and retrieve memories in spiking neural networks.,” *Nat. Commun.*, vol. 6, p. 6922, 2015.
- [158] H. F. Song, G. R. Yang, and X. J. Wang, “Training Excitatory-Inhibitory Recurrent Neural Networks for Cognitive Tasks: A Simple and Flexible Framework,” *PLoS Comput. Biol.*, vol. 12, no. 2, pp. 1–30, 2016.
- [159] E. M. Izhikevich and G. M. Edelman, “Large-scale model of mammalian thalamocortical systems,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 105, no. 9, pp. 3593–3598, 2008.
- [160] H. Markram *et al.*, “Introducing the Human Brain Project,” *Procedia Comput. Sci.*, vol. 7, no. December, pp. 39–42, 2011.
- [161] R. Preissl *et al.*, “Compass: A scalable simulator for an architecture for cognitive computing,” *Int. Conf. High Perform. Comput. Networking, Storage Anal. SC*, 2012.
- [162] B.-N. Obama, “Fact Sheet - BRAIN Initiative.” 2014.
- [163] M. Gewaltig, A. Morrison, H. E. Plesser, B. B. Project, E. Polytechnique, and F. De Lausanne, “NEST by Example: An Introduction to the Neural Simulation Tool NEST Version 2.6.0,” 2012.
- [164] M. L. Hines and N. T. Carnevale, “The NEURON simulation environment.,” *Neural Comput.*, vol. 9, no. 6, pp. 1179–1209, 1997.
- [165] P. Sanz Leon *et al.*, “The Virtual Brain: a simulator of primate brain network dynamics.,” *Front. Neuroinform.*, vol. 7, no. June, p. 10, 2013.
- [166] P. Ritter, M. Schirner, A. R. McIntosh, and V. K. Jirsa, “The Virtual Brain Integrates Computational Modeling and Multimodal Neuroimaging,” *Brain Connect.*, vol. 3, no. 2, pp. 121–145, 2013.
- [167] A. P. Davison, “PyNN: a common interface for neuronal network simulators,” *Front. Neuroinform.*, vol. 2, no. January, p. 11, 2008.
- [168] S. B. Furber *et al.*, “Overview of the SpiNNaker system architecture,” *IEEE Trans. Comput.*, vol. 62, no. 12, pp. 2454–2467, 2013.
- [169] G. D. Magoulas, A. Prentza, N. Technical, and G.- Athens, “MACHINE LEARNING IN MEDICAL APPLICATIONS George D. Magoulas 1 and Andriana Prentza 2 1,” *Intell. Data Anal.*, vol. 1999, 1999.
- [170] S. M. Plis *et al.*, “Deep learning for neuroimaging: A validation study,” *Front. Neurosci.*, no. 8 JUL, pp. 1–11, 2014.
- [171] T. Carlson, E. Goddard, D. M. Kaplan, C. Klein, and J. B. Ritchie, “Ghosts in machine learning for cognitive neuroscience: Moving from data to theory,” *Neuroimage*, 2017.
- [172] F. Pereira, T. Mitchell, and M. Botvinick, “Machine learning classifiers and fMRI: A tutorial overview,” *Neuroimage*, vol. 45, pp. S199–S209, 2009.

- [173] T. C. Kietzmann, P. McClure, and N. Kriegeskorte, “Deep Neural Networks in Computational Neuroscience,” 2017.
- [174] G. Varoquaux and B. Thirion, “How machine learning is shaping cognitive neuroimaging,” *Gigascience*, vol. 3, no. 1, p. 28, 2014.
- [175] M. Hanke, Y. O. Halchenko, P. B. Sederberg, S. José, J. V Haxby, and S. Pollmann, “PyMVPA: A python toolbox for multivariate pattern analysis of fmri data,” vol. 7, no. 1, pp. 37–53, 2009.
- [176] N. K. Kasabov, “NeuCube: A spiking neural network architecture for mapping, learning and understanding of spatio-temporal brain data,” *Neural Networks*, vol. 52, pp. 62–76, 2014.
- [177] M. G. Doborjeh, E. Capecci, and N. Kasabov, “Classification and segmentation of fMRI Spatio-Temporal Brain Data with a NeuCube evolving Spiking Neural Network model,” *IEEE SSCI 2014 - 2014 IEEE Symp. Ser. Comput. Intell. - EALS 2014 2014 IEEE Symp. Evol. Auton. Learn. Syst. Proc.*, no. December, pp. 73–80, 2014.
- [178] N. Kasabov, “Evolving spiking neural networks for spatio- and spectro-temporal pattern recognition.,” *Neural Netw.*, vol. 41, pp. 188–201, 2013.
- [179] E. Capecci, N. Kasabov, and G. Y. Wang, “Analysis of connectivity in NeuCube spiking neural network models trained on EEG data for the understanding of functional changes in the brain: A case study on opiate dependence treatment,” *Neural Networks*, vol. 68, no. October 2016, pp. 62–77, 2015.
- [180] N. Sengupta, C. B. McNabb, N. Kasabov, and B. R. Russell, “Integrating Space , Time and Direction in Spiking Neural Networks : A Case Study on Multimodal Brain Data Modelling,” pp. 1–13.
- [181] M. M. Taylor, “The problem of stimulus structure in the behavioural theory of perception.,” *J. Behav. Sci.*, vol. 3, no. March, pp. 23–45, 1973.
- [182] van H. Gerstner, Ritz, “Why spikes Hebbian learning and retrieval of time-resolved excitation patterns.” 1993.
- [183] W. Gerstner, R. Kempter, J. L. van Hemmen, and H. Wagner, “A neuronal learning rule for sub-millisecond temporal coding.,” *Nature*, vol. 383, no. 6595. pp. 76–81, 1996.
- [184] H. Markram, J. Lübke, M. Frotscher, and B. Sakmann, “Regulation of Synaptic Efficacy by Coincidence of Postsynaptic APs and EPSPs Published by : American Association for the Advancement of Science Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/2891905> Your use of the JSTOR archive indicates your acceptance of the,” vol. 275, no. 5297, pp. 213–215, 2016.
- [185] A. Frick and D. Johnston, “Plasticity of dendritic excitability,” *J. Neurobiol.*, vol. 64, no. 1, pp. 100–115, 2005.
- [186] G. S. Stent, “A physiological mechanism for Hebb’s postulate of learning.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 70, no. 4, pp. 997–1001, 1973.
- [187] G. Q. Bi and M. M. Poo, “Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type.,” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, vol. 18, no. 24. pp. 10464–10472, 1998.
- [188] W. Senn and J. Pfister, “Spike-Timing Dependent Plasticity , Learning Rules,” *Encycl. Comput. Neurosci.*, no. 2001, pp. 1–10, 2014.
- [189] P. J. Sjöström, a Rancz, a Roth, and M. Häusser, “Dendritic Excitability and Synaptic Plasticity Dendritic Excitability and Synaptic Plasticity,” *Physiol. Rev.*, vol. 88, no. November 2009, pp. 1–28, 2010.
- [190] H. Hayashi and J. Igarashi, “LTD windows of the STDP learning rule and synaptic connections having a large transmission delay enable robust sequence learning amid background noise,” *Cogn. Neurodyn.*, vol. 3, no. 2, pp. 119–130, 2009.
- [191] N. Caporale and Y. Dan, “Spike Timing – Dependent Plasticity : A Hebbian Learning Rule,” *Annu . Rev . Neurosci*, vol. 31, pp. 25–46, 2008.
- [192] V. Pawlak, J. R. Wickens, A. Kirkwood, and J. N. D. Kerr, “Timing is not everything: Neuromodulation opens the STDP gate,” *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, no. OCT. 2010.

- [193] B. Gardner and A. Grüning, “Learning temporally precise spiking patterns through reward modulated spike-timing-dependent plasticity,” *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics)*, vol. 8131 LNCS, pp. 256–263, 2013.
- [194] D. A. Butts, P. O. Kanold, and C. J. Shatz, “A burst-based ‘Hebbian’ learning rule at retinogeniculate synapses links retinal waves to activity-dependent refinement,” *PLoS Biol.*, vol. 5, no. 3, pp. 0651–0661, 2007.
- [195] V. Delattre, D. Keller, M. Perich, H. Markram, and E. B. Muller, “Network-timing-dependent plasticity,” *Front. Cell. Neurosci.*, vol. 9, no. June, pp. 1–11, 2015.
- [196] A. Mahmoudi, S. Takerkart, F. Regragui, D. Boussaoud, and A. Brovelli, “Multivoxel pattern analysis for fMRI data: A review,” *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 2012, 2012.
- [197] N. Kriegeskorte, R. Goebel, and P. Bandettini, “Information-based functional brain mapping,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 103, pp. 3863–3868, 2006.
- [198] H. Eavani, T. D. Satterthwaite, R. E. Gur, R. C. Gur, and C. Davatzikos, “Unsupervised Learning of Functional Network Dynamics in Resting State fMRI,” *Brain*, pp. 426–437, 2009.
- [199] J. Taghia, S. Ryali, T. Chen, K. Supekar, W. Cai, and V. Menon, “Bayesian switching factor analysis for estimating time-varying functional connectivity in fMRI,” *Neuroimage*, vol. 155, pp. 271–290, 2017.
- [200] S. Dang, S. Chaudhury, B. Lall, and P. K. Roy, “Learning effective connectivity from fMRI using autoregressive hidden Markov model with missing data,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 278, pp. 87–100, 2017.
- [201] R. et al Salvador, “A simple view of the brain through a frequency-specific functional connectivity measure.,” *Neuroimage*, vol. 39, pp. 279–289, 2008.
- [202] G. Goelman and R. Dan, “Multiple-region directed functional connectivity based on phase delays,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 38, no. 3, pp. 1374–1386, 2017.
- [203] G. Goelman *et al.*, “Frequency-phase analysis of resting-state functional MRI,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. October 2016, pp. 1–13, 2017.
- [204] J. J. Wang *et al.*, “Amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) and fractional ALFF in migraine patients: A resting-state functional MRI study,” *Clin. Radiol.*, vol. 71, no. 6, pp. 558–564, 2016.
- [205] Y. F. Zang *et al.*, “Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI,” *Brain Dev.*, vol. 29, no. 2, pp. 83–91, 2007.
- [206] Q.-J. Qi-Hong Zoua, Chao-Zhe Zhua, Yihong Yangb, Xi-Nian Zuoc, Xiang-Yu Longa, c and Y.-F. Z. Caod, Yu-Feng Wangd, “An improved approach to detection of amplitude of low- frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: Fractional ALFF,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 172, no. 1, pp. 137–141, 2008.
- [207] and B. B. Rui Yuan, Xin Di, Eun H. Kim, Sabrina Barik, Bart Rypma, “Regional Homogeneity of Resting-state fMRI Contributes to Both Neurovascular and Task Activation Variations,” *Magn Reson Imaging*, vol. 31, no. 9, 2013.
- [208] B. Schrauwen, D. Verstraeten, and J. Van Campenhout, “An overview of reservoir computing: theory, applications and implementations,” *Proc. 15th Eur. Symp. Artif. Neural Networks*, no. April, pp. 471–82, 2007.
- [209] S. M. Smith *et al.*, “Resting-state fMRI in the Human Connectome Project,” *Neuroimage*, vol. 80, pp. 144–168, 2013.
- [210] Z. Chen and V. Calhoun, “Volumetric BOLD fMRI simulation: from neurovascular coupling to multivoxel imaging.,” *BMC Med. Imaging*, vol. 12, no. 1, p. 8, 2012.
- [211] D. Ruppert, “Stochastic approximation,” no. December 2013, 1988.
- [212] and E. F. A. Smolders, G. Valente, F. De Martino, N. Staeren, P. Scheunder1, J. Sijbers, R. Goebel, “Spatio-temporal fuzzy clustering of fMRI timeseries,” vol. 35, no. 1, p. 3186, 2007.
- [213] M. Alexiuk and N. Pizzi, “Cluster validation indices for fMRI data: Fuzzy C-Means with feature partitions versus cluster merging strategies,” *Meet. Fuzzy Information, 2004. Process.*, pp. 298–301, 2004.

- [214] S. Sen and N. Sajja, “Robustness of reputation-based trust: Boolean case,” *Proc. first Int. Jt. Conf. Auton. agents multiagent Syst. Part 1*, pp. 288–293, 2002.
- [215] F. Janoos, O. Irfanoglu, R. Machiraju, and I. Morocz, “Visualizing Brain Activity from fMRI Data,” *Cse.Ohio-State.Edu*.
- [216] Z. Chen and V. D. Calhoun, “Two pitfalls of BOLD fMRI magnitude-based neuroimage analysis: Non-negativity and edge effect,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 199, no. 2, pp. 363–369, 2011.
- [217] P. G. Steg *et al.*, “ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation,” *Eur. Heart J.*, Sep. 2012.
- [218] WHO, “The top 10 causes of death: Fact sheet N°310,” *World Health Organisation*, 2013. .
- [219] F. Ottani *et al.*, “Prodromal angina limits infarct size. A role for ischemic preconditioning.,” *Circulation*, vol. 91, no. 2, pp. 291–297, 1995.
- [220] D. Gerd Heusch, MD,* Hans Erik Bøtker, MD, PhD, y Karin Przyklenk, PhD, z Andrew Redington, MD, x Derek Yellon, PhD, “Remote ischemic conditioning,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 65, no. 2, pp. 177–95, 2015.
- [221] H. E. Bøtker *et al.*, “Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial,” *Lancet*, vol. 375, no. 9716, pp. 727–734, 2010.
- [222] A. Gourine and A. V Gourine, “Neural mechanisms of cardioprotection.,” *Physiology (Bethesda)*., vol. 29, pp. 133–40, 2014.
- [223] X. Wang *et al.*, “Loss of the miR-144/451 cluster impairs ischaemic preconditioning-mediated cardioprotection by targeting Rac-1,” *Cardiovasc. Res.*, vol. 94, pp. 379–390, 2012.
- [224] U. Sadat, “Signaling pathways of cardioprotective ischemic preconditioning,” *Int. J. Surg.*, vol. 7, no. 6, pp. 490–498, 2009.
- [225] D. Wei, C. Ren, X. Chen, and H. Zhao, “The chronic protective effects of limb remote preconditioning and the underlying mechanisms involved in inflammatory factors in rat stroke,” *PLoS One*, vol. 7, no. 2, 2012.
- [226] T. Steensrud *et al.*, “Pretreatment with the nitric oxide donor SNAP or nerve transection blocks humoral preconditioning by remote limb ischemia or intra-arterial adenosine.,” *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 299, no. 24, pp. H1598–H1603, 2010.
- [227] S. Mastitskaya *et al.*, “Cardioprotection evoked by remote ischaemic preconditioning is critically dependent on the activity of vagal pre-ganglionic neurones,” *Cardiovasc. Res.*, vol. 95, pp. 487–494, 2012.
- [228] A. C. Merlocco *et al.*, “Transcutaneous electrical nerve stimulation as a novel method of remote preconditioning: in vitro validation in an animal model and first human observations,” *Basic Res Cardiol*, vol. 109, no. 3, p. 406, 2014.
- [229] S. D. Rosen, “From Heart to Brain: The Genesis and Processing of Cardiac Pain,” *Can. J. Cardiol.*, vol. 28, no. 2, pp. S7–S19, 2012.
- [230] S. D. Rosen, “Silent Ischemia as a Central Problem: Regional Brain Activation Compared in Silent and Painful Myocardial Ischemia,” *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 198, no. 11, pp. 223–227, 1996.
- [231] earaldo Rosen, Stuart D., paulesu, “Central nervous system pathways mediating angina pectoris.,” *Lancet*, vol. 344, no. 8927. pp. 964–965, 1994.
- [232] N. K. Logothetis, J. Pauls, M. Augath, T. Trinath, and a Oeltermann, “Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal.,” *Nature*, vol. 412, no. 6843, pp. 150–7, 2001.
- [233] M. H. Lee, C. D. Smyser, and J. S. Shimony, “Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications.,” *AJNR. Am. J. Neuroradiol.*, vol. 34, no. 10, pp. 1866–72, 2013.
- [234] M. Ploner, M. C. Lee, K. Wiech, U. Bingel, and I. Tracey, “Prestimulus functional connectivity determines pain perception in humans.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 107, no. 1, pp. 355–60, 2010.

- [235] S. P. Loukogeorgakis, A. T. Panagiotidou, M. W. Broadhead, A. Donald, J. E. Deanfield, and R. J. MacAllister, “Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: Role of the autonomic nervous system,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 46, no. 3, pp. 450–456, 2005.

MATERIAL COMPLEMENTARIO
ANEXOS

ANEXO I. PROTOCOLO ESTUDIO PRECONBRAIN

Evaluación mediante resonancia magnética funcional de los cambios en la actividad cerebral secundarios al proceso de pre-condicionamiento de isquemia remota

El autor de este trabajo ha disfrutado de las becas CICERONE (durante el verano de 2016) y de la beca MASTER (durante el curso 2016/2017), ambas de CNIC. Allí, ha sido incorporado al grupo Traslacional para la Imagen y la Terapia Cardiovascular de Borja Ibáñez para realizar el análisis y procesamiento de imágenes funcionales de resonancia magnética. Es en ese punto donde nace este proyecto al descubrir la necesidad de una plataforma computacional flexible, multimodal y con la capacidad de seguir las variaciones dinámicas para los experimentos del proyecto H2H y PreconBrain. Ambos proyectos pioneros buscan la relación funcional entre corazón y cerebro en algunas de las principales causas de mortalidad de la sociedad actual, como el infarto de miocardio o el alzheimer. **A continuación se proporciona información confidencial sobre los estudios con el único objetivo de servir de apoyo a esta memoria. Para conocer más detalles, publicar o distribuir cualquier información de este Anexo I se debe consultar y pedir permiso al autor de este trabajo.**

1 - Antecedentes y justificación del estudio:

La cardiopatía isquémica sigue siendo la primera causa individual de muerte en todo el mundo. En Europa, uno de cada seis hombres y una de cada siete mujeres morirán a causa de un infarto agudo de miocardio. La mortalidad intrahospitalaria asociada al infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) ha descendido desde el uso de la reperfusión precoz como tratamiento de elección. Sin embargo, los pacientes que sobreviven a un IAMCEST presentan un alto riesgo de presentar eventos en el futuro, como insuficiencia cardíaca, arritmias malignas o muerte súbita. El tamaño final del infarto es reconocido como el principal factor determinante de eventos adversos futuros, por lo que reducir el tamaño del infarto tras un IAMCEST se ha convertido en un objetivo prioritario en la investigación cardiovascular. [217], [218]

En 1995 Ottani et.al encontraron que pacientes con angina prodromal (antes del infarto) sufrían un menor daño tisular, siendo menor el miocardio infartado en comparación con los que no lo presentaban[219]. Algunos años después se descubrió en modelos animales que provocando episodios recortados de isquemia remota también disminuía el tamaño de la cicatriz. Así, la isquemia transitoria en cualquier zona del organismo parece generar cardio-protección. La forma más sencilla y traslacional de generar isquemia transitoria remota en humanos es mediante un esfigmomanómetro braquial. En numerosos estudios preclínicos y clínicos se ha utilizado este método de pre-condicionamiento isquémico remoto (RIPC), hinchando el manguito hasta 200 mmHg, manteniendo esta presión durante 5 minutos para generar isquemia local, liberando la presión por cinco minutos y volviendo a subir la presión completando un total de tres ciclos de 5 minutos de isquemia remota. En modelos animales, el RIPC ha demostrado reducir el tamaño del

infarto miocárdico si se realiza durante la obstrucción de la arteria coronaria[220]. En el contexto clínico, aun existiendo controversia, parece que también existe este efecto cardio-protector [221]. A día de hoy, el mecanismo por el cual el pre-condicionamiento remoto ejerce esta cardio-protección no es del todo conocido.

Existe un debate entre dos potenciales mecanismos que podrían explicar el efecto del RIPC. Una hipótesis defiende que el efecto de cardio-protección proviene de factores humorales que circulan por la sangre, mientras que la otra hipótesis apunta hacia un mecanismo neuromediado. Los defensores de la hipótesis humoral promulgan que se trata de una combinación de factores circulantes en sangre, entre los que se encuentran el miRNA 144 (un péptido de 180 KDalton), y otros factores químicos que modulan las bombas de los receptores Beta y ATP/K+. En modelos porcinos se ha llegado a demostrar que una trasfusión de sangre de un animal al que se le ha realizado el RIPC tiene capacidad cardio-protectora en otro animal con IAM. Igualmente, se ha observado que factores circulantes provenientes de sangre “pre-condicionada” de humanos pueden ejercer un efecto cardio-protector en modelos murinos de infarto[220], [222]–[224].

La otra hipótesis para explicar el efecto del RIPC es la neuronal o neuromediada. Para testar esta posibilidad se utiliza resonancia magnética funcional (fMRI). Uno de los principales argumentos experimentales en los que se apoya esta teoría proviene de estudios que han demostrado que tanto en humanos como en animales el bloqueo de la señalización neuronal puede evitar el efecto protector del precondicionamiento[225], [226]. Así, se han realizado experimentos donde el efecto cardio-protector se ha abolido tras denervar el corazón por vía farmacológica o mediante bloqueo ganglionar[227]. También hay estudios clínicos donde se ha testado esta hipótesis neuronal, aunque con diferentes aproximaciones experimentales. Algunos investigadores han encontrado que estos marcadores de RIPC no aparecen en pacientes diabéticos que sufren neuropatía periférica[220]. Un argumento a favor de esta teoría neuromediada es que existen otras terapias alternativas que podrían compartir el mecanismo con el RIPC. Así, parece que la capsaicina tópica y la electroneuroestimulación pueden evitar la liberación de mediadores de RIPC mediante bloqueo de señalización nerviosa[228]. Dada la evidencia actual, parece que el mecanismo de RIPC es dual, siendo ciertas ambas teorías humoral y neuronal.

En el contexto de la RIPC, parece claro que el sistema nervioso central está implicado en la génesis y transmisión de las señales neuromediadas. La percepción de cualquier estímulo es procesada por el cerebro. En el caso de la isquemia miocárdica, Rosen et al observaron que tras la inducción farmacológica de isquemia, cabía diferenciar dos tipos de respuesta cerebral dependiendo de si aparecía angina clínica (estímulo doloroso) o si no aparecía dolor (angina silente). Así los pacientes con angina clínica tenían activación diferenciada del hipotálamo, tálamo, hipocampo y corteza estriada derecha cerebral[229]–[231].

La resonancia funcional cerebral (fMRI) se basa en la llamada respuesta hemodinámica cerebral a un determinado estímulo. Cuando una zona del cerebro se activa, recibe una mayor oxigenación a través de un mayor aporte sanguíneo. Se puede detectar esta respuesta hemodinámica a un estímulo mediante secuencias específicas denominadas secuencias BOLD (Blood oxygen level-dependent) potenciadas en T2*, que detectan zonas activadas del cerebro a partir de los cambios en su oxigenación sanguínea. Para demostrar la capacidad de la fMRI para detectar estos cambios se ha comparado esta técnica con la magnetoencefalografía (MEG), correlacionándose la actividad de fMRI con los potenciales de acción de MEG[232].

Las adquisiciones de fMRI se pueden llevar a cabo en distintas situaciones, dependiendo de si se ejerce un estímulo o no. En nuestro estudio proponemos la realización del estudio de fMRI en dos situaciones distintas: una durante la realización del RIPC y otro en “resting state” antes y después del RIPC. El resting state cerebral es un estado de conectividad y actividad intrínseca del cerebro de frecuencias muy bajas (<0.1 Hz) que aparecen en estado de descanso[233]. Se ha demostrado que el “resting state” es muy importante en la percepción de los estímulos por el cerebro, así por ejemplo Tracey et al demostraron que la percepción del dolor depende de este estado previo de la conectividad cerebral[234]. Con la adquisición durante el RIPC podremos evaluar cómo las diferentes partes del cerebro integran este estímulo. El “resting-state” antes y después del estímulo nos informará de la conectividad entre las redes cerebrales.

Los mecanismos por los cuales el cerebro procesa el RIPC no han sido estudiados con anterioridad mediante fMRI, siendo este el objeto de nuestra investigación. El Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), posee la infraestructura y capacidad técnica (incluyendo un scanner de MRI 3 Tesla) para la realización los estudios de resonancia funcional. Por su parte, la empresa Philips, en el contexto de su acuerdo marco con CNIC, aportará la experiencia y capacidad de desarrollo para la consecución de este proyecto.

Como resumen, diremos que el conocimiento actual del mecanismo de acción neuromediado del RIPC es muy escaso. Dado que disponemos de una técnica de resonancia magnética funcional (fMRI) y una infraestructura preparadas para su estudio, nos proponemos conocer si el RIPC (precondicionamiento por isquemia remota-estímulos transitorios de isquemia remota) activa determinadas áreas cerebrales y/o si tiene efecto sobre la conectividad cerebral.

2 - Objetivo:

El objetivo de este estudio es identificar la activación de distintas zonas del cerebro y los cambios en la organización de conectividad funcional antes, durante, y después del estímulo ejercido por el precondicionamiento remoto (RIPC).

3 - Hipótesis:

El estímulo ejercido por EL RIPC activa unas zonas específicas del cerebro y actúa sobre las redes de interconexión cerebrales de modo reproducible. Nuestra hipótesis está enfocada de un modo observacional “prueba de concepto”, ya que actualmente no se conoce cómo los estímulos de isquemia transitoria/reperfusión están procesados por el cerebro.

4 - Diseño:

Se trata de un estudio de bajo nivel de intervención, de un solo brazo con diseño de prueba de concepto, en participantes sanos. La intervención consistirá en la realización del protocolo establecido no invasivo de precondicionamiento remoto (RIPC) y un protocolo “SHAM”.

El protocolo RIPC consistirá en hinchar y deshinchar el manguito de tensión hasta 200 mmHg por 5 minutos un total de tres veces. El protocolo “SHAM” será igual, pero hinchando el manguito hasta 20 mmHg por debajo de su presión arterial diastólica basal de tal modo que no se corte el flujo de sangre al brazo. Los voluntarios tendrán cuatro estudios de resonancia cerebral en total.

La primera semana se realizará el protocolo SHAM o RIPC elegido de una manera aleatoria y ciega para el voluntario y en la segunda semana recibirán el protocolo que no hubieran recibido la semana anterior. Se realizará una segunda adquisición 24 horas después de la intervención para evaluar potenciales cambios derivados de la “segunda onda” de cardioprotección ejercida por el RIPC, que ha sido descrita en estudios previos[235] La forma de evaluación será mediante resonancia magnética funcional cerebral, comparando los estudios realizados en el mismo participante con/sin intervención; esto es, protocolo RIPC versus protocolo SHAM.

Se planean realizar dos resonancias magnéticas funcionales por protocolo en cada sujeto, separadas entre sí por 24 horas. En el estudio del día 1 se realizará la intervención (precondicionamiento remoto o SHAM), mientras que el estudio del día 2 consistirá en una resonancia cerebral basal sin estímulos. Esta secuencia se repetirá una semana después.

Variable Principal: Cambios en la activación cerebral o conectividad funcional provocados por el RIPC.

Variable Secundaria: Cambios en parámetros fisiológicos: la frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria.

Protocolo de adquisición/ Estudio de Resonancia Magnética Funcional:

Todas las imágenes y volúmenes funcionales serán adquiridos por la máquina de resonancia magnética de Philips Ingenuity 3T. Los voluntarios no deberán tomar cafeína ni alcohol en las

24 horas previas al estudio. El protocolo de resonancia magnética tendrá dos partes: La primera centrada en la anatomía, con una secuencia potenciada en T1 saturación grasa, con los siguientes parámetros: imagen con 180 cortes, tiempo de echo (TE) de 4ms, tiempo de repetición (TR) de 8ms, y Flip Angle (FA) de 8°. En la segunda parte del estudio se adquirirán las imágenes funcionales, con los siguientes parámetros: 22 cortes, TE de 35 ms, TR de 1875 ms y FA de 85°. Cada estudio se iniciará con una secuencia de localización antes de la imagen anatómica. Con el voluntario introducido en el imán de RM y el manguito braquial colocado en el brazo pero desinchado, realizaremos un estudio funcional en que el participante tendrá que tocar sus dedos de la mano correspondientes al brazo del manguito para hacer control de calidad durante 5 minutos. Tras este “control de calidad” empezaremos el estudio basal funcional para obtener un “resting-state” del cerebro, con una duración de 10 minutos. Después este primer estudio hincharemos el manguito del brazo y haremos el estudio funcional del primer ciclo de isquemia. Tras 5 minutos de isquemia y sin salir el participante de la máquina, desincharemos el manguito y esperaremos por 5 minutos el ciclo de reperfusión. Repetiremos este ciclo dos veces más por un tiempo total de 30 minutos y tres ciclos en total. A partir de este punto haremos un estudio post-precondicionamiento de resting-state sin estímulo alguno de 10 minutos. A las 24 horas de este estudio, realizaremos una nueva adquisición pero solo de “resting state” por un total de 17 minutos (ver más arriba).

5- Protocolo Animal.

Para comparar los mecanismos neuromediados durante el pre-condicionamiento remoto y una cardiopatía isquémica real, se practicarán infartos de miocardio en modelo porcino dentro de la resonancia magnética durante estudios funcionales de cerebro.

Dichos estudios funcionales tienen una duración de 60 minutos. Un experimento común de fMRI dura entre 5 y 15 minutos. A esto se suma el factor de que no existen estudios previos similares y el desconocimiento sobre los mecanismos neuronales implicados es total, por lo que es necesario algún método multivariante capaz de analizar todo el cerebro, de forma no supervisada. Además, la capacidad de cómputo requerida es realmente grande, por lo que es necesario distribuir el procesamiento. Todos estos factores han conducido a la realización del trabajo presentado en el artículo, con la colaboración y supervisión técnica de José L. Ayala (UCM) y Olga C. Santos (UNED).

El resto de detalles sobre este protocolo son confidenciales y no se ha obtenido autorización para introducirlos en esta memoria. Si se considerase necesario para la evaluación de este trabajo, puede consultarse al autor.

REFERENCIAS ANEXO I

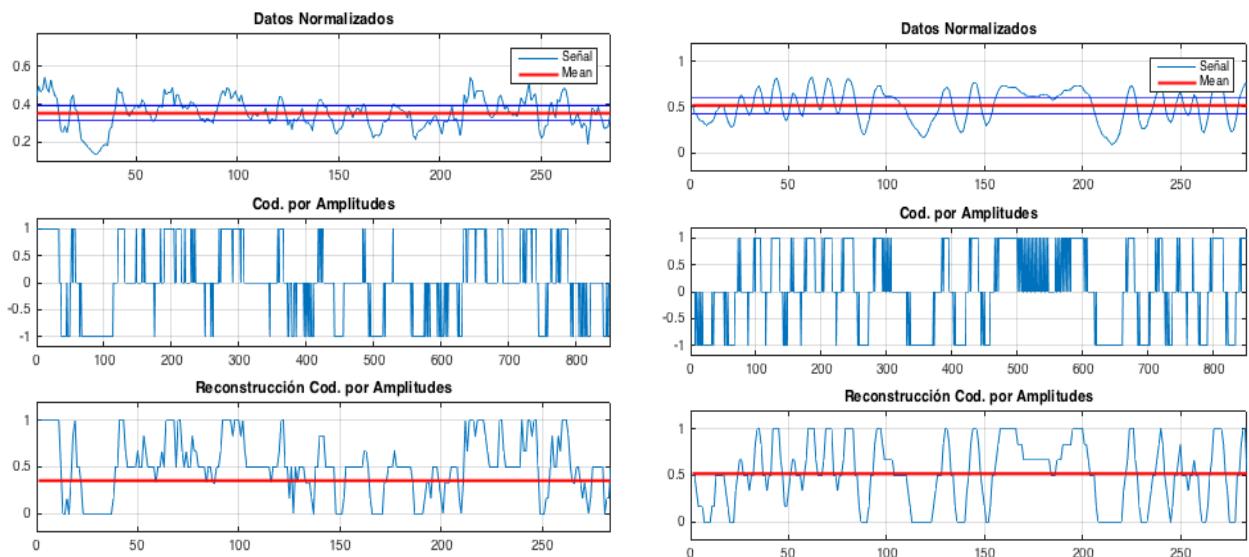
1. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012.
<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2012/09/11/eurheartj.ehs215.abstract>.
2. WHO. The top 10 causes of death: Fact sheet N°310. *World Heal Organ.* 2013.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
3. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, et al. Prodromal angina limits infarct size. A role for ischemic preconditioning. *Circulation.* 1995;91(2):291-297.
doi:10.1161/01.CIR.91.2.291.
4. Gerd Heusch, MD,* Hans Erik Bøtker, MD, PHD, y Karin Przyklenk, PHD, z Andrew Redington, MD, x Derek Yellon, PHD D. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(2):177-195. doi:10.2459/JCM.0b013e328357bff2.
5. Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9716):727-734. doi:10.1016/S0140-6736(09)62001-8.
6. Gourine A, Gourine A V. Neural mechanisms of cardioprotection. *Physiology (Bethesda).* 2014;29:133-140. doi:10.1152/physiol.00037.2013.
7. Wang X, Zhu H, Zhang X, et al. Loss of the miR-144/451 cluster impairs ischaemic preconditioning-mediated cardioprotection by targeting Rac-1. *Cardiovasc Res.* 2012;94:379-390. doi:10.1093/cvr/cvs096.
8. Sadat U. Signaling pathways of cardioprotective ischemic preconditioning. *Int J Surg.* 2009;7(6):490-498. doi:10.1016/j.ijsu.2009.06.004.
9. Wei D, Ren C, Chen X, Zhao H. The chronic protective effects of limb remote preconditioning and the underlying mechanisms involved in inflammatory factors in rat stroke. *PLoS One.* 2012;7(2). doi:10.1371/journal.pone.0030892.
10. Steensrud T, Li J, Dai X, et al. Pretreatment with the nitric oxide donor SNAP or nerve transection blocks humoral preconditioning by remote limb ischemia or intra-arterial adenosine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299(24):H1598-H1603.
doi:10.1152/ajpheart.00396.2010.
11. Mastitskaya S, Marina N, Gourine A, et al. Cardioprotection evoked by remote ischaemic preconditioning is critically dependent on the activity of vagal pre-ganglionic neurones. *Cardiovasc Res.* 2012;95:487-494. doi:10.1093/cvr/cvs212.
12. Merlocco AC, Redington KL, Disenhouse T, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation as a novel method of remote preconditioning: in vitro validation in an animal model and first human observations. *Basic Res Cardiol.* 2014;109(3):406.
doi:10.1007/s00395-014-0406-0.
13. Rosen SD. From Heart to Brain: The Genesis and Processing of Cardiac Pain. *Can J Cardiol.* 2012;28(2):S7-S19. doi:10.1016/j.cjca.2011.09.010.
14. Rosen SD. Silent Ischemia as a Central Problem: Regional Brain Activation Compared in Silent and Painful Myocardial Ischemia. *JAMA J Am Med Assoc.* 1996;198(11):223-227. doi:10.1001/jama.1996.03110240153072.
15. Rosen, Stuart D., paulesu earaldo. Central nervous system pathways mediating angina pectoris. *Lancet.* 1994;344(8927):964-965.
16. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann a. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature.* 2001;412(6843):150-157.
doi:10.1038/35084005.
17. Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(10):1866-1872. doi:10.3174/ajnr.A3263.
18. Ploner M, Lee MC, Wiech K, Bingel U, Tracey I. Prestimulus functional connectivity

- determines pain perception in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(1):355-360. doi:10.1073/pnas.0906186106.
- 19. Loukogeorgakis SP, Panagiotidou AT, Broadhead MW, Donald A, Deanfield JE, MacAllister RJ. Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: Role of the autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):450-456. doi:10.1016/j.jacc.2005.04.044.
 - 20. Ashburner J, Barnes G, Chen C, et al. SPM8 Manual The FIL Methods Group (and honorary members). *Funct Imaging Lab.* 2013;475-1. doi:10.1111/j.1365-294X.2006.02813.x.
 - 21. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage.* 2012;62(2):782-790. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.
 - 22. Thirion B, Pinel P, Mériaux S, Roche A, Dehaene S, Poline JB. Analysis of a large fMRI cohort: Statistical and methodological issues for group analyses. *Neuroimage.* 2007;35(1):105-120. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.11.054.
 - 23. Chang C, Metzger CD, Glover GH, Duyn JH, Heinze HJ, Walter M. Association between heart rate variability and fluctuations in resting-state functional connectivity. *Neuroimage.* 2013;68:93-104. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.11.038.

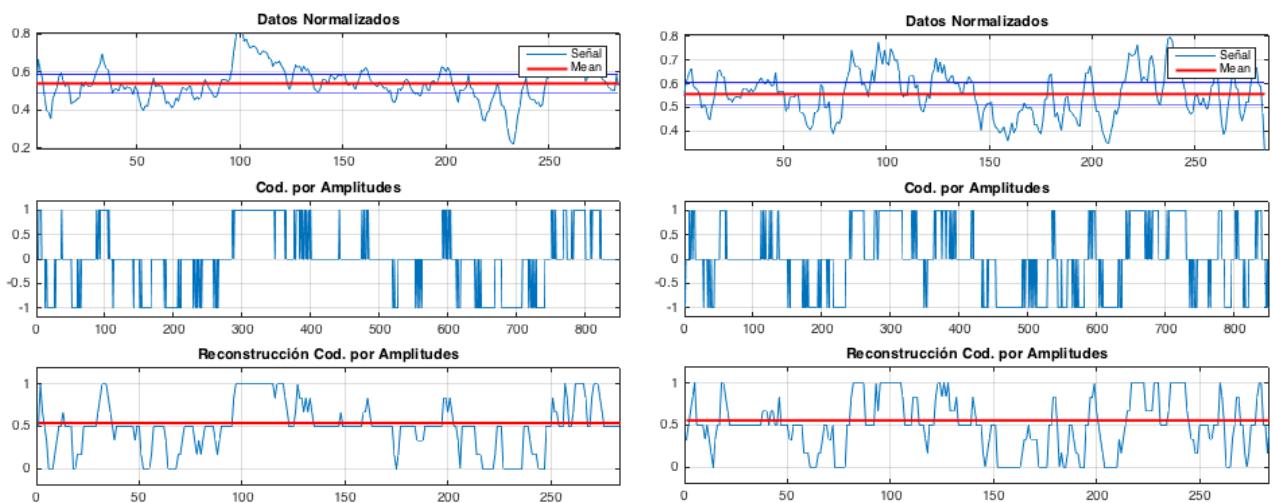
ANEXO II. EJEMPLOS CODIFICACIONES EN SPIKES

En este anexo se adjuntan algunos casos comprometedores para la codificación, como señales ruidosas, alta frecuencias, variaciones bruscas, etc. El objetivo es mostrar la robustez y las limitaciones del algoritmo de codificación por amplitudes de la actividad neuronal. Todas los ejemplos son realizados con señales BOLD extraídas de experimentos reales. En la fila superior se muestra la imagen original con los márgenes de reposo; en la fila intermedia se representa la codificación bipolar en *spikes*; y en la tercera fila se muestra la reconstrucción de la señal a partir de los *spikes*.

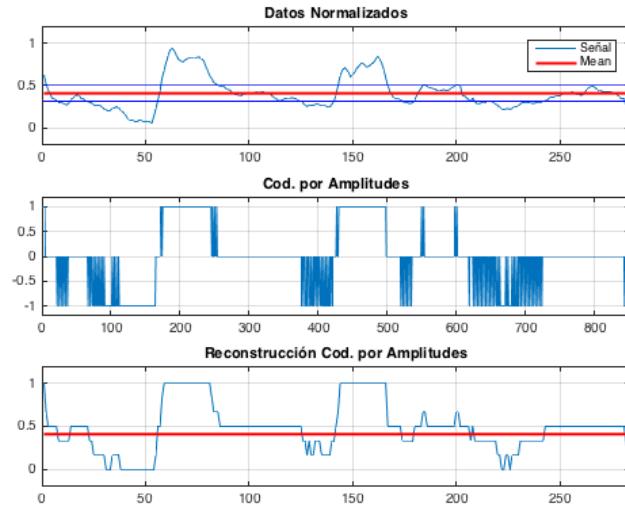
Ejemplo 1: Alta frecuencia, alta amplitud



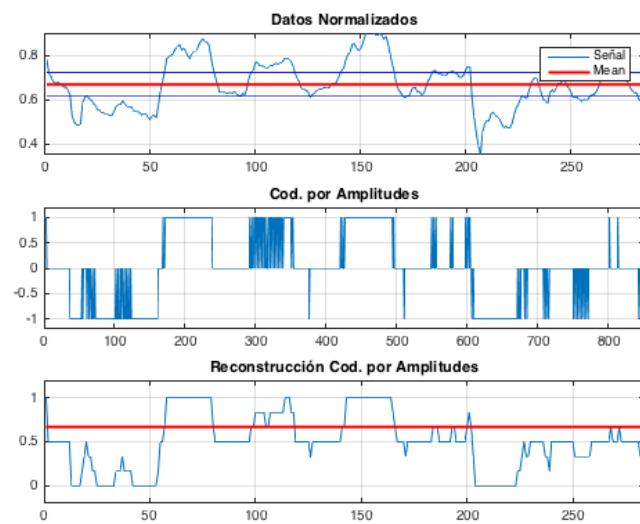
Ejemplo 2: Alta frecuencia, baja amplitud



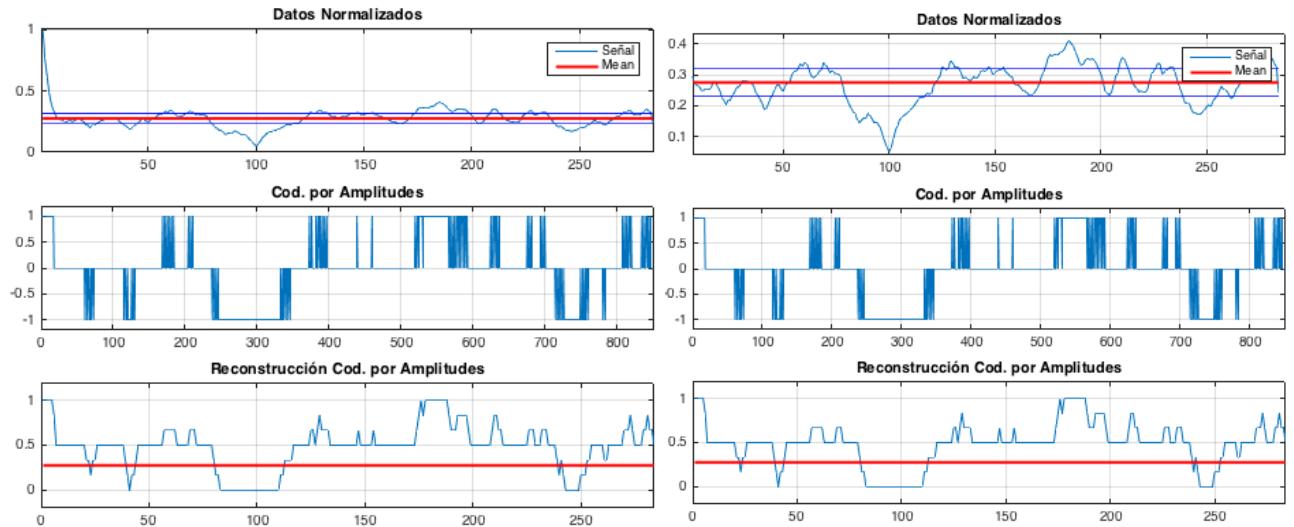
Ejemplo 3: Cambio brusco de hipo- a hiper-activación



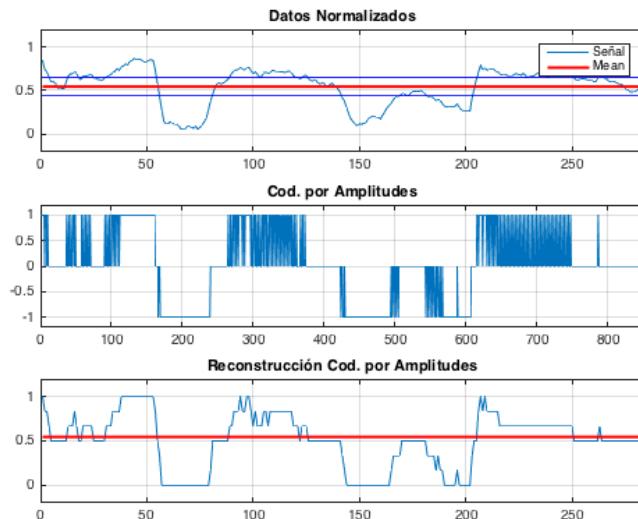
Ejemplo 4: Aparición de *outliers*: este, por ejemplo, no detecta correctamente el *outlier* justo después del spike 200 y pone todo ese bloque al mismo nivel (máxim hipo-polarización).



Ejemplo 5: Outliers. Un punto a favor en cuanto a la robustez del algoritmo. El algoritmo reconstruye bien la señal a pesar del outlier que hay al comienzo de la señal.



Ejemplo 6: Zona de inactividad. Este es un claro ejemplo de no saber cuál es la línea de reposo. ¿Lo marcamos como hiper o hipó-polarización? Si cogemos la media como reposo, la franja que está en alta queda muy en el límite de la zona de reposo. Aún así, tiene una reconstrucción bastante aceptable.



Ejemplo 7: Importancia de los rangos.

Existe una clara dependencia del algoritmo a los rangos puestos. Si se colocan anchuras iguales para todos los rangos, puede colarse ruido. Se puede ser más conservador, dotando una franja central ancha y rangos de activación mas pequeños.

