

Análisis de redes neuronales en el cerebro humano durante el ciclo del sueño con técnicas de grafos

ponybiam

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Universidad de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

federicomoreno613

Departamento de Economía
Universidad Torcuato Di Tella
Buenos Aires, Argentina

artulewin

Facultad de Ciencias Económicas
Universidad de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

Abstract—Las técnicas de redes en general, y de grafos en particular, puede ser útil para el análisis del funcionamiento del cerebro humano si se divide a este último en distintos “nodos”. El presente trabajo replica varias de las tareas realizadas en el trabajo de Tagliazucchi et al. (2013) [1].

El objetivo planteado se centra en registrar y analizar los cambios producidos en la red cerebral al comparar sus formas durante los distintos estadios de sueño (N1, N2 y N3) en relación a su disposición en estado de vigilia (W). Asimismo, se plantea registrar las comunidades dentro de las redes y realizar el mismo análisis comparativo planteado previamente pero en términos de estos módulos. Para ello, se toman los registros cerebrales, elaborados a partir de señales de resonancias magnéticas funcionales (EEG-fMRI), de 18 de las 63 personas evaluadas en el artículo mencionado, en estado de vigilia y en tres estadios de sueño (excluyendo el REM, *Rapid Eye Movement*). Los grados de asociación entre las distintas regiones del cerebro se transforman desde redes y grafos pesados a grafos no pesados gracias a la aplicación de un límite constante de densidad de arista (δ). Los grafos cambian considerablemente de acuerdo a la densidad de arista con la que se construyan por lo que los resultados se expresan y visualizan en función de esta variable; para evaluar las comunidades se utiliza el algoritmo de Louvain. Con la conformación de módulos obtenida de esta forma, se evalúa la similitud con la métrica Rand, y posteriormente su grado de significatividad, entre el estado de vigilia y las tres fases de sueño. Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran un menor grado de significación en las diferencias entre W-N2 y W-N3 a los encontrados por Tagliazucchi et al. (2013). A pesar de estas diferencias, logra verificarse que a medida que se avanza en estados de sueño la estructura modular de las redes neuronales del cerebro humano cambian, observando alta similitud entre W-N1 (estado de transición entre vigilia y sueño) y diferencias entre W-N2 y W-N3.

Index Terms—grafos, redes, modularidad, EEG-fMRI, cerebro humano, sueño, vigilia, Louvain, Girvan-Newman

I. INTRODUCCIÓN

El cerebro humano puede ser fragmentado en 116 regiones definidas a partir del atlas *Automatic Anatomical Labeling* (AAL) [2]. A través de distintas técnicas se puede registrar cuando estas regiones incrementan su grado de actividad. Ello permite, a su vez, detectar el grado de correlación de la actividad de las distintas regiones a lo largo de ciertos períodos de tiempo. De esta forma, se puede establecer una matriz de adyacencia con distintos pesos para cada correlación entre regiones y con ellas construir no solo redes y grafos del cerebro humano, sino también, a partir de ellas, obtener las

estructuras modulares o de comunidades en las que se agrupan. Está demostrado que ciertas patologías como la esquizofrenia [3], dolores crónicos [4], enfermedad de Alzheimer [5], o simplemente el paso del tiempo [6] pueden alterar dicha estructura modular.

En el presente trabajo se analizan las redes, grafos y estructuras modulares de 18 personas para comparar sus formas durante distintos estadios del sueño (N_x) y despiertos (W). Los análisis aquí presentados están basados en el trabajo de Tagliazucchi et al. (2013) [1].

En primer lugar se realiza un análisis exploratorio de las matrices promedio pesadas y no pesada para cada uno de los estadios del sueño y vigilia. Posteriormente se estudia la modularidad y comunidades con dos algoritmos diferentes para su comparación: Louvain [7] y Girvan-Newman [8]. Sobre estos resultados se realizan test estadísticos para encontrar diferencias significativas entre los estadios del sueño con respecto al estado de vigilia. Finalmente, se estudia la membresía de los nodos en dichos estadios para conocer si las comunidades formadas en cada uno son diferentes con respecto a W; se estudia también el rol que cada nodo cumple, y por ende, cada región anatómica del cerebro y lóbulo.

II. DATASET DE TRABAJO

Para el presente trabajo se cuenta con datos de 18 personas jóvenes y saludables que participaron del estudio realizado por Tagliazucchi et al. (2013) [1]. Los sujetos fueron escaneados con EEG-fMRI durante la noche (se excluyen aquellos sujetos que no se durmieron en el escaner). Los datos fueron preprocesados con una normalización y suavizado espacial [1].

De esta forma, para cada sujeto, se cuenta con 4 matrices: una para su estado despierto (W), y una para cada uno de sus estadios de sueño 1, 2 y 3 (N1, N2 y N3 respectivamente) de dimensión 116 por 116. Cada nodo representa una de las 116 regiones y los *links* o aristas están representados como las correlaciones (interacciones) funcionales entre regiones [9]. Cabe mencionar que, adicionalmente, se cuenta con las etiquetas y los nombres de las 116 regiones del cerebro humano definidas a partir del atlas AAL.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente análisis fue realizado en el lenguaje *Python*¹ utilizando las librerías *NetworkX*² para la generación y análisis de grafos, *SciPy*³ y *StatsModel*⁴ para el análisis estadístico y *Seaborn*⁵ para los gráficos.

A. Análisis exploratorio

Como primer paso y a modo exploratorio, se realiza un promedio simple de las 18 matrices de cada estadio. Se obtiene una matriz promedio con la estructura de las redes pesadas de cada uno (W, N1, N2 y N3) y los grafos para 20 densidades de arista diferentes (de 0.01 a 0.2, con pasos de 0.01). Posteriormente, se estudiaron las matrices promedio no pesadas de cada estadio y se obtuvieron medidas de centralidad y el coeficiente de *clustering* para caracterizar los grafos.

B. Comunidades y modularidad

Con las matrices promedio de cada estadio y para los distintos valores de densidad de aristas (δ), se determinaron las comunidades a partir del algoritmo de Louvain [7] y se estimó la cantidad de las mismas (N_c) así como el coeficiente de modularidad (Q). Los resultados obtenidos fueron comparados con una red random que preserve la distribución de grados de los nodos (*Degree preserving randomization Network*, DPRN). El procedimiento fue repetido con el algoritmo de Girvan-Newman [8].

C. Análisis estadístico

Análogamente a la sección anterior (III-B), se obtuvieron las curvas de N_c y Q en función de δ , pero en lugar de utilizar la matriz promedio, se obtuvieron los parámetros para cada sujeto de estudio. De esta manera, se obtuvo la mejor partición con el algoritmo de Louvain para los 18 sujetos de cada estadio y se generaron las curvas mencionadas. Se realizaron comparaciones de a pares contra el estadio W (W vs. Nx) aplicando el test estadístico T-test para muestras apareadas -dado que se trata de los mismos sujetos en todos los estadios- con un nivel de significancia de 0.05. Se realizó la corrección por comparaciones múltiples con el método *False Discovery Rate* (FDR).

D. Membresía de los nodos

Para identificar diferencias significativas globales en la membresía de los nodos entre los distintos estadios del sueño (N1, N2 y N3), con el estadio despierto (W) se siguió el procedimiento propuesto por Alexander-Bloch et al. (2010) [3] con el fin de conocer si las comunidades encontradas en un estadio de sueño Nx y las encontradas en el cerebro despierto W son similares. Se utilizó como métrica de similitud el Índice Rand ajustado.

E. Rol de los nodos

Finalmente, se busca definir los roles que cumple cada nodo dentro de las comunidades, e identificar cuales son los nodos que, o bien están cambiando de comunidad o bien están cambiando de rol. Para ello se clasifican los nodos de cada estadio según el *z-score* del grado intra-comunidad (z_i) y el coeficiente de participación (P_i):

$$z_i = \frac{k_i - \langle k \rangle}{\sigma_k}$$

donde k_i es el grado intra-comunidad, y $\langle k \rangle$ y σ_k son el promedio y el desvío estándar del grado intra-modular.

$$P_i = \sum_j^{N_M} \left(\frac{k_i^{U_j}}{k_i} \right)^2$$

donde $k_i^{U_j}$ es el número de aristas en el nodo i y la comunidad j , N_M es el número de comunidades, y k_i es el grado total del nodo i . Esto se realiza siguiendo los criterios propuestos en Tagliazucchi et al. (2013) [1]:

Hubs: $P_i > P_C$ y $z_i > z_C$

Provincial Hubs: $P_i < P_C$ y $z_i > z_C$

Provincial Nodes: $P_i < P_C$ y $z_i < z_C$

Connector Nodes: $P_i > P_C$ y $z_i < z_C$

Para los umbrales propuestos por los autores ($P_C = 0.05$ y $z_C = 1$).

IV. RESULTADOS

A. Análisis exploratorio

En la Figura 1 se muestra el *heatmap* (mapa de calor), para cada una de las matrices promedio, una por cada estadio del sueño. En la misma se colorean las correlaciones entre las 116 secciones del cerebro según su intensidad. Comparado al estadio W, se observa en el estadio N1 un incremento en la correlación entre algunas secciones (coloreadas en verde más intenso); a medida que se adentra en los estadios N2 y N3 estas correlaciones disminuyen alcanzando valores negativos. Se obtuvieron también los mapas de calor de las matrices no pesadas para las densidades de arista 0.01, 0.05, 0.1, 0.15 y 0.2 para cada uno de los estadios (Figura A.1 del apéndice). Se observa que a medida que incrementa δ aparecen más conexiones entre secciones del cerebro; esto ocurre para los 4 estadios en estudio. A su vez, para una densidad de arista fija, las conexiones disminuyen a medida que se avanza a un estadio de sueño más profundo. Esto es consistente con lo observado en las matrices pesadas promedio en la Figura 1. En la Figura 2 se muestra el coeficiente de *clustering* global (promedio) y las medidas de centralidad -grado, cercanía e intermediación- máximas en función de la densidad obtenidas para cada estadio. Se observa que el coeficiente de *clustering* crece de forma exponencial para todos los estadios mientras

¹<https://www.python.org/>

²<https://networkx.github.io/>

³<https://www.scipy.org/>

⁴<https://www.statsmodels.org/>

⁵<https://seaborn.pydata.org/>

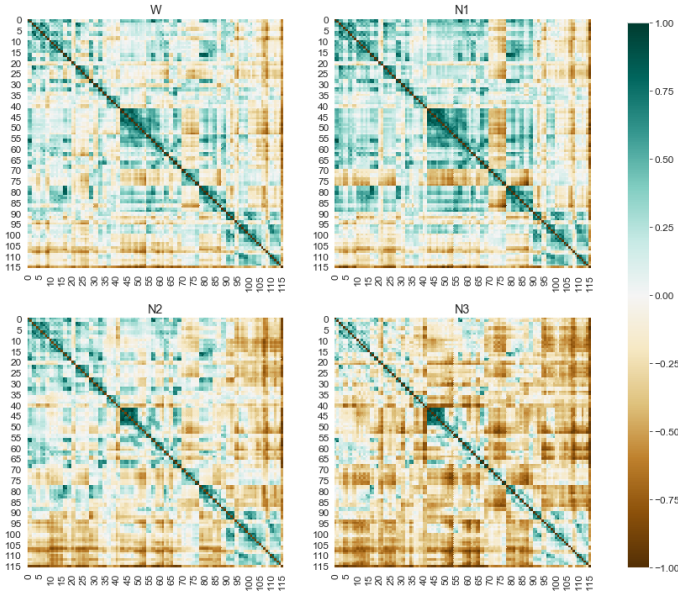


Fig. 1: Matriz promedio pesadas de interacciones cerebrales para los cuatro estadios (W, N1, N2, N3)

que la centralidad de grado y de cercanía máxima pareciera seguir un crecimiento lineal. La centralidad de intermediación máxima presenta un comportamiento diferente a las otras medidas de centralidad, presentando para todos los estadios un valor de densidad de arista en la que el mismo crece abruptamente y se mantiene para un rango. El valor de δ en el que se observa este comportamiento está desfasado en cada estadio del sueño, de forma no coincidente con el orden del estadio; a medida que este rango se mueve a mayores δ el valor de centralidad de intermediación alcanzado también crece. El estado de vigilia, en cambio, presenta un máximo en esta métrica, no alcanzando los valores de los estadios del sueño. No se calculó el camino mínimo dado que no son grafos conectados para las densidades estudiadas.

En la Figura A.2 de apéndice se muestran los grafos, graficados según el diseño de Kamada-Kawai [10].

B. Comunidades y modularidad

En la Figura 3 se muestra el coeficiente de modularidad (Q) en función de δ para todos los estadios del sueño comparado con el estado de vigilia, calculado con los algoritmos de Louvain y de Girvan-Newman. En todo el rango estudiado, se obtuvieron valores de Q mayores a 0.2. A medida que se aumenta la densidad de arista se observa un decaimiento exponencial en el coeficiente de modularidad. En todos los casos se obtuvieron valores de Q mayores comparados a la red random. Para todos los estadios del sueño se obtuvo un rango de valores similar; el mismo fue mayor al calcularlo con el algoritmo de Louvain que con el de Girvan-Newman.

La cantidad de comunidades (N_c) en función de δ obtenida con Louvain también pareciera presentar un decaimiento exponencial; la curva obtenida con Girvan-Newman presenta un comportamiento errático para los valores más altos de δ . Este

mismo patrón se observa en las redes random, pero alcanzando valores máximos menores para N_c .

C. Análisis estadístico

En la Figura 4 se muestran los P-valores obtenidos para los T-Test de muestras apareadas. Los mismos se realizaron comparando cada uno de los estadios del sueño contra el estado de vigilia, para cada una de los 20 densidades en estudio; los mismos fueron realizados para Q , N_c y coeficiente de *clustering*. Se marca en los gráficos una recta horizontal con el grado de significatividad (0.05).

En el caso de N1, para todo el rango de densidades se obtienen p-valores por encima de dicho nivel, considerándose que la diferencia de medias de Q y N_c entre los estados N1 y W no es estadísticamente significativo. Esto no ocurre en el caso del coeficiente del *clustering* en función de δ , obteniéndose densidades para las cuales la diferencia es estadísticamente significativa; esto se revierte al realizar la corrección por comparaciones múltiples.

En los casos de N2 y N3 se obtienen resultados significativos para algunas densidades en las curvas de Q y N_c , corrigiéndose al aplicar el método de FDR. Difiere el comportamiento del coeficiente de *clustering* en función de la densidad de arista para estos estadios, obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa luego de realizar la corrección por comparaciones múltiples.

Se realizó, además, el mismo test para las medidas de centralidad y medidas de grado, obteniéndose en todos los casos resultados estadísticamente no significativos (gráficos no mostrados).

D. Membresía de los nodos

Siguiendo el método de Alexander-Bloch et al. (2010) [3] se obtuvieron los índices de Rand ajustados intra-grupo (*Rand Index within-group*) para los datos observados y los permutados; para obtener la distribución de este último se realizó la permutación de etiquetas (W con N_x) 100 veces.

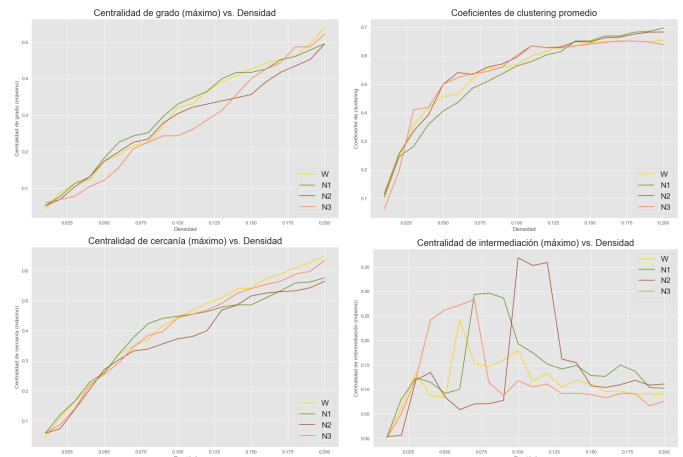


Fig. 2: Comparación de coeficiente de clustering global, centralidad de grado, cercanía e intermediación en función de la densidad de arista para los cuatro estadios.

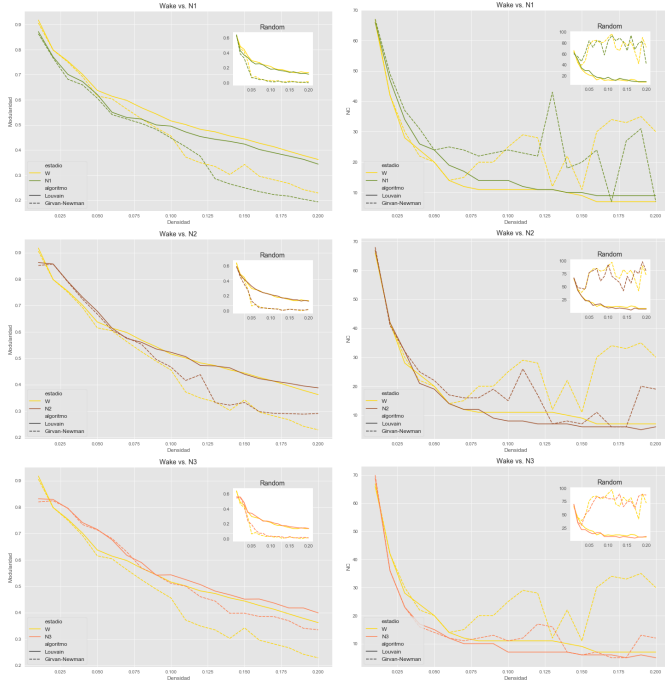


Fig. 3: Comparación de coeficiente de modularidad y cantidad de comunidades obtenidos con los algoritmos de Louvain y Girvan-Newman; se muestra cada estadio de sueño (N1, N2 y N3) comparado con la vigilia (W). Se muestra, también, los resultados obtenidos para una red random.

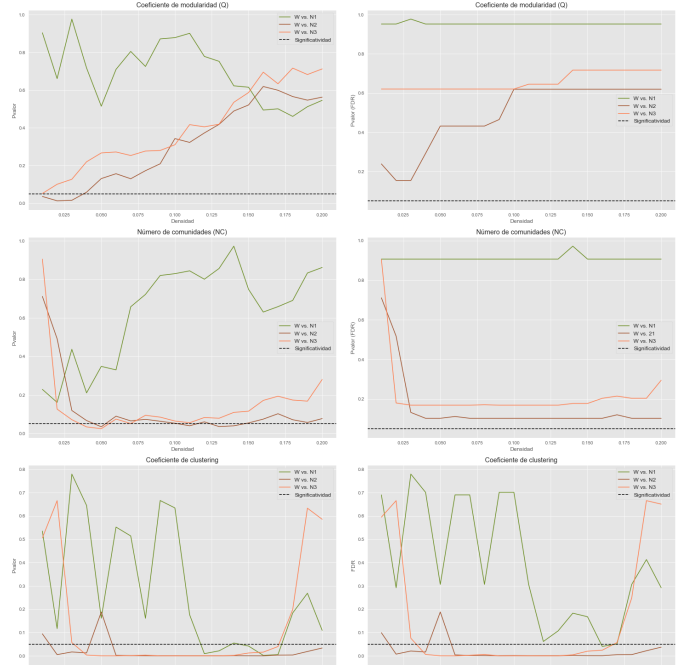


Fig. 4: P-Valores originales (izquierda) y corregidos por el método de FDR (derecha) obtenidos para el T-Test de muestras apareadas, comparando el coeficiente de modularidad (arriba), el número de comunidades (medio) y el coeficiente de clustering (abajo) para cada estadio del sueño contra el estado de vigilia. El test se realizó para las 20 densidades de arista en estudio.

Esto se realizó para cada estadio del sueño comparado al de vigilia, para todas las densidades de arista en estudio. Se muestran en la Figura 5 las curvas de *Rand Within* en función de δ para las tres comparaciones.

En el caso de W vs. N1 se obtuvo que valores observados presentan índices menores a los permutados. Sin embargo, no se encuentran casos significativos en todo el rango de δ . En los casos de W vs. N2 y N3 los índices rand obtenidos para los valores observados son mayores a los permutados, obteniendo significatividad en casi todo el rango de densidades de arista estudiados.

E. Rol de los nodos

Se calcularon los z_i y P_i para los módulos obtenidos con el algoritmo de Louvain, en todos los estadios en estudio. Para clasificar cada nodo en una de las categorías propuestas por Tagliazuchi et al. (2013) [1] se utilizaron los valores umbrales propuestos por los autores, $P_C = 0.05$ y $z_C = 1$. Dichos parámetros fueron promediados entre los 18 sujetos para cada uno de los nodos -en cada uno de los estadios- para así clasificarlos en *Hubs* (H), *Provincial Hubs* (PH), *Provincial Nodes* (PN) o *Connector Nodes* (CN).

El número promedio de nodos perteneciente a cada categoría en función de la densidad de arista se muestra en la Figura 6 para todas las comparaciones. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas sólo para una densidades de arista en el número de *Hubs* al comparar N1 y N2 con W, decreciendo en el estado de sueño 1 con respecto a la

vigilia. El número de *Provincial Hubs* presenta un incremento significativo en los estadios N1 (para δ mayores) y N2.

Se eligió el valor de $\delta = 0.07$ para visualizar qué rol cumplen los nodos en cada región anatómica del cerebro (central, frontal, insular, límbica, subcortical, occipital, parietal, temporal y cerebelo) y en cada lóbulo (Izquierdo -L- y derecho -R-). En la Figura 7 se muestra la cantidad de nodos asignados a cada rol, según la región y el lóbulo al que pertenecen (según definiciones del atlas AAL), para cada uno de los estadios en estudio.

Se observa que en el estado de vigilia prevalecen los CN y PN; los primeros son mayoría en el lóbulo derecho mientras que los segundos en el izquierdo. Las regiones anatómicas que cumplen mayoritariamente el rol de CN son frontal, occipital y cerebelo mientras que el rol de PN lo cumplen principalmente la frontal y el cerebelo. En el estadio del sueño N1 se observan los mismos roles, con una distribución equitativa entre cada lóbulo. Las regiones anatómicas involucradas mayoritariamente en estos roles son las mismas que en W. En el estadio del sueño N2 se obtuvieron nodos con los cuatro roles, pero en este caso los roles mayoritarios corresponden a H y PH; el primero mayormente cumplido por el lóbulo izquierdo mientras el segundo por el derecho. El rol de H y PH es cumplido principalmente por el cerebelo (repartido con otras regiones), mientras que el rol de PN casi exclusivamente por la región frontal.

Finalmente, para el estadio N3, se observa nuevamente una

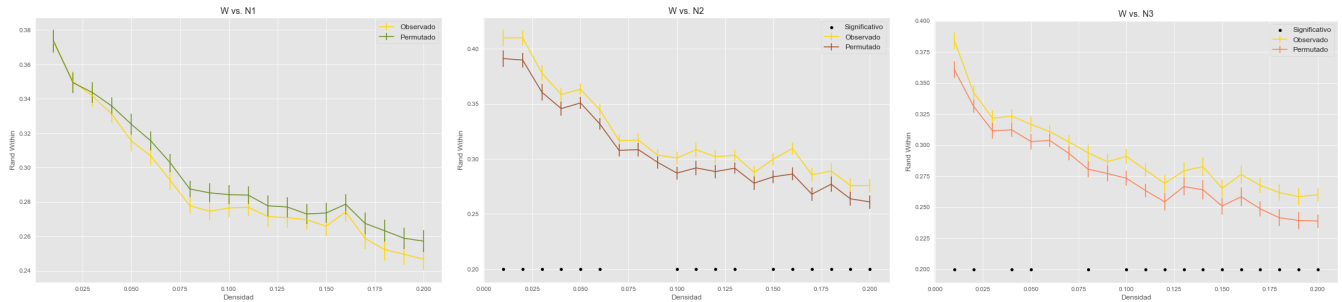


Fig. 5: *Rand Within* observado y permutado para los tres estadios de sueño comparados al estado de vigilia. Se marca con puntos las densidad que presentan diferencias estadísticamente significativas.

mayoría de los roles PN y CN, pero a diferencia del estado de vigilia, el rol de PN es superior al de CN. El lóbulo derecho supera levemente al lóbulo izquierdo en estas funciones.

V. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En el presente trabajo se estudiaron los cambios en los grafos entre regiones del cerebro de 18 individuos en 3 fases distintas de sueño (N1, N2 y N3) y en estado de vigilia (W). Se observó en las matrices pesadas promedio de cada estadio (Figura 1) que a medida que se adentra en las fases de sueño N2 y N3 las correlaciones disminuyen alcanzando valores negativos. Esto es consistente con que al profundizarse la fase de sueño disminuyen las conexiones, P_i y en general la actividad en regiones que interconectan módulos, con lo cual naturalmente se incrementan las correlaciones negativas, es decir, casos en los que activa una región del cerebro sin actividad en otra parte.

Respecto a las matrices no pesadas, para los cuatro estadios se comprobó que al incrementarse δ aparecen mas conexiones entre las secciones en el cerebro (Figura A.1). En cuanto al coeficiente de *clustering*, medidas de centralidad y cercanía máxima, se registró un crecimiento exponencial para todos los estadios en el primer caso y un crecimiento lineal en el resto. La centralidad de intermediación máxima presentó un comportamiento particular, distinto al resto de medidas de centralidad (Figura 2). Cuando se incrementa la cantidad de conexiones, es natural que la cantidad de nodos con importancia relativa dentro del grafo -centrales- también aumente.

En materia de comunidades (N_c) y modularidad (Q), luego de agrupar con los algoritmos de Louvain y Girvan-Newman se observó un decaimiento exponencial en el coeficiente de modularidad a medida que aumenta la densidad de arista. Q se mantuvo en rangos similares para los distintos estadios (mayores a 0.2), y fue mayor al calcularse con Louvain que los resultados obtenidos con Girvan Newman. En cambio, N_c crece en mayor medida con δ en este último (Figura 3). Esto es esperable dado que el algoritmo de Louvain es un método heurístico que optimiza la modularidad, mientras que Girvan-Newman es un método jerárquico focalizado en la centralidad de intermediación.

Los T-Test de muestras apareadas -con un grado de significatividad de 0.05- para comparar coeficiente de modularidad,

número de comunidades media y coeficiente de *clustering*, no mostraron diferencias entre W y N1 para ninguna de las 20 densidades probadas luego de aplicar las correcciones por comparaciones múltiples. El mismo análisis se realizó para las duplas W-N2 y W-N3 sin encontrar diferencias luego de aplicar la corrección (FDR) para el Q y N_c . No obstante ello, el coeficiente de *clustering* sí mostró diferencias significativas luego de dichos ajustes en la comparación de estos estadios (Figura 4). Esta diferencia de significancia estadística con respecto al traba de Tagliazucchi et al. (2013) [1] podría radicar no sólo en la cantidad de muestras tomadas para el test (18 en el presente trabajo, 63 en el trabajo citado) sino también en el test de hipótesis elegido (t-test para muestras apareadas, ANOVA por los autores citados). Quedará para futuras investigaciones ahondar en la elección del test más apropiado para este tema y cantidad de muestras y repetir este test de contraste.

Para evaluar si las comunidades encontradas para cada estadio son similares a las encontradas para el estado de vigilia, se siguió el método de Alexander-Bloch. et al. (2010) [3]. Este método consiste en comparar los índices Rand intra-módulo de la mejor partición encontrada por el algoritmo de Louvain, contra dicha partición con las etiquetas de pertenencia permutadas al azar. Si existen diferencias significativas entre ellos, se infiere que las estructuras modulares de los estadios son diferentes. Durante el desarrollo experimental se observó que no hay diferencias estadísticamente significativas para el estadio N1 vs. W, mientras que sí existen para los estadios N2 y N3 en la mayoría de las densidades de aristas aquí estudiadas. Se concluye que la estructura modular del estado de vigilia y N1 (estado de transición entra la vigilia y el sueño) es similar, mientras que en las etapas de sueño profundo esta estructura cambia. Esta conclusión coincide con lo obtenido por Tagliazucchi et al. (2013) [1] a pesar de que en el presente estudio se trabaja con menor cantidad de sujetos de estudio.

Respecto a los análisis de roles de cada nodo, se puede observar que la relación de δ con los *Provincial Hubs* y con *Provincial Nodes* es negativa. Los estadios N1, N2, N3 poseen mayor cantidad de nodos con dichos roles que el estadio W. Cabe aclarar que para deltas menores a aproximadamente 0.025 la relación de estos nodos con δ es positiva, mientras que en el intervalo (0.025, 0.20] la relación es negativa.

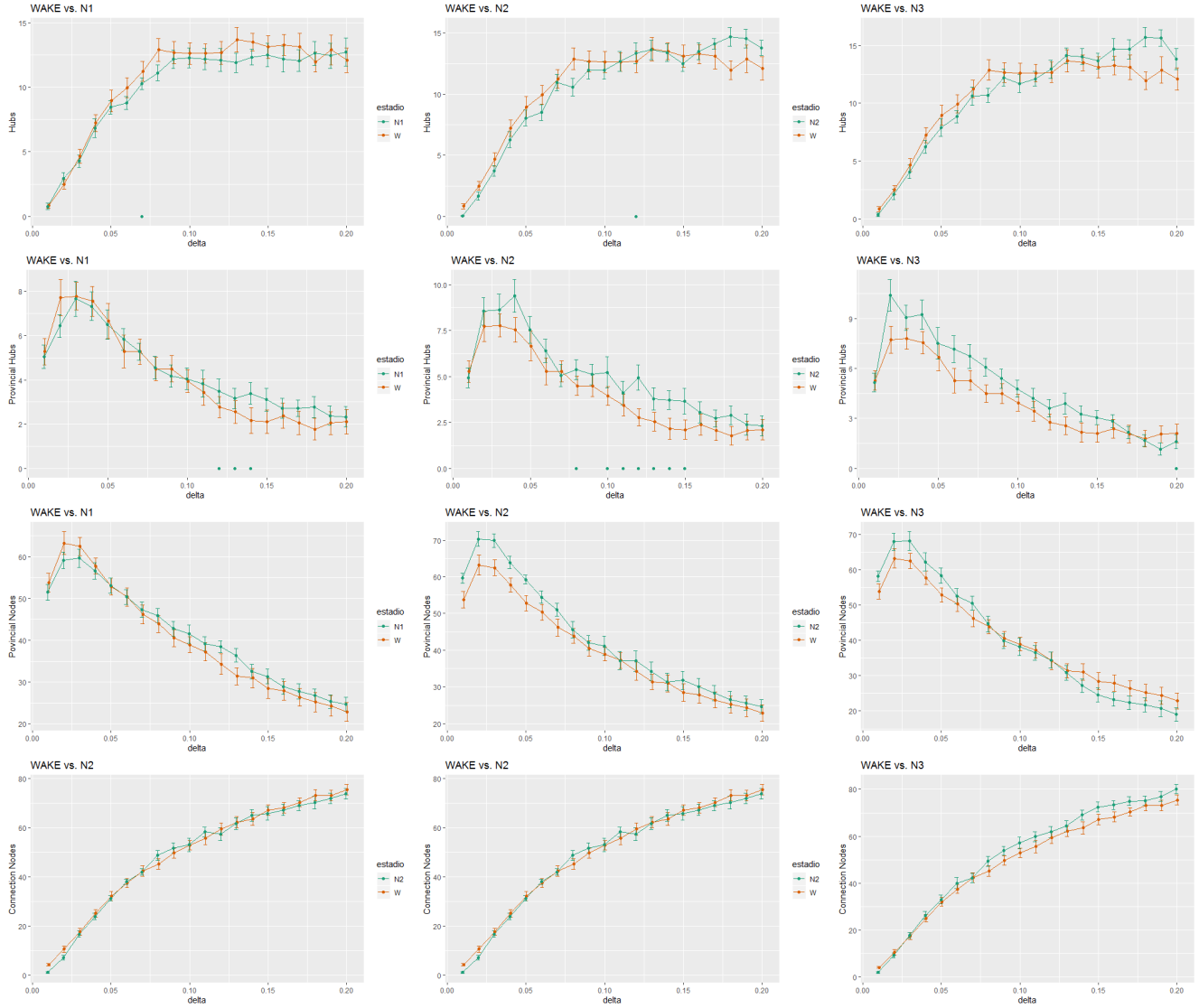


Fig. 6: Cantidad media de *hubs*, *provincial hubs*, *provincial nodes* y *connector nodes* de cada estadio del sueño en función de la densidad, comparado al estado de vigilia. Se marcan los casos con diferencia estadísticamente significativa.

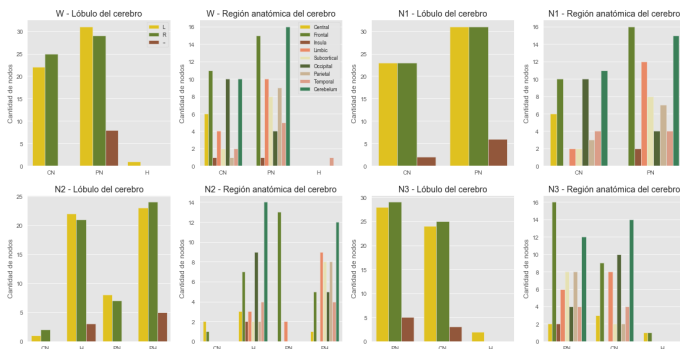


Fig. 7: Número de nodos (promedio) asignado a cada rol en cada estadio del sueño. Se indican región anatómica del cerebro y lóbulo al que pertenece cada uno.

En el caso de la cantidad de nodos que poseen el rol *Hubs* y *Connector Nodes* la relación con δ es siempre positiva. El estadio W posee una mayor cantidad de nodos con estos roles que N1 y N2. En la comparación W con N3, se observa que para δ menores de aproximadamente 0.15 el estadio W tiene más nodos *Hubs* que N3, pero superado dicho umbral se invierte esta relación. Con respecto a la cantidad de *Connector Nodes* se observa que para valores de δ menores a aproximadamente 0.07 la cantidad de nodos en W y N3 es casi la misma, incrementándose la diferencia una vez superado ese umbral. Sin embargo, al realizar las comparaciones entre estadios para este rol no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Con los resultados aquí presentados se concluye que la estructura modular de las conexiones neuronales en el cerebro humano cambia a medida que se transitan los distintos estadios

del sueño. El estadio N1, un estado de transición entre la vigilia y el sueño, presenta características similares a W, mientras que N2 y N3 presentan diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de caracterización de grafos de W. Se observaron también diferencias en las regiones y lóbulos activos en cada etapa.

REFERENCES

- [1] Enzo Tagliazucchi, Frederic von Wegner, Astrid Morzelewski, Verena Brodbeck, Sergey Borisov, Kolja Jahnke, and Helmut Laufs. Large-scale brain functional modularity is reflected in slow electroencephalographic rhythms across the human non-rapid eye movement sleep cycle. *NeuroImage*, 70:327 – 339, 2013.
- [2] N. Tzourio-Mazoyer, B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Delcroix, B. Mazoyer, and M. Joliot. Automated anatomical labeling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the mni mri single-subject brain. *NeuroImage*, 15(1):273 – 289, 2002.
- [3] Aaron Alexander-Bloch, Nitin Gogtay, David Meunier, Rasmus Birn, Liv Clasen, Francois Lalonde, Rhoshel Lenroot, Jay Giedd, and Edward Bullmore. Disrupted modularity and local connectivity of brain functional networks in childhood-onset schizophrenia. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4:147, 2010.
- [4] Pablo Balenzuela, Ariel Chernomoretz, Daniel Fraiman, Ignacio Cifre, Carolina Sitges, Pedro Montoya, and Dante Chialvo. Modular organization of brain resting state networks in chronic back pain patients. *Frontiers in Neuroinformatics*, 4:116, 2010.
- [5] W. de Haan, W.M. van der Flier, T. Koene, L.L. Smits, P. Scheltens, and C.J. Stam. Disrupted modular brain dynamics reflect cognitive dysfunction in alzheimer’s disease. *NeuroImage*, 59(4):3085 – 3093, 2012.
- [6] David Meunier, Sophie Achard, Alexa Morcom, and Ed Bullmore. Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *NeuroImage*, 44(3):715 – 723, 2009.
- [7] Vincent D Blondel, Jean-Loup Guillaume, Renaud Lambiotte, and Etienne Lefebvre. Fast unfolding of communities in large networks. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, 2008(10):P10008, Oct 2008.
- [8] M. E. J. Newman and M. Girvan. Finding and evaluating community structure in networks. *Physical Review E*, 69(2), Feb 2004.
- [9] Ed Bullmore and Olaf Sporns. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3):186–198, 2009.
- [10] Tomihisa Kamada and Satoru Kawai. An algorithm for drawing general undirected graphs. *Information Processing Letters*, 31(1):7 – 15, 1989.

APPENDIX A GRÁFICOS

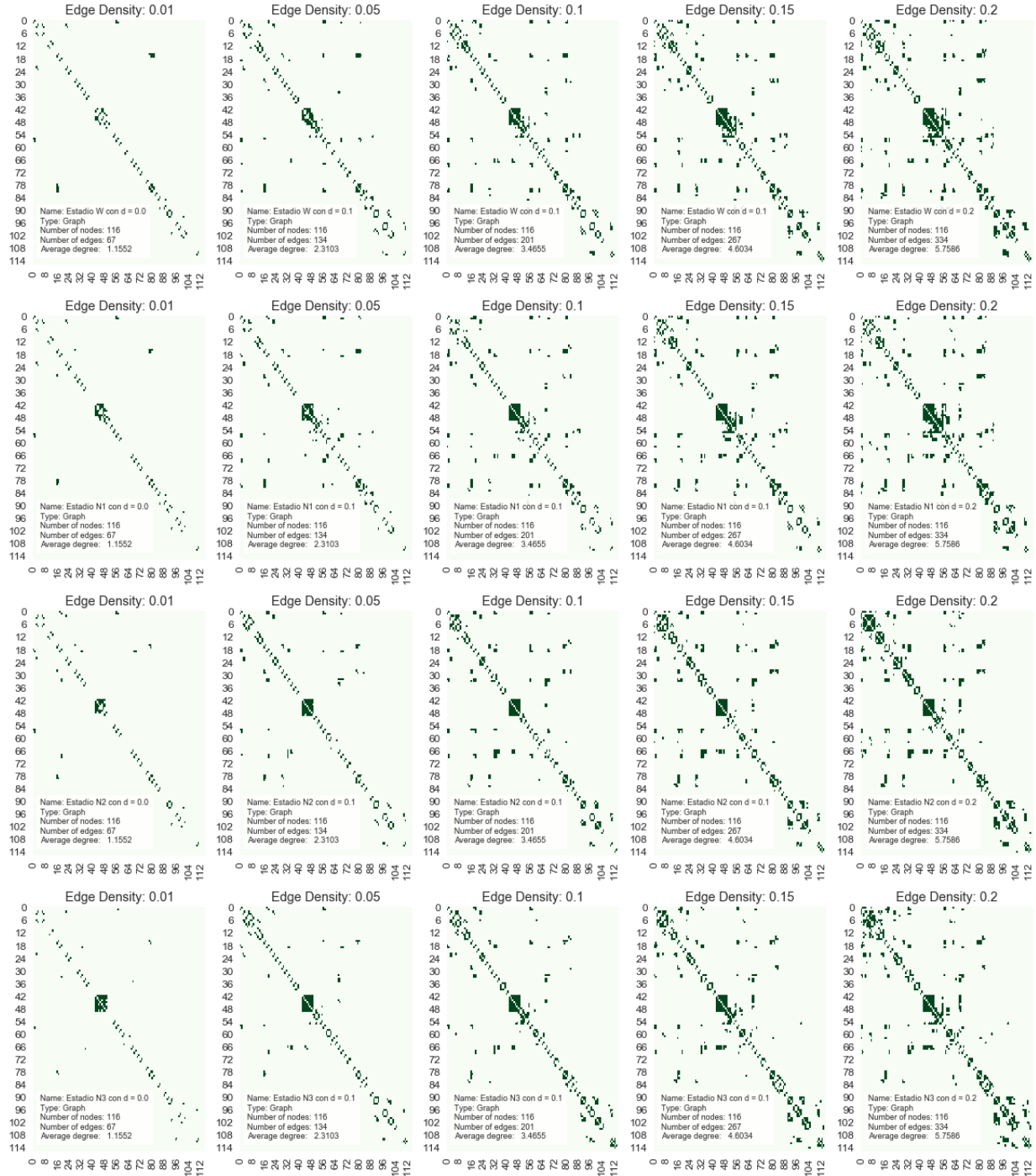


Fig. A.1: Mapas de calor de las matrices no pesadas para los 4 estadios.

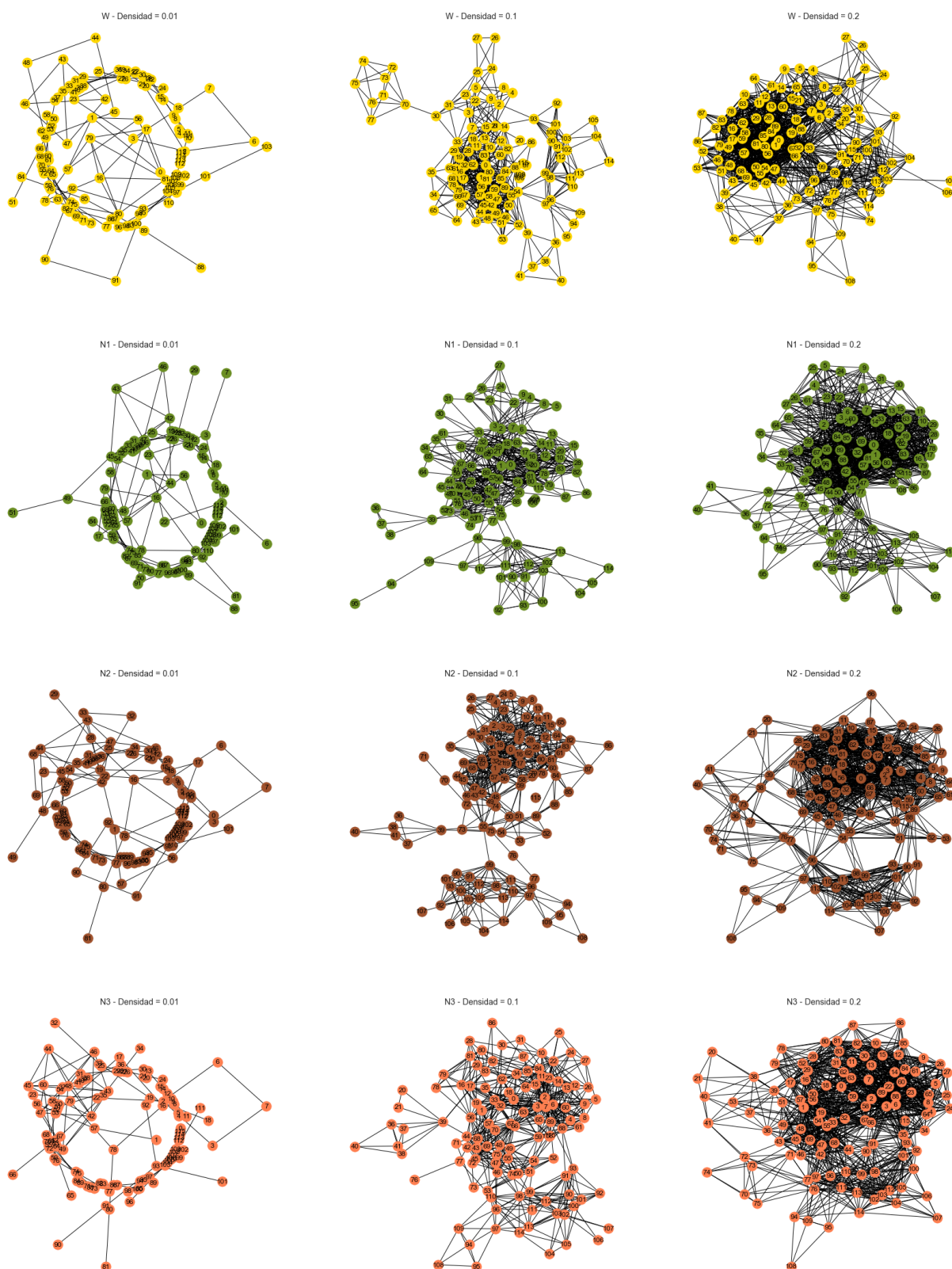


Fig. A.2: Grafos para los tres estadios del sueño y vigilia, para las densidades 0.01, 0.1 y 0.2. Se utiliza el diseño de Kamada-Kawai (*Force-directed graph drawing*).