



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA

Curso Académico:



## Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a mi cotutor, Antonio Díaz Parra, por la dedicación, apoyo y ayuda que me ha prestado en este Trabajo Fin de grado.

También agradecer a mi tutor, David Moratal Pérez, por guiarme a la hora de realizar y redactar este trabajo y por haberme dado la oportunidad de trabajar en el campo de la neurociencia.

Y finalmente a mi familia y amigos por hacer que estos cuatro años de carrera hayan sido menos estresantes y más llevaderos.



# Resumen

El cerebro es el órgano encargado de controlar y regular de forma centralizada las funciones del resto de órganos del cuerpo. Éste consta de regiones diferenciadas asociadas a determinadas facultades mentales, comportamientos u operaciones cognitivas, que trabajan de forma síncrona integrando su actividad para controlar el organismo. Por ello, se trata de un órgano de gran importancia y cuya relevancia ha dado lugar a numerosos estudios para entender su funcionamiento, tanto en condiciones normales como en condiciones patológicas.

La teoría de redes complejas es una herramienta muy potente que permite estudiar el cerebro desde el punto de vista de una red compleja, de forma que los nodos representan neuronas individuales o grupos neuronales y los enlaces entre éstos pueden representar tractos neuronales (conectividad estructural), relaciones de dependencia estadística (conectividad funcional) o efectos causales que una región ejerce sobre otra (conectividad efectiva).

En el presente Trabajo Fin de Grado se ha realizado un análisis topológico de la conectividad estructural de una red cerebral de rata empleando los conceptos y herramientas que proporciona la teoría de redes complejas. Para ello, se ha utilizado el *software MATLAB*® y la *toolbox Brain Connectivity Toolbox* (BCT), desarrollada por expertos en el campo de la conectividad cerebral. Para realizar dicho análisis se han empleado métricas básicas, de segregación, de integración y de centralidad sobre la red con el objetivo de cuantificar distintas características de ésta. Así, en primer lugar, se ha estudiado la red original sin realizar ninguna modificación, aplicando las métricas descritas sobre los nodos de la red, así como sobre los enlaces. En segundo lugar, se han aplicado diferentes modificaciones de la red con el objetivo de simular lesiones en distintas zonas cerebrales. En particular, se han ido eliminando enlaces y nodos y estudiando el efecto de este cambio en la estructura global de la red cerebral.

**Palabras clave:** segregación funcional, integración funcional, conectividad cerebral, análisis de imagen, red compleja, nodo, enlace.



# Resum

El cervell es l'òrgan encarregat de controlar i regular de forma centralitzada les funcions de la resta d'òrgans del cos. Aquest consta de regions diferenciades associades a determinades facultats mentals, comportaments o operacions cognitives, que treballen de forma síncrona integrant la seua activitat per a controlar a l'organisme. Per això, es tracta d'un òrgan de gran importància, la rellevància del qual ha donat lloc a nombrosos estudis per a entendre el seu funcionament, tant en condicions normals com en condicions patològiques.

La teoria de xarxes complexes es una eina molt potent que permet estudiar el cervell des del punt de vista d'una xarxa complexa, de forma que els nodes representen neurones individuals o grups neuronals i els enllaços entre aquests poden representar tractes neuronals (connectivitat estructural), relacions de dependència estadística (connectivitat funcional) o efectes causals que una regió exerceix sobre una altra (connectivitat efectiva).

En el present Treball Fi de Grau s'ha realitzat un anàlisi topològic de la connectivitat estructural d'una xarxa cerebral de rata emprant els conceptes i eines que proporciona la teoria de xarxes complexes. Per a això, s'ha utilitzat el *software MATLAB*<sup>®</sup> i la *toolbox Brain Connectivity Toolbox* (BCT), desenvolupada per experts en el camp de la connectivitat cerebral. Per a realitzar dit anàlisi s'han emprat mètriques bàsiques, de segregació, d'integració i de centralitat sobre la xarxa amb l'objectiu de quantificar les diferents característiques d'aquesta. Així, en primer lloc, s'ha estudiat la xarxa original sense realitzar cap modificació, aplicant les mètriques descrites sobre els nodes de la xarxa, així com sobre els enllaços. En segon lloc, s'han aplicat diferents modificacions sobre la xarxa amb l'objectiu de simular lesions en distintes zones cerebrals. En particular, s'han anat eliminant enllaços i nodes i estudiant l'efecte d'aquest canvi en l'estructura global de la xarxa cerebral.

**Paraules clau:** segregació funcional, integració funcional, connectivitat cerebral, anàlisi de imatge, xarxa complexa, node, enllaç.



# Abstract

The brain is the organ that controls and regulates the functions of the rest of organs of the body. It is made up of differentiated regions associated with specific mental faculties, behaviours or cognitive operations that synchronously work integrating their activity to coordinate the organism. For this reason, numerous studies have been carried out with the aim of understanding its functioning, in both normal and pathological conditions.

Complex network theory is a very powerful tool that allows the study of the brain from the point of view of a complex network, therefore nodes represent individual neurons or neuronal groups and edges between them may represent neuronal tracts (structural connectivity), relations of statistical dependency (functional connectivity) or causal effects that one neural system exerts over another (effective connectivity).

In the present Final Degree Project, a topological analysis of the structural connectivity in the rat network has been performed, using concepts and tools that the complex network theory provides. To this end, the software *MATLAB*<sup>®</sup> and the *Brain Connectivity Toolbox* (BCT) has been used, toolbox developed by experts in brain connectivity. Different metrics have been employed to perform the analysis, such as basic metrics, as well as metrics of segregation, integration and centrality. In first place, the original network without any modification have been studied, applying the described measures to the network nodes, as well as to the edges connecting them. In second place, modifications have been applied on the network with the objective of simulating lesions in different brain areas. In particular, nodes and edges have been removed and the effect of these changes in the global structure of the brain network has been studied.

**Keywords:** functional segregation, functional integration, structural connectivity, image analysis, complex network, node, edge.



# Índice general

**Documento I:** Memoria

**Documento II:** Presupuesto





UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA

# MEMORIA



# Índice

<b>1.</b>	<b>Motivación y objetivos</b> .....	5
<b>2.</b>	<b>Introducción</b> .....	7
2.1.	Sistema Nervioso Central .....	7
2.2.	Conectividad cerebral .....	8
2.2.1.	Técnicas para la obtención de la conectividad estructural o anatómica .....	9
2.3.	Teoría de redes complejas .....	11
2.3.1.	¿Qué son las redes complejas? .....	11
2.3.1.1	El cerebro como red compleja. ....	11
2.3.2	Tipos de redes complejas .....	12
2.3.2.1	Ponderadas vs binarias, dirigidas vs no dirigidas .....	12
2.3.2.2	<i>Random, scale free y small world</i> .....	13
2.3.3	Matrices de adyacencia .....	14
2.3.3.1	Obtención de matrices de adyacencia y redes cerebrales.....	15
2.4	Métricas en redes.....	17
2.4.1	Métricas básicas .....	17
2.4.2	Métricas de integración.....	19
2.4.3	Métricas de segregación .....	20
2.4.4	Métricas de centralidad .....	22
2.4.5	Otras métricas .....	26
2.5	Simulación de lesiones .....	26
<b>3.</b>	<b>Materiales y métodos</b> .....	29
3.1	Matriz de conectividad de rata .....	29
3.2	MATLAB.....	32
3.2.1	<i>Brain Connectivity Toolbox (BCT)</i> .....	32
<b>4.</b>	<b>Resultados y discusión</b> .....	35
4.1	Métricas en nodos.....	35
4.1.1	Grado .....	35

4.1.2	<i>Small-worldness</i> . Coeficiente de <i>clustering</i> , <i>Shortest Path Length</i> .....	38
4.1.3	Modularidad.....	40
4.1.4	<i>Hubs</i> .....	42
4.1.5	<i>Rich Club</i> .....	44
4.2	Métricas en aristas.....	45
4.2.1	Estadísticas generales.....	45
4.2.2	Conexiones intermodulares vs. intramodulares.....	47
4.2.3	Direccionalidad.....	50
4.3	Supresión de nodos.....	56
4.4	Supresión de aristas.....	62
5.	<b>Conclusión</b> .....	68
6.	<b>Líneas futuras</b> .....	71
7.	<b>Bibliografía</b> .....	73

# 1. Motivación y objetivos

En los últimos años ha surgido un enorme interés en estudiar las propiedades estructurales y dinámicas de las redes complejas debido a que éstas están presentes en un gran número de elementos de la naturaleza, así como de la sociología, la comunicación o la economía. Por ello, ha adquirido una gran importancia la teoría de redes complejas, ya que gracias a ésta y a las herramientas que proporciona, este tipo de redes pueden ser estudiadas y analizadas formalmente, permitiendo obtener respuestas que diluciden ciertos aspectos de su comportamiento y actividad.

El cerebro es el órgano más complejo conocido y aún quedan muchas cuestiones que responder respecto a su funcionamiento y las enfermedades que le afectan. Además, este órgano puede ser visto desde la perspectiva de red compleja, ya sea anatómica (donde se pueden estudiar propiedades estructurales de las regiones y conexiones cerebrales) o funcional (que permite analizar relaciones o dependencias entre la actividad de dichas regiones). Así, examinar el cerebro desde el punto de vista de una red puede proporcionar nuevos enfoques y conceptos sobre la caracterización de su actividad y sobre cómo se comunican las distintas partes a distintas escalas: desde la interacción entre neuronas individuales hasta regiones cerebrales completas, compuestas por agrupaciones de neuronas.

Estos últimos años también se han desarrollado y mejorado las técnicas de imagen facilitando así la obtención de redes cerebrales más completas y exactas de distintos mamíferos, tanto desde el punto de vista anatómico como dinámico.

A esto hay que añadir que existen diversos estudios en los que se ha analizado el cerebro como red a través de la teoría de redes complejas, obteniendo resultados realmente atrayentes que, sin duda, darán lugar a futuros avances en el conocimiento del comportamiento animal, así como de aspectos desconocidos de ciertas patologías que afectan a este órgano tan complejo, como el Alzheimer o el autismo.

Por todo esto, se propuso el presente Trabajo de Fin de Grado, cuyo objetivo principal consiste en:

- Realizar un análisis topológico del cerebro, considerándolo como una red compleja y empleando los conceptos y herramientas que proporciona la teoría de redes complejas (entendiendo topología como la conectividad entre los distintos nodos de la red sin tener en cuenta su localización física o anatómica), haciendo distinción entre métricas de segregación e integración funcional en el cerebro (i.e. métricas que cuantifican la capacidad que éste presenta para procesar información en áreas distintas y luego integrarla) y determinando el tipo de organización que presenta la red.

De este objetivo principal se derivan los siguientes objetivos secundarios:

- Estudiar el efecto que tendría una lesión, a nivel global, en una determinada región cerebral, así como una lesión en el medio físico de comunicación entre dos regiones cerebrales.
- Comparar los resultados obtenidos con los presentados en artículos por otros autores.



## 2. Introducción

### 2.1. Sistema Nervioso Central

El sistema nervioso, en base a su estructura, puede dividirse en Sistema Nervioso Central (SNC) y Sistema Nervioso Periférico (SNP) (Drake et al, 2005).

El SNP está formado por estructuras nerviosas externas al SNC, de forma que conectan el sistema central al resto del cuerpo (Standring, 2008).

El SNC está formado por el encéfalo y la médula espinal y se encarga de integrar información del resto del cuerpo coordinando la actividad del organismo. Así, este sistema controla procesos de pensamiento, guía movimientos y registra sensaciones de todo el cuerpo. Tanto el cerebro como la médula están protegidos por tres capas de tejido conectivo que reciben el nombre de meninges. Además, existen estructuras óseas que protegen este sistema: el encéfalo está recubierto por el cráneo y la médula espinal lo está por la columna vertebral.

La médula espinal está formada por un conjunto de fibras nerviosas que se conectan con el cerebro (Drake et al, 2005), por lo que es el medio a través del cual el SNP y SNC se conectan. Dichos nervios van en dos sentidos, así que se transmite información al cerebro procedente de estímulos externos y de los órganos del cuerpo a través de las vías aferentes, mientras que por las vías eferentes va la información del cerebro al resto del cuerpo.

El encéfalo es el centro de control del movimiento, del sueño, del hambre, de la sed y de casi todas las actividades vitales. Incluye tres estructuras: el cerebro, el cerebelo y el tallo encefálico.

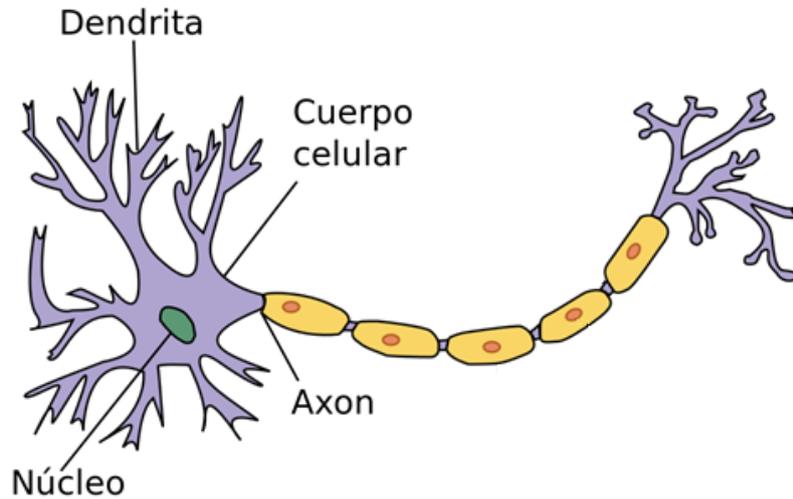
El tallo o tronco encefálico da soporte al resto del encéfalo y lo conecta con la médula espinal. Controla funciones involuntarias como reflejos, la respiración o la función cardíaca.

El cerebelo está dividido en dos hemisferios y presenta surcos o pliegues en su superficie. Integra las vías sensitivas y las vías motoras, por lo que entre sus funciones principales se encuentran la coordinación del movimiento, el equilibrio y la orientación espacial.

El cerebro es el órgano encargado de controlar y regular de forma centralizada las funciones del resto de órganos del cuerpo, de forma que actúa sobre el resto del organismo a través de la producción y secreción de hormonas y de la generación de patrones de actividad muscular. Como el cerebelo, también está dividido en dos hemisferios y presenta pliegues en su superficie. En los vertebrados es el órgano más complejo del cuerpo y esto es debido a las neuronas, células que nutren su funcionamiento y se encargan de transmitir el impulso nervioso. Las neuronas están formadas por un cuerpo celular o soma, donde se encuentra el núcleo de la célula; por unas prolongaciones cortas llamadas dendritas que se encargan de transmitir el impulso nervioso que reciben de otras neuronas hacia el soma celular; y por una prolongación larga que recibe el nombre de axón y que transmite el impulso nervioso del cuerpo celular hacia otras neuronas o hacia un determinado órgano del cuerpo (Hernández Gil de Tejada, 2014). En la figura 1 se puede observar un diagrama básico de una neurona.

Así, en el cerebro se pueden distinguir la sustancia gris y la sustancia blanca (Drake et al, 2005). La sustancia o materia gris está formada por los somas y dendritas neuronales y por unas células llamadas gliales, que son las encargadas de proporcionar soporte a las neuronas realizando funciones auxiliares. Esta sustancia suele encontrarse en las zonas cortical y subcortical del cerebro, que se corresponden con las regiones más externas de éste. En cambio, la sustancia

blanca, o materia blanca, está formada principalmente por los axones neuronales y se encuentra en zonas más internas. Mientras que la sustancia gris se relaciona más con el procesamiento de información, la blanca está asociada a la transmisión de la información a otras células nerviosas (Hernández Gil de Tejada, 2014).



**Figura 1.** Neurona. **Fuente:** modificada de <https://es.wikipedia.org/wiki/Neurona#/media/File:Neurona.svg>

## 2.2. Conectividad cerebral

El cerebro es una compleja red de regiones interconectadas y son estas conexiones las que determinan la topología, la dinámica y las relaciones existentes entre las distintas áreas cerebrales. Así, cuando se habla de conectividad cerebral se han distinguido tres tipos diferentes, aunque relacionados: conectividad estructural, funcional y efectiva.

En la **conectividad estructural**, las conexiones entre distintas zonas cerebrales son conexiones anatómicas propiamente dichas, es decir, axones neuronales o tractos de neuronas que enlazan las distintas regiones. Está relacionada, pues, con el entorno físico en el que se realiza la transferencia de información.

Según los conocimientos actuales en neurociencia, se considera que el procesamiento de información está determinado por la forma en la que las poblaciones celulares del cerebro interactúan entre sí (de la Iglesia Vayá, 2011). Este procesamiento está determinado por la conectividad estructural. Sin embargo, el hecho de que dos zonas cerebrales estén conectadas de forma anatómica no implica que los procesos cerebrales o estados cognitivos en los que participen esas zonas vayan a ser siempre los mismos. Así, se puede pensar que la conectividad estructural contendría las conexiones estáticas del cerebro, mientras que la conectividad funcional contendría las conexiones dinámicas.

Por ello, la interpretación de la **conectividad funcional** no es tan directa, pues aquí cuando se habla de que dos regiones están conectadas funcionalmente se hace referencia a una relación de dependencia estadística entre la actividad de los elementos en cuestión, independientemente de si están o no conectados estructuralmente. Este tipo de conectividad depende en gran medida del dominio del tiempo, a diferencia de la estructural, y no hace referencia a los efectos direccionales específicos (causa - efecto) (de la Iglesia Vayá, 2011). Es,

por tanto, un concepto estadístico que depende de métricas tales como la correlación, la covarianza o la coherencia espectral (*Lang et al, 2012*).

En la **conectividad efectiva** las conexiones representan relaciones causales entre los distintos elementos, es decir, cuando la activación de un área causa un cambio (activación o depresión) en otra área, por lo que puede estimarse a partir de perturbaciones observadas. Con ella se pretende describir los efectos direccionales de un elemento neuronal sobre otro. La causalidad puede deducirse a partir de perturbaciones en la red o análisis de series temporales (TSA). Las técnicas basadas en perturbaciones en la red suelen necesitar información estructural, mientras que las técnicas basadas en TSA pueden considerarse de 'modelo libre' (*Lang et al, 2012*).

Así, la anatomía cerebral proporciona un sustrato material que modula la actividad dinámica del cerebro, de forma que la conectividad estructural está altamente relacionada con los patrones de dependencias estadísticas (conectividad funcional) e interacciones causales (conectividad específica).

### 2.2.1. Técnicas para la obtención de la conectividad estructural o anatómica

Definir las conexiones anatómicas del cerebro es crucial para entender su funcionamiento. Además, el estudio de estas conexiones puede mostrar reconfiguraciones cerebrales durante el desarrollo o la degeneración que sigue a un daño cerebral. (*Wu et al, 2011*)

Existen diferentes técnicas que permiten estimar la conectividad estructural: *tracing* y la técnica de difusión por Resonancia Magnética (DWI).

El ***tracing*** es una técnica que busca determinar el camino que forman los axones neuronales. Para ello, se usan trazadores o *tracers*, de forma que con ellos se puede determinar las células de origen que inervan una determinada estructura cerebral, así como determinar el objetivo de los axones de una población de neuronas. Las diferentes técnicas de *tracing* existentes están todas basadas en un principio común: el transporte axonal (*Köbbert et al, 2000*). Este transporte es el responsable del flujo de distintas sustancias, como lípidos o proteínas, a lo largo del cuerpo celular de la neurona. En función de la dirección del transporte examinada con los trazadores, se pueden distinguir dos tipos de *tracing*: anterógrado y retrógrado.

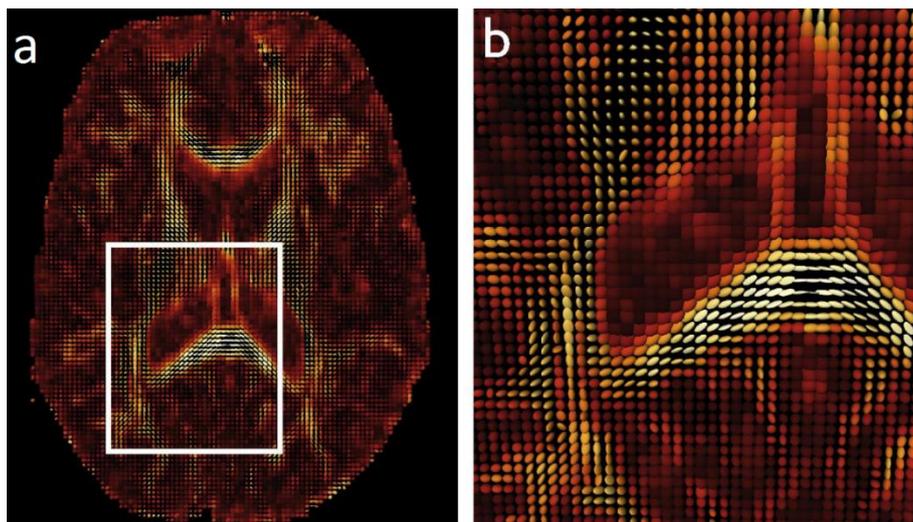
Así, en el caso del *tracing* retrógrado las conexiones neuronales se establecen desde la terminación (sinapsis) a la fuente (cuerpo celular). De esta forma, permite conocer cuáles son las células de origen de fibras nerviosas aferentes de una zona determinada (*Köbbert et al, 2000*), por ejemplo, qué neuronas o grupos de neuronas reciben impulsos del ojo. En cambio, el *tracing* anterógrado, al contrario que el retrógrado, se basa en trazar las conexiones axonales desde la fuente, o cuerpo celular, hacia la terminación (sinapsis). Por tanto, estas técnicas permiten conocer las conexiones anatómicas o estructurales del cerebro y distinguir entre las aferentes y las eferentes, dando así información acerca de la direccionalidad de los enlaces neuronales.

Sin embargo, para obtener circuitos anatómicos neuronales usando la técnica de *tracing* se requiere la inyección de los trazadores *in vivo* y el subsiguiente sacrificio del animal después de un tiempo determinado para analizar y procesar el tejido *ex vivo*. Esto lo convierte en una técnica no apta para ser usada en humanos y queda reducida su utilización a animales de experimentación, como el ratón, la rata, el gato o primates no humanos. En la actualidad la técnica de imagen por resonancia magnética basada en difusión es la técnica no invasiva más

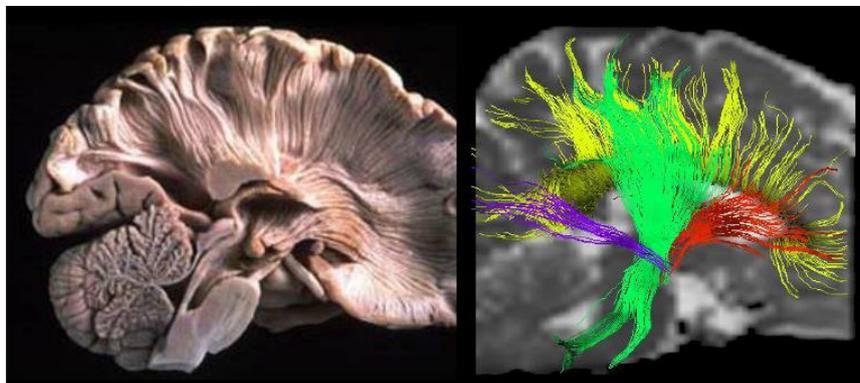
utilizada para el estudio de la conectividad anatómica del cerebro humano (*de la Iglesia Vayá, 2011*).

La técnica de difusión por Resonancia Magnética (DWI) permite obtener imágenes DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) y los tractos neuronales (tractografía). Éstas se basan en la utilización de gradientes de campo magnético con el objetivo de medir la restricción de la difusión del agua en el cerebro (i.e. el movimiento browniano de las moléculas de agua en el tejido cerebral). La resonancia magnética se basa, a grandes rasgos, en la aplicación de secuencias de gradientes magnéticos sobre el tejido a estudiar y estas técnicas utilizan las moléculas de agua como contraste: al aplicar un gradiente de campo magnético en una dirección determinada, se produce una atenuación de la señal cuando las moléculas de agua se mueven en esta misma dirección. Combinando distintas imágenes tomadas con gradientes en distintas direcciones se puede obtener una imagen que muestre el recorrido de los conjuntos de fibras de la materia blanca cerebral (tractos) (Manjón Herrera, 2016), mapeando así la conectividad estructural. En las figuras 2 y 3 se pueden ver imágenes DTI y de tractografía, respectivamente.

No obstante, con estas técnicas no es posible determinar la direccionalidad de las fibras, además de que es imposible reconstruir de manera totalmente detallada los caminos neuronales, especialmente cuando las fibras se ramifican o se cruzan.



**Figura 2.** Imágenes del Tensor de Difusión. Fuente: (Manjón Herrera, 2016).



**Figura 3.** Tractografía. Fuente: (Manjón Herrera, 2016).

## 2.3. Teoría de redes complejas

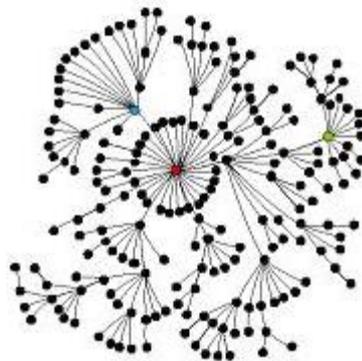
Las técnicas de mapeo cerebrales modernas (como la DTI) están produciendo cada vez más y más precisos patrones de conectividad, tanto anatómicos como funcionales. Avances tecnológicos simultáneos están generando grandes conjuntos de datos de conectividad en el campo biológico, tecnológico o social. Esto ha ocasionado que en los últimos años haya surgido un enfoque nuevo y multidisciplinario que permita estudiar estos sistemas complejos (*Rubinov y Sporns, 2010*). Este enfoque es la teoría de redes complejas, que nace de la teoría de grafos, y se trata de una rama de las matemáticas que busca la descripción formal y el análisis de redes complejas.

### 2.3.1. ¿Qué son las redes complejas?

En el contexto de la teoría de redes, una red o grafo es una representación esquemática de un sistema. Una red compleja es un grafo con unas ciertas propiedades estadísticas y topológicas no triviales que no ocurren en redes simples. Que una red sea compleja implica que el sistema al que representa está compuesto por muchas partes, de forma que cada una de ellas tiene su propia estructura interna y se encarga de realizar una función determinada. Además, lo que ocurra en una de estas partes afecta de forma no lineal a toda la red. En la figura 4 se muestra un ejemplo de red compleja.

Una red en este contexto se define como un conjunto de **nodos** o **vértices** (*nodes* o *vertex* en inglés) unidos entre ellos mediante **aristas** o **enlaces** (*edges* o *links*). Formalmente:

Una *red* es  $G = (V, E, f)$ , donde  $V$  es un conjunto finito de nodos,  $E \subseteq V \otimes V = \{e_1, e_2, \dots, e_m\}$  es un conjunto de aristas y  $f$  es un mapeo que asocia algunos elementos de  $E$  a un par de elementos de  $V$ . (*Estrada, 2012*)



**Figura 4.** Red compleja. Fuente: (*Mateos, 2017*).

#### 2.3.1.1. El cerebro como red compleja

Las redes complejas son los esqueletos de los sistemas complejos. Por ello, el cerebro, que es uno de los sistemas más complejos conocidos, puede ser visto como una red compleja y ser estudiado como tal. Así, se trata de una red formada por un gran número de regiones cerebrales, cada una de las cuales tiene su propia tarea y función, pero que comparten continuamente información entre ellas. En consecuencia, forman una red integrada compleja, en la que la información es procesada y transportada de forma continua entre regiones cerebrales relacionadas estructural y funcionalmente (*Van den Heuvel et al, 2011*).

Que el cerebro pueda ser tratado como una red presenta ciertos beneficios:

1. Las redes proporcionan una abstracción que puede reducir la complejidad de este órgano, ya que al considerar los cerebros como redes se pueden ocultar diferencias entre ellos debidas a la gran variabilidad existente en el tamaño o en la forma de la superficie.
2. Debido a esto y usando el mismo marco de referencia (dado por la identidad de los nodos de la red), el considerar el cerebro como una red compleja permite hacer comparaciones entre sujetos distintos e incluso entre especies diferentes.

Así, las representaciones en redes son una forma abstracta de ver los sistemas neurales (*Kaiser, 2011*).

Las redes cerebrales pueden describirse a distintas escalas o niveles: micro, meso y macroescala. En el nivel micro se habla de neuronas individuales y las conexiones existentes entre ellas, mientras que en la mesoescala se caracterizan los patrones de conexión entre unidades de procesamiento elementales, que se corresponden con poblaciones locales de neuronas formando columnas verticales a través de las capas corticales del cerebro (normalmente estas columnas comprenden entre 80 y 100 neuronas) (*Sorns et al., 2005*). Por último, en la macroescala, se habla de regiones cerebrales.

Dependiendo del tipo de conectividad y de la escala empleada, los nodos y los enlaces de la red pueden simbolizar diferentes partes del cerebro. Los nodos, en general, son una representación de somas de neuronas individuales o de áreas de la corteza cerebral (conjunto de somas neuronales). Así, en el caso de la conectividad estructural, los enlaces entre nodos serían los axones o tractos de fibras que las unen. En la conectividad funcional, en cambio, los enlaces representan, por ejemplo, la correlación entre patrones de actividad de los nodos, que no tiene por qué coincidir con los tractos de fibras neuronales anatómicos. Finalmente, en el caso de la conectividad efectiva, una arista entre dos nodos existe si hay una interacción de causa – efecto. Así pues, se pueden distinguir distintos tipos de redes en función del tipo de conectividad que representan.

### 2.3.2 Tipos de redes complejas

#### 2.3.2.1 Ponderadas vs binarias, dirigidas vs no dirigidas

Resulta útil distinguir las redes en función de las características que presentan las aristas. De este modo, se puede distinguir un grafo en función de si sus aristas son binarios (*binary links*) o ponderados (*weighted links*) y, con independencia de esto, si son dirigidos (*directed links*) o no dirigidos (*undirected links*).

- **Binarias / ponderadas:** los enlaces binarios denotan la presencia o ausencia de conexiones, mientras que los ponderados incluyen información acerca de la fuerza de la conexión. Así, por ejemplo, en las redes anatómicas, los enlaces ponderados pueden hacer referencia al tamaño o densidad de los tractos anatómicos. En las redes funcionales o efectivas puede tratarse de la magnitud de la correlación o causalidad entre los nodos respectivamente (*Rubinov y Sorns, 2010*).

- **Dirigidas / no dirigidas:** hace referencia a la presencia o ausencia de direccionalidad. Esto implica que en una red dirigida, puede darse que un *nodo i* esté conectado con un *nodo j*, pero que el *nodo j* no lo esté con el *nodo i*. En este tipo de redes hay que especificar la dirección de la conexión entre los nodos. En cambio, si la red es no dirigida no se especifica la dirección de la conexión entre vértices.

### 2.3.2.2 *Random, scale free y small world*

#### **Random**

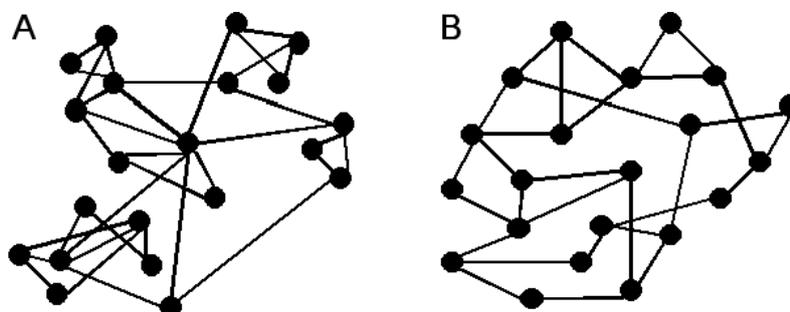
Cuando se habla de redes *random* o aleatorias (figura 5.B), normalmente se hace referencia a las redes aleatorias Erdős-Rényi (Kaiser, 2011). En este tipo de redes, las aristas entre dos nodos existen con una probabilidad  $p$  y cada par de nodos tienen la misma probabilidad de estar conectados. Por ello, la probabilidad de establecer una conexión entre dos vértices es  $p$  y de no establecerla es  $q$  ( $q = 1 - p$ ). Estas redes se caracterizan, entre otros aspectos, en que los nodos no tienden a formar agrupaciones entre ellos (*clusters*), los nodos con un elevado número de enlaces tienden a conectarse con otros nodos del mismo tipo y el número mínimo de aristas que hace falta cruzar para ir de un nodo a otro es pequeño.

Este tipo de redes puede explicar algunas de las propiedades de las redes reales, pero fallan en algunos aspectos, como la tendencia de los nodos a formar agrupaciones. Este tipo de problemas se solucionó al introducir modelos más complejos.

#### **Scale free**

Se trata de una red que se puede originar a partir de un proceso de crecimiento por el cual cada nodo que se añade a la red se conecta preferentemente a los nodos que tienen un número de aristas elevado (Bullmore y Sporns, 2009), haciendo que estos tengan aún más probabilidad de incrementar el número de enlaces que presentan (figura 5.A).

Este tipo de modelo explica la presencia de nodos en la red con un elevado número de conexiones, también llamados *hubs*, pero fallan en explicar la formación de *clusters*, por ejemplo.



**Figura 5.** Ejemplos de redes *scale free*, con nodos altamente conectados (A), y *random* (B). **Fuente:** (Kaiser et al, 2007).

### **Small-world**

El término *small-world* se refiere a los experimentos en redes sociales llevados a cabo por Stanley Milgram, donde una persona podía encontrar a otra persona con un conjunto o cadena de conocidos relativamente pequeño (Kaiser, 2011).

Aquí los nodos tienden a formar grupos donde dichos nodos están densamente conectados unos con otros, de forma que el número mínimo de conexiones que tienen que cruzarse para ir de un nodo a otro (*shortest path*) es bajo en comparación a una red organizada aleatoriamente (Kaiser et al, 2007).

Se trata de un tipo de red que combina un número relativamente alto de agrupaciones entre nodos o *clusters*, con *shortest paths* cortos. A pesar de su simplicidad aparente, es un modelo que permite explicar muchas de las características topológicas vistas en redes reales.

#### 2.3.3 Matrices de adyacencia

Como se ha dicho anteriormente, las redes complejas modelan sistemas complejos como conjuntos de elementos discretos (nodos) y sus relaciones mutuas (aristas) (Sporns, 2014).

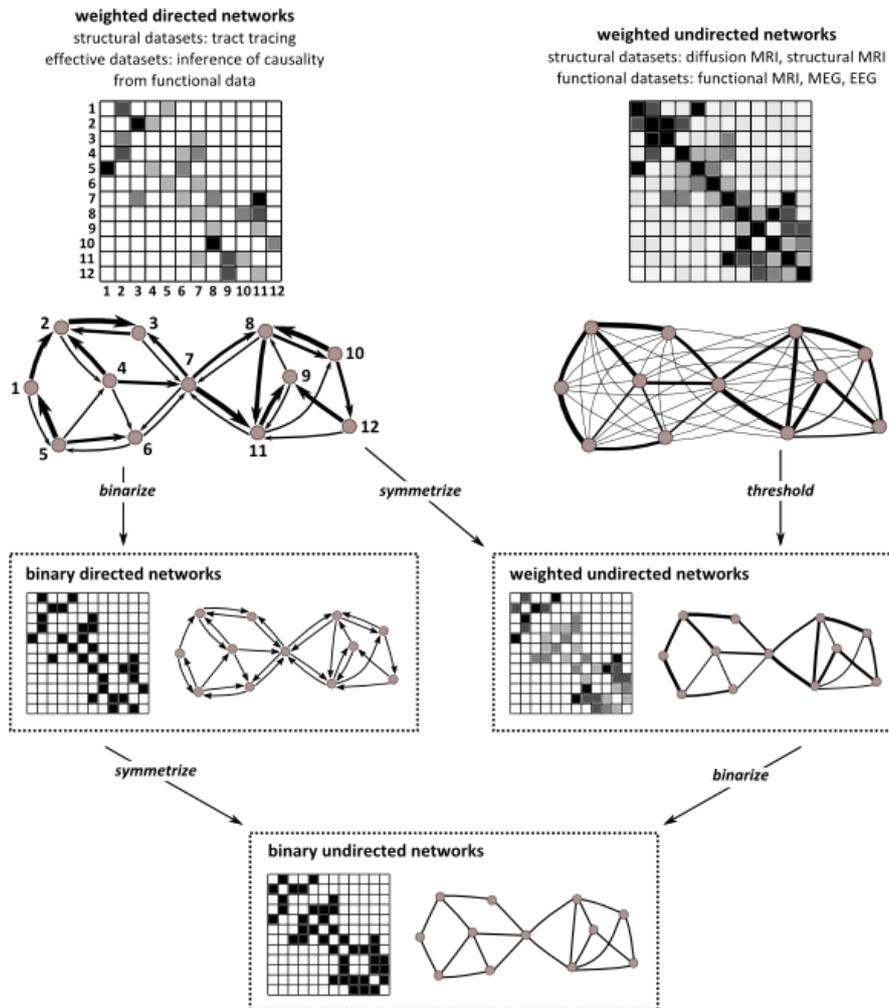
Esta información puede resumirse en forma de matriz, de forma que las filas y las columnas de ésta se corresponden con los nodos de la red y las entradas de la matriz representan las aristas que unen dichos nodos. Se obtiene así una matriz cuadrada  $N \times N$ , donde  $N$  es el número total de vértices de la red. El orden de los nodos en la matriz de conectividad no afecta a las métricas computadas sobre la red, pero es importante para la visualización de ésta (Rubinov y Sporns, 2010).

En el caso de no existir conexión entre los nodos, la entrada de la matriz tendrá un valor de 0. Si sí que existe conexión, su valor dependerá de si es una red ponderada, donde el valor de la entrada será el peso correspondiente a esa conexión, o de si es una red binaria, donde la entrada valdrá 1. En este último caso, suele recibir el nombre de matriz de adyacencia. También cabe destacar que los elementos de la diagonal principal, la cual representa la conexión del *nodo i* con él mismo, se ponen a 0 por consenso.

Por otro lado, las filas de la matriz indican el nodo de partida, mientras que las columnas son el nodo al que se llega. Esto implica que si la matriz es simétrica, la direccionalidad de los enlaces no importa, ya que si dos nodos están conectados, siempre existirá una conexión que vaya del *nodo i* al *nodo j* y viceversa. Este tipo de matrices se corresponden con redes no dirigidas. Por el contrario, si no es simétrica, la red que representa será dirigida.

Así pues, estas matrices no son más que una representación sencilla de los patrones de conectividad en formato matricial. La conectividad estructural puede estar representada por una matriz no dirigida (si se ha obtenido usando DWI) o dirigida (si ha sido obtenida mediante trazadores), que, a su vez, puede ser o binaria (si se indica la presencia o ausencia de conexión) o ponderada (si lo que se indican son, por ejemplo, densidades de conexión). En la conectividad funcional, en cambio, la matriz suele ser simétrica, y por tanto dirigida, y con entradas ponderadas o binarias. Finalmente, en la conectividad efectiva, la matriz siempre es no simétrica, debido a la propia definición de dicha conectividad. En la figura 6 se muestran algunos ejemplos de estas matrices, donde también se puede observar el hecho de que, partiendo de

una matriz con pesos y no simétrica, se puede operar sobre ella para obtener matrices binarias y/o simétricas según lo que se precise en el análisis que se quiera realizar.



**Figura 6.** Construcción de redes cerebrales a partir de conjuntos de datos de conectividad anatómica y funcional. Por conveniencia computacional, las redes se representan normalmente por sus matrices de conectividad. **Fuente:** (Rubinov y Sporns, 2010).

### 2.3.3.1 Obtención de matrices de adyacencia y redes cerebrales

En los apartados anteriores se ha visto que utilizar enfoques de la teoría de grafos en el análisis de redes complejas puede proporcionar una nueva forma de cuantificar los sistemas cerebrales, tanto estructurales como funcionales (Bullmore y Sporns, 2009).

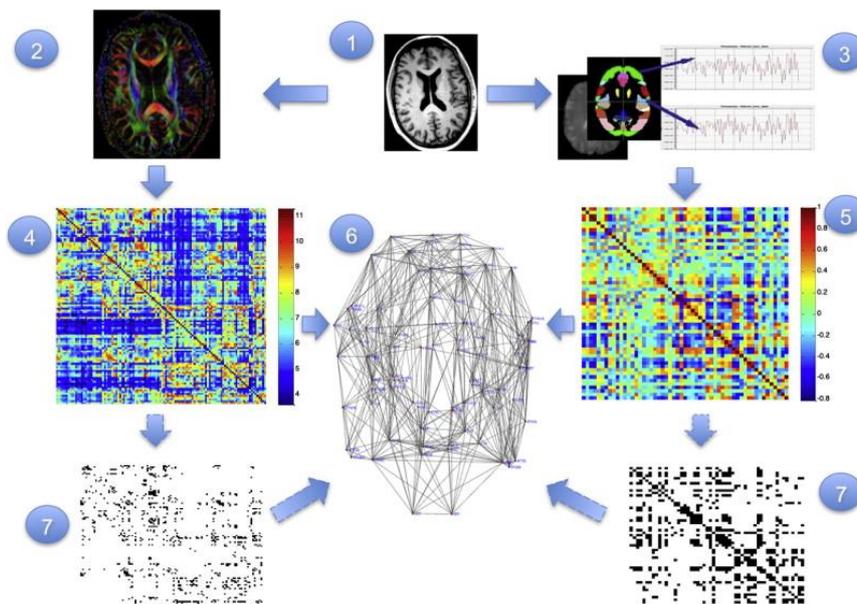
A continuación se describe a grandes rasgos los pasos a seguir para la obtención de redes cerebrales complejas para poder así realizar un posterior análisis de las mismas (figura 7):

1. Definición de los nodos de la red, de forma que se cumplan dos propiedades. Por una parte, tienen que ser una porción del sistema separable del resto de porciones del mismo, es decir, tienen que ser distintivos en el sistema que se estudia. Por otro lado, los nodos tienen que ser internamente coherentes (homogéneos). Por ello, deben tener integridad interna e independencia externa (Bullmore y Bassett, 2011).

Cabe decir, que la definición de los nodos depende, entre otros aspectos, de las modalidades de las técnicas de adquisición de los datos cerebrales. Por ejemplo, en el caso de redes funcionales, si las modalidades están basadas en vóxeles (como es el caso de la Resonancia Magnética Funcional o la Tomografía por Emisión de Positrones), se pueden definir los nodos en el espacio de medida, mientras que en modalidades basadas en sensores (como el EEG), se puede elegir entre asignar los nodos directamente a los sensores o reconstruir las regiones a partir de los datos obtenidos (De Vico Fallani et al, 2014).

2. Estimación de métricas de asociación entre nodos, como la probabilidad de conexión entre dos regiones en una imagen de DTI en redes estructurales o la correlación entre los registros temporales en funcionales.
3. Generar una matriz de conectividad entre todos los pares de nodos y, en algunos casos, aplicar un umbral a cada elemento de esta matriz para producir una matriz de adyacencia binaria. (figura 7.4, 7.5 y 7.7).
4. Análisis teórico del grafo: calcular los parámetros de interés de la red y compararlos con los parámetros equivalentes en una población de redes aleatorias. (Bullmore y Sporns, 2009).

La naturaleza de los nodos y enlaces en redes cerebrales se determina a partir de combinaciones de métodos de mapeo cerebrales, esquemas de parcelación anatómica y medidas de conectividad. La elección de una determinada combinación debe estar claramente motivada debido a que la naturaleza de dichos nodos y enlaces determina en gran manera la interpretación de la topología de la red. (Rubinov y Sporns, 2010)



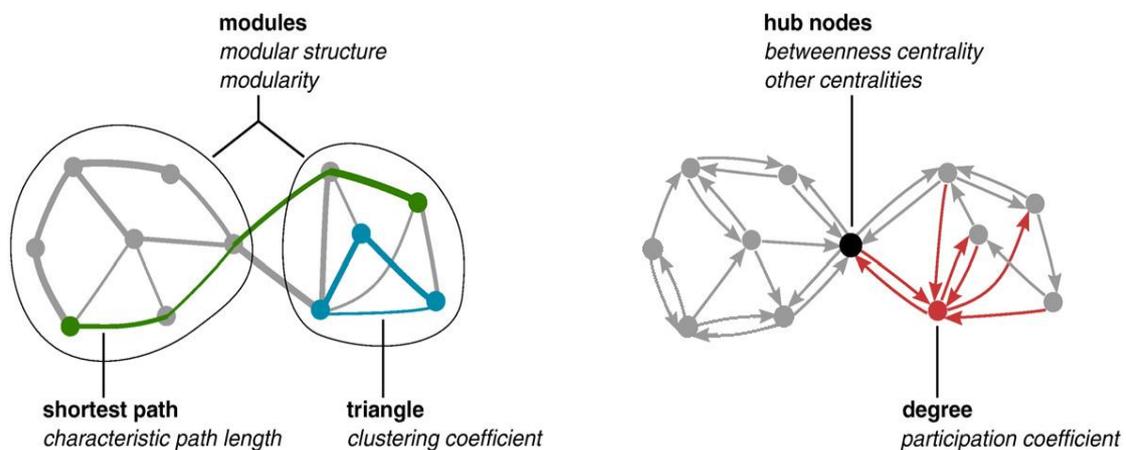
**Figura 7.** Flujo de trabajo para la obtención de matrices de conectividad y redes cerebrales. Para establecer la conectividad estructural, se pueden emplear imágenes DWI (2). Para establecer la conectividad funcional, se puede emplear series temporales de la actividad cerebral en las diferentes regiones utilizando, por ejemplo, imagen por Resonancia Magnética Funcional (3). **Fuente:** (Kaiser, 2011).

## 2.4 Métricas en redes

En el estudio de las redes complejas se emplean una serie de métricas que permiten caracterizar aspectos de la conectividad.

Las medidas en las redes se pueden representar de múltiples formas. Métricas de elementos individuales de la red (nodos o aristas) típicamente reflejan la forma en que este elemento está embebido en la red. Los valores medidos de todos los elementos forman una distribución, que proporciona una descripción más global de la red. Esta distribución se caracteriza típicamente mediante su media. Las métricas tienen, además, distintas variantes en función del tipo de red sobre la que se aplican (binarias, ponderadas, dirigidas o no dirigidas). Normalmente las métricas ponderadas y dirigidas son generalizaciones de las binarias y no dirigidas (*Rubinov y Sporns, 2010*).

En la figura 8 se presentan algunas de las métricas explicadas posteriormente.



**Figura 8.** Algunas métricas en redes. **Fuente:** modificado de (*Rubinov y Sporns, 2010*).

### 2.4.1 Métricas básicas

- **Degree**

El grado o *degree* de un determinado *nodo*  $i$  ( $k_i$ ) es igual al número total de aristas o enlaces conectados al nodo. De forma similar, en el caso de redes de tipo dirigido, se puede hacer una distinción. Se habla del *in-degree* de un nodo si se tienen en cuenta las conexiones que van de otros nodos de la red a dicho nodo, es decir, las conexiones aferentes y éste es, por tanto, el número de aristas que entran al nodo; y del *out-degree* de un nodo si las conexiones van de dicho nodo al resto de nodos de la red (conexiones eferentes), siendo así el número de aristas que salen del nodo.

En los casos de conectividad estructural y conectividad efectiva, el ratio entre *in-degree* y *out-degree* puede dar información acerca de la función del nodo. Si en éste predominan las conexiones entrantes en lugar de las salientes, se puede ver dicho nodo como un integrador de información (convergencia), mientras que en el caso contrario se puede hablar de un distribuidor (divergencia) (*Kaiser, 2011*).

Cuando las redes son no dirigidas, cada conexión entre vértices es bidireccional, por lo que en estas redes, si un nodo está unido a otro, sólo existe una conexión o arista entre ellos, lo que implica que no tendría sentido hablar de *out-degree* o *in-degree* en estos casos.

Si la red es binaria y no dirigida el grado o *degree* se define como:

$$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij} \quad (1)$$

Siendo  $a_{ij}$  el estado de conexión entre el *vértice*  $i$  y el  $j$ :  $a_{ij} = 1$  si existe una arista entre  $i$  y  $j$ ;  $a_{ij} = 0$  si no existe.  $N$  es el conjunto total de nodos en la red.

En el caso de redes dirigidas:

$$k_i^{out} = \sum_{j \in N} a_{ij} \quad (2)$$

$$k_i^{in} = \sum_{j \in N} a_{ji} \quad (3)$$

Y si la red es del tipo *weighted*, el grado de un nodo se basa en el número de aristas de dicho nodo ponderadas por el peso de cada una:

$$k_i^w = \sum_{j \in N} w_{ij} \quad (4)$$

Siendo  $w_{ij}$  el peso asociado al link entre el *nodo*  $i$  y el  $j$ .

Se llama distribución del grado  $P(k)$  a la distribución de probabilidad del grado de los nodos de la red (i.e. la fracción de nodos de la red que tienen un grado  $k$ ).

$$P(k) = \frac{n_k}{N} \quad (5)$$

Donde  $n_k$  es el número de nodos de grado  $k$ .

A veces también se habla de la distribución del grado acumulada, calculada como la fracción de nodos de la red con un grado menor que  $k$ , y de su complementaria, la fracción de aquellos que presentan un grado igual o mayor que  $k$ .

- **Densidad:**

La densidad de la red ( $D$ ) es el número de aristas existentes en el grafo como proporción del número total de posibles aristas (*Bullmore y Sporns, 2009*).

$$D = \frac{K}{N(N-1)} \quad (6)$$

Donde  $K$  es el número de aristas existentes en la red y  $N$  es el número total de nodos en la red.

- **Shortest Path Length**

Para entender esta medida primero es necesario definir qué es un *path* o camino. Un *path* es una secuencia de nodos unidos por aristas en la que nunca se pasa por un mismo nodo más de una vez, es decir, es el número de aristas que deben ser travesadas para ir de un nodo a otro.

No hay que confundir un *path* con un *walk*. Se habla de *walk* si en la secuencia de nodos para ir de un vértice a otro se puede visitar un nodo más de una vez.

En una red anatómica, los caminos o *paths* representan rutas potenciales de flujo de información entre pares de regiones. En redes funcionales representan secuencias de asociaciones estadísticas y pueden no corresponderse con el flujo de información de las conexiones anatómicas, por lo que las medidas basadas en caminos funcionales son más difíciles de interpretar. (Rubinov y Sporns, 2010)

Se puede definir así el *shortest path length* entre dos nodos, que consiste en la longitud del *path* mínima entre estos nodos, es decir, número mínimo de enlaces que habría que recorrer para ir de un nodo al otro). Notar que puede existir más de un *shortest path* entre dos nodos. Se define el *shortest path length* mediante la expresión (7):

$$d_{ij} = \sum_{a_{uv} \in g_{i \leftrightarrow j}} a_{uv} \quad (7)$$

Donde  $g_{i \leftrightarrow j}$  es la distancia más corta (o distancia geodésica) entre los nodos  $i$  y  $j$ ;  $a_{uv}$  es cada una de las aristas que existen entre los vértices  $i$  y  $j$ . Cabe destacar que si los nodos  $i$  y  $j$  están desconectados,  $d_{ij} = \infty$ .

En el caso de redes dirigidas:

$$d_{ij}^{\vec{}} = \sum_{a_{uv} \in g_{i \rightarrow j}} a_{uv} \quad (8)$$

Donde  $g_{i \rightarrow j}$  es la distancia dirigida más corta entre  $i$  y  $j$ .

En el caso de redes ponderadas:

$$d_{ij}^w = \sum_{a_{uv} \in g_{i \leftrightarrow j}^w} f(w_{uv}) \quad (9)$$

Siendo  $f$  un mapeo de peso a distancia y  $g_{i \leftrightarrow j}^w$  es la distancia más corta ponderada entre los nodos  $i$  y  $j$ .

Esta métrica es una base para medir la integración (Rubinov y Sporns, 2010).

#### 2.4.2 Métricas de integración

Desde los inicios de la neurociencia moderna, el cerebro generalmente se ha visto como un órgano anatómicamente diferenciado, constituido por un gran número de elementos que se asocian con la expresión de determinadas facultades mentales, comportamientos u operaciones cognitivas (Van den Heuvel y Sporns, 2013).

De este modo, todas estas regiones necesitan combinar su actividad para poder controlar el organismo. Así, la integración funcional en el cerebro hace referencia a la capacidad de combinar información procedente de distintas áreas cerebrales. Las medidas de integración caracterizan

este concepto al estimar la facilidad con la que las regiones cerebrales se comunican y normalmente se relacionan usando el concepto de *path* (Rubinov y Sporns, 2010). En este tipo de métricas destacan:

- **Path Length:**

El *path length* de un *nodo*  $i$  ( $L_i$ ) es el número medio de aristas que se deben cruzar para ir del *nodo*  $i$  al resto de nodos de la red. En el caso de redes binarias y no dirigidas:

$$L_i = \sum_{i \in N} \left( \frac{1}{n-1} \cdot \sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij} \right) \quad (10)$$

Donde  $N$  es el número total de nodos de la red,  $n$  es el número de nodos implicados y  $d_{ij}$  es el *shortest path length* entre el *nodo*  $i$  y  $j$ .

Si la red es de tipo *weighted*, en lugar de usar  $d_{ij}$  se utiliza  $d_{ij}^w$ , y si es dirigida,  $d_{ij}^{\vec{}}$ .

- **Characteristic Path Length / Average Path Length:**

El *characteristic path length* es una medida global de la red, es decir, que sólo hay un valor para la red entera. Consiste en la media del *path length* de cada *nodo* de la red:

$$L = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} L_i \quad (11)$$

### 2.4.3 Métricas de segregación

La segregación funcional en el cerebro es la habilidad para el procesamiento especializado, que es llevado a cabo por grupos de regiones cerebrales densamente interconectadas. Las medidas de segregación cuantifican la presencia de dichos grupos en la red, que reciben el nombre de *clusters* o módulos.

La existencia de módulos en redes anatómicas es un indicativo potencial de segregación funcional en estas redes, mientras que la presencia de *clusters* en redes funcionales sugiere una organización de dependencias estadísticas, lo que es indicativo de procesamiento neural segregado (Rubinov y Sporns, 2010).

Entre las medidas de segregación se encuentran:

- **Coeficiente de clustering:**

El coeficiente de *clustering* o de agrupamiento de un *nodo* es una medida del grado en que los *nodos* de una red tienden a agruparse entre ellos (Bullmore y Sporns, 2009).

Todos los nodos que tienen conexiones directas proyectadas hacia un nodo o que reciben conexiones directas de dicho nodo reciben el nombre de vecinos de ese nodo. La conectividad entre vecinos se usa para evaluar el *clustering* local. (Kaiser, 2011)

El coeficiente de clustering se define así como la fracción de triángulos de alrededor de un nodo y es equivalente a la fracción de vecinos del nodo que son vecinos entre ellos. Así, si los vecinos más cercanos de un nodo están también directamente conectados entre sí, forman un *cluster*. De esta forma, el coeficiente de *clustering* local se calcula como el ratio entre el número de conexiones existentes entre los vecinos de un nodo y el número total de posibles conexiones entre dichos vecinos. Este coeficiente toma valores comprendidos entre 0 y 1.

La fórmula del coeficiente de *clustering* local  $C_i$  para un nodo  $i$  individual con  $k_i$  vecinos (i.e. grado del nodo) y  $\Gamma_i$  aristas entre sus vecinos es:

$$C_i = \frac{\Gamma_i}{k_i(k_i - 1)} \quad (12)$$

Sin embargo, esta ecuación no está definida cuando no hay vecinos (nodos aislados) o únicamente existe uno (nodos hoja), lo que da lugar a que se anule el denominador. En estos casos, normalmente se asume que  $C_i = 0$ , aunque algunos autores utilizan un valor de 1.

El valor medio del coeficiente de *clustering* local de todos los nodos de la red es ampliamente utilizado en el análisis de redes complejas y recibe el nombre de coeficiente de *clustering* global. Su fórmula es:

$$C = \frac{1}{n} \sum C_i \quad (13)$$

Siendo  $n$  el número de nodos.

Otra definición ampliamente usada es la siguiente:

$$C = \frac{\sum \Gamma_i}{\sum k_i(k_i - 1)} \quad (14)$$

Así, el coeficiente de *clustering* global aumentará cuando la densidad de aristas aumente, de forma que existe una mayor probabilidad de que dos nodos estén conectados (lo que implica que conexiones entre vecinos también sean más probables). (Kaiser, 2011)

- **Modularidad**

Muchas redes complejas presentan una organización modular, obtenida al subdividir la red en grupos de nodos, con el máximo número posible de aristas dentro del grupo y el mínimo número de aristas entre grupos (Rubinov y Sporns, 2010). Estos grupos de nodos reciben el nombre de módulos, grupos, *clusters* o comunidades. Así pues, la modularidad es un estadístico que mide el grado de subdivisión de la red en grupos claramente delineados.

Así, redes con alta modularidad presentan, dentro de cada módulo, nodos cuyas conexiones con otros nodos del mismo son más densas que con el resto de nodos de la red: cada módulo presenta nodos densamente interconectados.

Además dentro de un módulo puede existir también una organización modular, formando *sub-clusters* más pequeños, lo que da lugar a estructuras jerárquicas.

Algunos algoritmos de cálculo de modularidad consideran que puede existir solapamiento entre los distintos módulos de la red, reconociendo, por tanto, que un único nodo puede formar parte de múltiples módulos al mismo tiempo (*Rubinov y Sporns, 2010*).

Su fórmula es la siguiente:

$$Q = \sum_{u \in M} \left[ e_{uu} - \left( \sum_{v \in M} e_{uv} \right)^2 \right] \quad (15)$$

Donde la red se subdivide en un conjunto de módulos no solapantes  $M$ ;  $e_{uv}$  es la proporción de todos los enlaces que conectan nodos del módulo  $u$  con nodos en el módulo  $v$  y  $e_{uu}$  es la proporción de todos los enlaces que conectan nodos del módulo  $u$  (*Rubinov y Sporns, 2010*).

#### 2.4.4 Métricas de centralidad

La presencia de nodos considerados como centrales facilita que el procesamiento segregado en módulos del cerebro se integre. Así, las métricas de centralidad miden la importancia relativa de un nodo o arista dentro de la arquitectura de la red. Se han propuesto bastantes métricas de centralidad (*Heuvel y Sporns 2013*), entre las que se encuentran:

- **Betweenness Centrality**

Muchas medidas de centralidad están basadas en la idea de que los nodos centrales participan en muchos en los *shortest paths* y, por tanto, actúan como controladores del flujo de información (*Rubinov y Sporns, 2010*). Éste es el caso de la *betweenness centrality* ( $B_i$ ).

Para cada par de nodos, existe al menos un *shortest path* entre ellos, de forma que se minimiza o el número de aristas por las que pasa el camino (en redes binarias) o la suma de los pesos de dichas aristas (en redes ponderadas). El valor de *betweenness centrality* de cada nodo es la fracción de todos los *shortest paths* en la red que pasan a través de un nodo (*Sporns, 2011*). Así pues, los nodos con un  $B_i$  mayor son nodos más centrales en la red.

El valor de *betweenness centrality* de un nodo  $i$  viene dado por la expresión:

$$B_i = \sum_{\substack{h, j \in N \\ h \neq j \neq i}} \frac{\rho_{hj}(i)}{\rho_{hj}} \quad (16)$$

Siendo  $\rho_{hj}$  el número de *shortest paths* entre los nodos  $h$  y  $j$ ;  $\rho_{hj}(i)$  es el número de *shortest paths* entre  $h$  y  $j$  que pasan a por el nodo  $i$ .

Notar que este valor de centralidad está escalado en función del número de pares de nodos que estén implicados en el sumatorio, por lo que se puede normalizar dividiendo entre el número de pares de nodos de la red sin tener en cuenta el nodo  $i$ .

El valor normalizado de *betweenness centrality* de un nodo  $i$  ( $B_i$ ) viene determinado por:

$$B_i = \frac{1}{(N-1)(N-2)} \sum_{\substack{h,j \in N \\ h \neq j, h \neq i, j \neq i}} \frac{\rho_{hj}(i)}{\rho_{hj}} \quad (17)$$

Siendo  $N$  el número total de nodos de la red (Rubinov y Sporns, 2010).

La fórmula (17) se utiliza en el caso de redes binarias no dirigidas. En el caso de redes *weighted* o dirigidas, esta métrica se calcula de manera equivalente, siempre que las longitudes de los *paths* se calculen teniendo en cuenta que son *paths* ponderados o dirigidos.

Esta medida se puede extender a los enlaces entre nodos y, por tanto, se puede usar para detectar conexiones funcionales o anatómicas importantes.

- **Coefficiente de participación:**

El coeficiente de participación (*participation coefficient*,  $P_i$ ) da información acerca de en qué grado las conexiones del *nodo*  $i$  están igualmente distribuidas a través de los diferentes módulos de la red (Heuvel et al, 2016). Si un nodo presenta igual número de conexiones con todos los módulos de la red, el valor del coeficiente de participación será cercano a 1. En cambio, si todos los enlaces que presenta un *nodo*  $i$  son con nodos de su mismo módulo, este coeficiente presenta un valor cercano a 0 (Joyce, 2010). Así, aquellos nodos que presentan un coeficiente de participación elevado reflejan regiones con un elevado carácter intermodular.

La fórmula para calcular este coeficiente se presenta en la expresión (18).

$$P_i = 1 - \sum_{m \in M} \left( \frac{k_i(m)}{k_i} \right)^2 \quad (18)$$

Donde  $M$  es el conjunto de módulos no solapantes en los que se divide la red (número total de módulos),  $k_i(m)$  es el número de enlaces entre el nodo  $i$  y otros nodos pertenecientes al módulo  $m$  y  $k_i$  el grado del *nodo*  $i$  (Rubinov y Sporns, 2010).

En el caso de redes ponderadas, la fórmula es equivalente pero, en lugar de emplear  $k_i$ , se usa  $k_i^w$ , mientras que si es dirigida, se obtienen dos coeficientes, uno usando  $k_i^{out}$  y el otro usando  $k_i^{in}$ .

- **Coefficiente Rich Club y Hubs:**

Los *hubs* son un conjunto de nodos de la red que tienen una elevada importancia, ya que juegan un papel central en la estructura general de la red (Van den Heuvel y Sporns, 2013). Estos nodos se caracterizan por presentar un número de enlaces que excede la media (grado elevado). En la figura 9.A se muestra un ejemplo de organización de red en módulos unidos por nodos *hub*.

La organización *rich club* de una red hace referencia a que los nodos con un elevado grado presentan una conectividad elevada entre ellos, estando más densamente conectados entre

ellos de lo que se podría esperar mirando únicamente el grado de cada uno de estos nodos. En la figura 9.B se presenta un ejemplo de este tipo de organización.

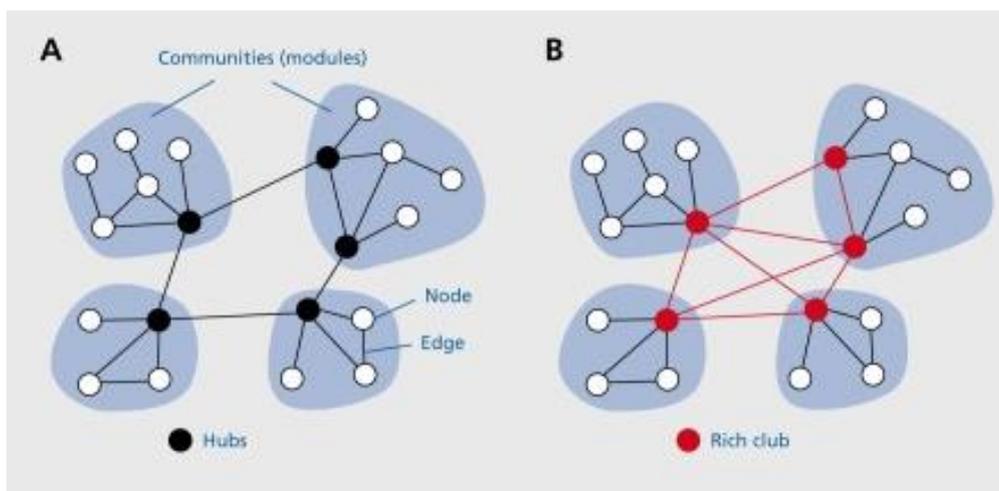
Así, se dice que una red presenta organización *rich club* si, para un rango de grado  $k$ , la densidad de conexiones entre el subconjunto de nodos con un grado superior a  $k$  es mayor que en redes aleatorias (Van den Heuvel et al, 2015). Para calcularla, se construye una subred o subgrafo  $S_k$  para cada nivel  $k$  ( $k \in [0, \max(\text{grado})]$ ), que estará formada por los nodos cuyo grado, calculado como la suma entre el *in-degree* y *out-degree*, sea superior al nivel de  $k$  en cuestión, de forma que  $S_k$  estará formada por un conjunto de  $N_{>k}$  nodos. El valor del coeficiente *rich club*  $\phi(k)$  se calcula como el ratio entre el número de conexiones o aristas existentes en  $S_k$  ( $E_k$ ) y el número total de las conexiones posibles entre todos los nodos que forman  $S_k$  (Rubinov y Sporns, 2010). Así:

$$\phi(k) = \frac{2E_k}{N_{>k}(N_{>k} - 1)} \quad (19)$$

$\phi(k)$  suele compararse con el coeficiente *rich club* medio del conjunto de redes aleatorias  $\phi_{rand}(k)$ . Estas redes deberán mantener el grado de los nodos, así como el número de vértices y de aristas. Aclarar que normalmente estas redes no son redes aleatorias de *Erdős-Rényi* como tal, sino que son redes que se calculan reconectando aleatoriamente los enlaces entre los nodos y reciben el nombre de *rewired networks*.

$$\rho_{rand}(k) = \frac{\phi(k)}{\phi_{rand}(k)} \quad (20)$$

Se dice que la red presenta organización *rich club* si  $\rho_{rand}(k) > 1$ , lo que implica que  $\phi(k)$  excede de forma significativa  $\phi_{rand}(k)$  (Van den Heuvel et al, 2015).



**Figura 9.** Hubs y Rich Club. (A) Red esquemática formada por 4 módulos unidos por nodos hub, que son importantes para conectar los módulos, pero están conectados entre ellos débilmente. (B) Al añadir más conexiones intermodulares entre los nodos hub se forma una organización rich club densamente interconectada. **Fuente:** modificada de (Sporns, 2013).

- **Comunicabilidad:**

La comunicabilidad entre nodos en una red es un proceso global que tiene lugar en la mayoría de las redes, a pesar de sus distintas naturalezas (*Estrada, 2012*).

La comunicabilidad entre un par de nodos en una red normalmente es considerada como el *shortest path* que conecta ambos nodos (*Estrada y Hatano, 2008*), ya que es la forma más económica de ir de un lugar a otro de la red. Sin embargo, en muchas situaciones del mundo real, esta comunicación no sólo tiene lugar entre dichos *shortest paths*, sino que se usa cualquier ruta posible que conecte los dos nodos (*Estrada, 2012*).

Por ello, una posible generalización de esta medida es tener en cuenta, no sólo los *shortest path* que comunican dos nodos, sino también todos los otros caminos o *walks* entre estos nodos (*Estrada y Hatano, 2008*).

Sea  $P_{rs}^{(l)}$  el número de *shortest paths* entre los nodos  $r$  y  $s$ , teniendo una longitud de  $l$ , y  $W_{rs}^{(k)}$  el número de *walks* que conectan los dos nodos, con una longitud  $k > l$  (*Estrada, 2012*). Así, la comunicabilidad entre dos nodos se define como:

$$G_{rs} = \frac{1}{l!} P_{rs} + \sum_{k>l} \frac{1}{k!} W_{rs}^{(k)} \quad (21)$$

Como algunos caminos pueden ser muy largos, la expresión se pondera, de forma que los caminos más largos tengan un peso más pequeño.

La expresión (21) es equivalente a:

$$G_{rs} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(A^k)_{rs}}{k!} = (e^A)_{rs} \quad (22)$$

Donde  $A$  es la matriz de adyacencia y  $e^A$  es la matriz exponencial de  $A$ .

La expresión (22) se puede reescribir como se muestra en la expresión (23).

$$G_{rs} = \sum_{j=1}^n \varphi_j(r) \cdot \varphi_j(s) \cdot e^{\lambda_j} \quad (23)$$

Donde  $\varphi_j(r)$  es el elemento  $r$ -ésimo del autovector ortonormal  $j$ -ésimo de la matriz de adyacencia  $A$  asociado con el autovalor  $\lambda_j$  (*Estrada, 2008*).

El valor de comunicabilidad de los nodos individuales de la red da una medida acerca de cómo de bien se comunica cada nodo con el resto de nodos de la red.

Con el objetivo de medir cómo de eficiente es la comunicación que tiene lugar a través de la red como un todo, se considera la suma de todos los valores de comunicabilidad entre todas las parejas de nodos (*Benzi y Klymko, 2013*).

#### 2.4.5 Otras métricas

- **Small-worldness:**

Las redes de tipo *small world* se definen formalmente como redes que presentan un coeficiente de *clustering* mayor que lo esperado por azar y, que además, tienen un *path length* característico corto, parecido al que se podría obtener de forma aleatoria. Por ello, de forma más general, una red que muestra este tipo de organización presenta una elevada segregación e integración funcionales al mismo tiempo.

Para ver si una red presenta organización *small-world* se calcula el ratio  $\gamma/\lambda$ , donde  $\gamma$  es el coeficiente de clustering normalizado (ratio entre el coeficiente calculado para la red experimental,  $C$ , y la media de los coeficientes calculados de distintas redes aleatorias,  $C_{random}$ ); y  $\lambda$  es el *path length* normalizado (ratio entre el *characteristic path length* de la red experimental,  $L$ , y el *characteristic path length* de las redes aleatorias,  $L_{random}$ ). Así, se dice que una red presenta este tipo de organización si el índice calculado es superior a 1 (Van den Heuvel et al, 2015). Como se ha comentado con anterioridad, estas redes no son las aleatorias *Erdős-Rényi*, sino que se refiere a redes *rewired*.

$$S = \frac{C_{norm}}{L_{norm}} = \frac{C/C_{random}}{L/L_{random}} \quad (24)$$

Así, un elevado *clustering* asegura el procesamiento de la información en módulos (funcionalmente segregados unos de otros). Además, *paths* cortos aseguran una interacción efectiva o rápida transferencia de información entre regiones, lo que es esencial para la integración funcional. La coexistencia de dicha segregación e integración funcional garantiza la integración efectiva de múltiples fuentes segregadas de información (De Vico Fallani et al, 2014).

### 2.5 Simulación de lesiones

La función cerebral depende de la comunicación e integración efectivas entre las distintas regiones que componen el cerebro. Este intercambio de información está facilitado por el ‘conectoma’ (Reus y Van den Heuvel, 2014), que es la descripción completa de las conexiones estructurales entre los elementos del sistema nervioso (Bullmore y Sporns, 2009).

Un aspecto potencial de la arquitectura del conectoma relacionado con la comunicación y la integración es la existencia de los ‘*hubs* neuronales’, es decir, regiones del cerebro que presentan muchas conexiones. Además, los *hubs* en los sistemas neurales tienden a estar densamente interconectados entre ellos, dando lugar a una organización conocida como *rich club*. Estos nodos se ha visto que están implicados en enfermedades tanto neurológicas como psiquiátricas (Reus y Van den Heuvel, 2014). Por esto, adquiere gran importancia la habilidad de cuantificar de forma sistemática los cambios en el conectoma relacionados con patologías cerebrales.

El cerebro puede ser altamente robusto al daño físico. Pérdidas significativas de tejido neural pueden ser compensadas, en un tiempo relativamente corto, por una adaptación a gran escala de las regiones cerebrales restantes. Por otro lado, la eliminación de pequeñas zonas de tejido puede conducir a un déficit funcional severo (Kaiser et al, 2007). Así, lesiones relativamente

pequeñas a veces pueden tener mayores efectos que los que se predecirían basándose en su grado y en su localización (*Aerts et al, 2016*).

Tanto en condiciones de salud como de enfermedad, la teoría de redes puede proporcionar conocimiento esencial en las propiedades estructurales de la conectividad cerebral, particularmente proporcionando medidas cuantitativas del impacto de la patología en la estructura y la función del cerebro (*Irimia y D. Van Horn, 2014*). En general, se ha visto que la robustez de las redes complejas depende de forma crítica de la estructura organizativa de la red y de la naturaleza del ataque.

En el caso del cerebro, heridas agudas procedentes de un trauma, un tumor o un derrame cerebral, así como perturbaciones degenerativas o crónicas debidas a una enfermedad, se corresponderían con la eliminación de nodos y aristas en la red cerebral estructural (*Alsloft et al, 2009*). De aquí se deduce que se puede simular el efecto de una lesión en la sustancia gris o en la sustancia blanca cerebral al eliminar nodos o conexiones individuales del conectoma, respectivamente. La vulnerabilidad de la red al daño se evalúa comparando su comportamiento topológico o dinámico después de lesionar la red con el comportamiento que ésta tenía cuando estaba intacta (*Bullmore y Sporns, 2009*).

Por ello, la teoría de redes complejas aplicada a redes cerebrales adquiere gran relevancia e interés en la neurociencia moderna, donde muchos desórdenes emocionales y cognitivos se han caracterizado como síndromes de desconexión. Por ejemplo, en el caso de la esquizofrenia, se ha encontrado su relación con una profunda desconexión entre la corteza frontal y la temporal, mientras que el autismo puede estar relacionado con patrones complejos de hiperconectividad entre la corteza frontal y el resto del cerebro. (*Bullmore y Bassett, 2011*)



### 3. Materiales y métodos

#### 3.1 Matriz de conectividad de rata

Se dispone de una matriz de conectividad de rata obtenida de (Bota et al, 2015). Representa a una red de conectividad estructural de este animal y es de tipo *weighted*, ya que la red consta de pesos que van del 1 al 7 en función de la fuerza de los enlaces, de forma que el 1 representa a las conexiones muy débiles, el 2 a las débiles, el 3 a las débiles/moderadas, el 4 a las moderadas, el 5 a las moderadas/fuertes, el 6 a las fuertes y el 7 a las conexiones muy fuertes; siendo el nivel 0 el correspondiente a la ausencia de conexión entre regiones cerebrales. Además, se trata de una red dirigida, ya que como se puede observar en la figura 10, la matriz no es simétrica, por lo que los enlaces tienen direccionalidad. Esta matriz de conectividad se ha construido a partir de técnicas de *tracing*, lo que explica que sea dirigida.

Tiene un total de 73 nodos, que representan distintas regiones cerebrales de la corteza de la rata y un total de 1923 enlaces.

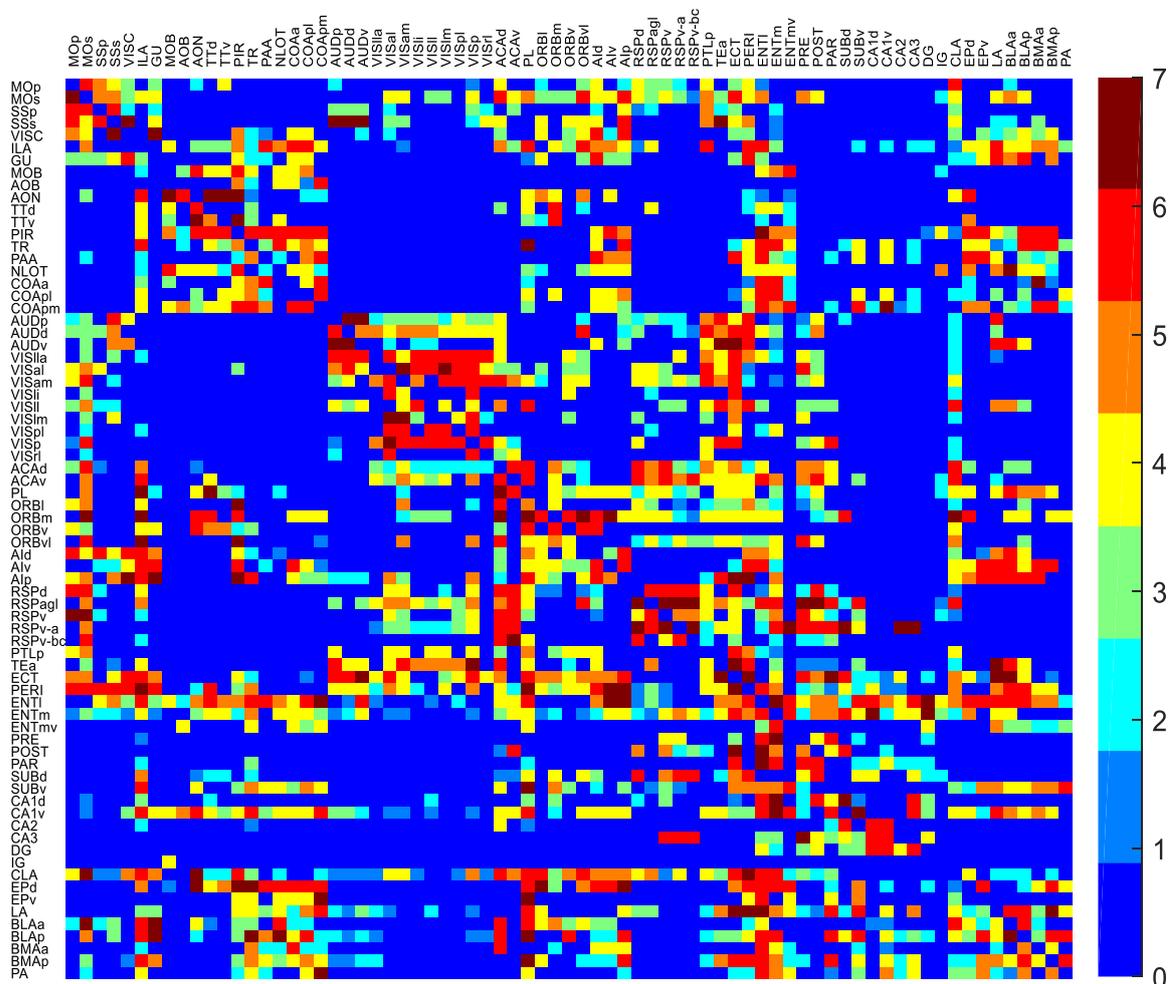
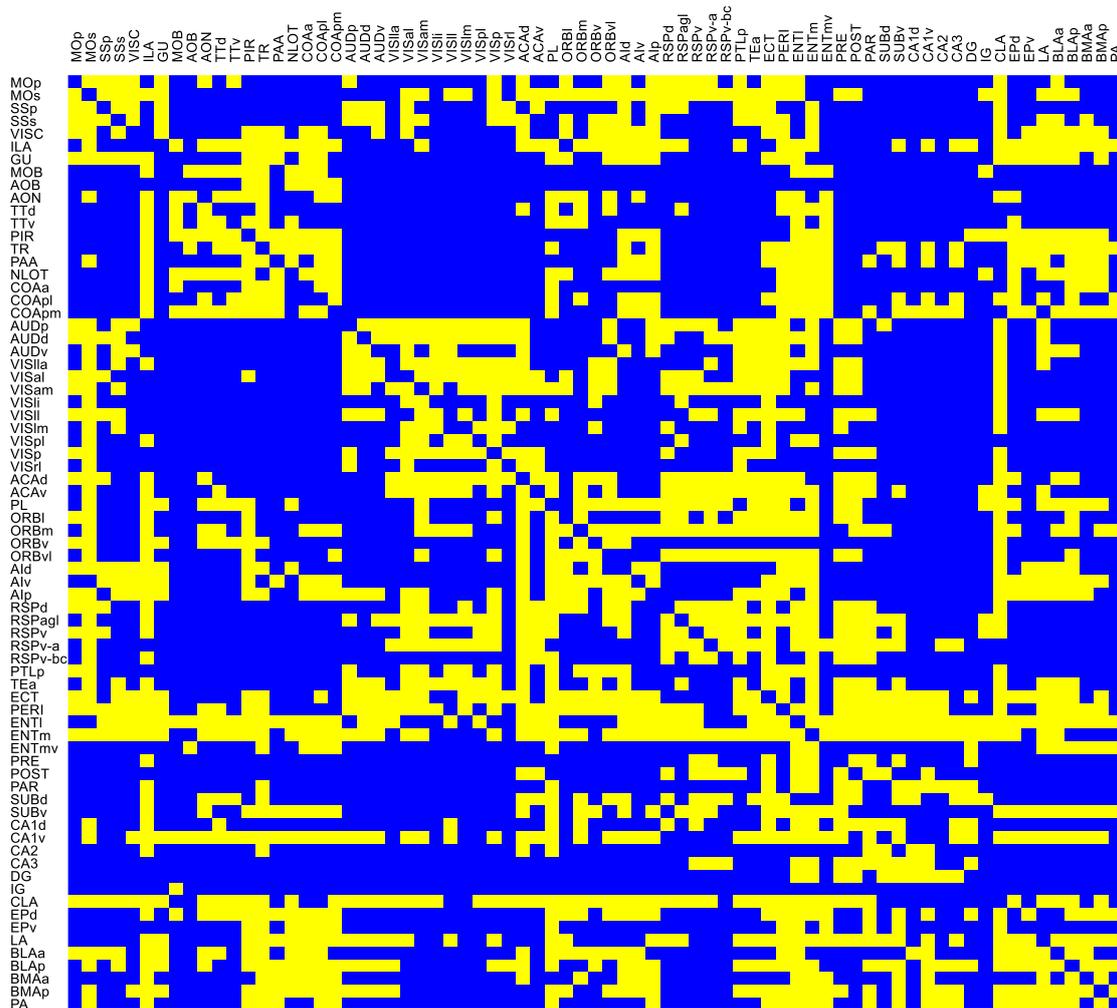


Figura 10. Matriz de conectividad estructural de rata obtenida de (Bota et al, 2015).

Para el análisis de la red en este trabajo se ha utilizado la matriz de adyacencia de la rata, que consiste en la binarización de la matriz de conectividad utilizando un umbral. Se ha decidido conservar todos los enlaces existentes entre los distintos nodos, por lo que el umbral elegido ha

sido 0, preservando así los enlaces mayores a éste. El resultado obtenido se puede ver en la figura 11.



**Figura 11.** Matriz de adyacencia de rata. En azul se representa la ausencia de enlaces, mientras que en amarillo están los enlaces existentes.

A continuación, en la tabla 1, se muestra una lista de los nodos que forman la red, con el nombre de la región cerebral de la rata que representan, su abreviatura y la posición que ocupan en la matriz.

**Tabla 1.** Nombre, abreviatura y posición de las 73 áreas cerebrales incluidas como nodos en la red.

<b>1</b>	MOP	Área somatomotora primaria	<b>38</b>	ORBvl	Área orbital, parte ventrolateral
<b>2</b>	MOs	Área somatomotora secundaria	<b>39</b>	Ald	Área insular agranular, parte dorsal
<b>3</b>	SSp	Área somatosensorial primaria	<b>40</b>	Alv	Área insular agranular, parte ventral
<b>4</b>	SSs	Área somatosensorial suplementaria	<b>41</b>	Alp	Área insular agranular, parte posterior
<b>5</b>	VISC	Área visceral	<b>42</b>	RSPd	Área retrosplenial, parte dorsal
<b>6</b>	ILA	Área infralímbica	<b>43</b>	RSPagl	Área retrosplenial, parte agranular lateral
<b>7</b>	GU	Área gustatoria	<b>44</b>	RSPv	Área retrosplenial, parte ventral
<b>8</b>	MOB	Bulbo olfatorio principal	<b>45</b>	RSPv-a	Área retrosplenial, parte ventral, zona a
<b>9</b>	AOB	Bulbo olfatorio accesorio	<b>46</b>	RSPv-bc	Área retrosplenial, parte ventral, zona b/c
<b>10</b>	AON	Bulbo olfatorio anterior	<b>47</b>	PTLp	Region parietal, áreas de asociación posterior
<b>11</b>	TTd	Tenia tecta, parte dorsal	<b>48</b>	Tea	Áreas de asociación temporal
<b>12</b>	TTv	Tenia tecta, parte ventral	<b>49</b>	ECT	Área ectorhinal
<b>13</b>	PIR	Área piriforme	<b>50</b>	PERI	Área perihinal
<b>14</b>	TR	Área de transición postpiriforme	<b>51</b>	ENTI	Área entorhinal, parte lateral
<b>15</b>	PAA	Área amigdal-ar-piriforme	<b>52</b>	ENTm	Área entorhinal, parte medial
<b>16</b>	NLOT	Núcleo del tracto olfatorio lateral	<b>53</b>	ENTmv	Área entorhinal, parte medial, zona ventral
<b>17</b>	COAa	Núcleo amigdal-ar cortical, parte anterior	<b>54</b>	PRE	Presubículo
<b>18</b>	COApl	Núcleo amigdal-ar cortical, parte posterolateral	<b>55</b>	POST	Postsubículo
<b>19</b>	COApm	Núcleo amigdal-ar cortical, parte posteromedial	<b>56</b>	PAR	Parasubículo
<b>20</b>	AUDp	Área auditiva primaria	<b>57</b>	SUBd	Subículo, zona dorsal
<b>21</b>	AUDd	Áreas auditivas dorsales	<b>58</b>	SUBv	Subículo, zona ventral
<b>22</b>	AUDv	Áreas auditivas ventrales	<b>59</b>	CA1d	Campo CA1, <i>Ammon's horn</i> , subregion dorsal
<b>23</b>	VISla	Área visual anterior laterolateral	<b>60</b>	CA1v	Campo CA1, <i>Ammon's horn</i> , subregion ventral
<b>24</b>	VISal	Área visual anterolateral	<b>61</b>	CA2	Campo CA2, <i>Ammon's horn</i>
<b>25</b>	VISam	Área visual anteromedial	<b>62</b>	CA3	Campo CA3, <i>Ammon's horn</i>
<b>26</b>	VISli	Área visual intermediolateral	<b>63</b>	DG	Giro dentado
<b>27</b>	VISll	Área visual laterolateral	<b>64</b>	IG	<i>Indisium griseum</i>
<b>28</b>	VISlm	Área visual mediolateral	<b>65</b>	CLA	<i>Clastrum</i>
<b>29</b>	VISpl	Área visual posterolateral	<b>66</b>	EPd	Núcleo endopiriforme, parte dorsal
<b>30</b>	VISp	Área visual primaria	<b>67</b>	EPv	Núcleo endopiriforme, parte ventral
<b>31</b>	VISrl	Área visual rostralateral	<b>68</b>	LA	Núcleo amigdal-ar lateral
<b>32</b>	ACAd	Área cingulada anterior, parte dorsal	<b>69</b>	BLAa	Núcleo amigdal-ar basolateral, parte anterior
<b>33</b>	ACAv	Área cingulada anterior, parte ventral	<b>70</b>	BLAp	Núcleo amigdal-ar basolateral, parte posterior
<b>34</b>	PL	Área prelímbica	<b>71</b>	BMAa	Núcleo amigdal-ar basomedial, parte anterior
<b>35</b>	ORBI	Área orbital, parte lateral	<b>72</b>	BMAp	Núcleo amigdal-ar basomedial, parte posterior
<b>36</b>	ORBm	Área orbital, parte medial	<b>73</b>	PA	Núcleo amigdal-ar posterior
<b>37</b>	ORBv	Área orbital, parte ventral			

## 3.2 MATLAB

Para analizar la red se ha empleado el software *MATLAB (Matrix Laboratory)*, desarrollado por MathWorks. Esta plataforma está optimizada para resolver problemas de ingeniería y científicos y consta de un lenguaje de programación propio basado en matrices.

### 3.2.1 Brain Connectivity Toolbox (BCT)

Se trata de una librería de funciones de *MATLAB* para el análisis de redes complejas en general, pero con un especial interés en el análisis de redes cerebrales estructurales y funcionales. Es ampliamente usada por investigadores en el campo de conectividad cerebral. (*Brain Connectivity Toolbox, 2017*)

Entre las funciones proporcionadas por la *toolbox* se han empleado las siguientes para la realización del trabajo:

- El grado se ha calculado con la función `degrees_dir.m`, que proporciona tanto el *out-degree* e *in-degree*, como el *degree* total del nodo, calculado como la suma de los otros dos. Sirve para redes dirigidas, independientemente de si son binarias o ponderadas.
- Para el cálculo de la densidad de la red se ha empleado la función `density_dir.m`, que te proporciona como *output* la densidad de la red, además del número total de nodos y de aristas. Esta función sólo se puede usar si la red es dirigida, independientemente de si es ponderada o binaria.
- Para el cálculo del *shortest path* se ha utilizado la función `breadthdist.m`, que te devuelve dos matrices  $N \times N$ , una binaria que contiene un 1 si existe un camino entre cada pareja de nodos  $i, j$  y un 0 si no existe y otra que contiene la longitud de los *shortest path* entre cada pareja de nodos de la red. Se puede usar esta función si la matriz es binaria, dirigida o no dirigida.
- En el cálculo del coeficiente de *clustering* se ha usado `clustering_coef_bd.m`, que tiene como *output* el coeficiente local, es decir, un vector de tamaño  $N$  (número total de nodos) con el coeficiente de *clustering* asociado a cada nodo. Esta función sólo sirve para redes binarias y dirigidas.
- La modularidad se ha calculado usando `community_louvain.m`. Se trata de una función estocástica que subdivide la red en grupos no solapantes para obtener la estructura modular óptima, minimizando así el número de aristas existentes entre módulos y maximizando los enlaces dentro de cada *cluster*. Esta función proporciona dos *outputs*, uno de ellos es un valor, que se corresponde con la modularidad, y el otro es un vector con la organización modular óptima, el tamaño del cual es el del número total de nodos de la red, de forma que cada entrada contiene el número del módulo en el que el que el nodo ha sido incluido.

Además, permite introducir como *input* un parámetro de resolución llamado *gamma*. Éste regula el tamaño aproximado que tendrán los módulos en los que se clasifiquen los

nodos. Así, el resultado de la clasificación variará según los valores que  $\gamma$  tome. Si  $0 \leq \gamma < 1$ , los módulos en los que se clasificarán los nodos serán más grandes que si  $\gamma > 1$ , ya que cuanto mayor sea este parámetro, los módulos contendrán menos nodos. Así,  $\gamma = 1$  se considera el valor por defecto. Esta función sirve para todo tipo de redes.

- Para calcular el valor de la *betweenness centrality* se ha empleado la función de la *toolbox* `edge_betweenness_bin.m`, que proporciona a la salida dos *outputs*, uno es una matriz con la *betweenness centrality* de cada arista de la red y el otro es un vector con la métrica en cuestión calculada para cada nodo. Ambos resultados están sin normalizar, es decir, están escalados en función del número de pares de nodos implicados en el cálculo. Es una función que sirve únicamente para redes binarias.
- En el caso del coeficiente de participación se ha utilizado la función `participation_coef.m`, que como *output* da un vector con el coeficiente de participación de cada nodo. Se necesita como *input* el vector que contiene la clasificación de cada uno de los nodos en módulos que se calcula con la función de modularidad `community_louvain.m`. Sirve para todo tipo de redes.
- Para el cálculo del coeficiente *rich club* se ha usado la función `rich_club_bd.m`, que proporciona tres *outputs*, siendo el primero un vector en el que cada entrada es el valor del coeficiente correspondiente a cada nivel de  $k$  (i.e, para cada grado de la red); el segundo y el tercero son los nodos y las aristas del subgrafo generado para calcular el coeficiente. Esta función únicamente se puede emplear en redes dirigidas y binarias.
- Para generar las redes *rewired* utilizadas en los cálculos se ha utilizado la función `randmio_dir_connected`, que devuelve una red con el mismo número de enlaces y de nodos que la red original, además de que los nodos también preservan su *degree*, pero con una nueva configuración de las conexiones, que se han cambiado de forma aleatoria. Tiene un parámetro de entrada que permite elegir el número de reconexiones aproximadas de cada eje. Esta función únicamente se puede usar en redes dirigidas.



## 4. Resultados y discusión

Los resultados del presente trabajo se presentan en cuatro apartados. Por una parte, se han evaluado distintas métricas en los nodos de la red y en las aristas de la misma y, a continuación, se ha procedido a la simulación de lesiones en la materia gris y en la blanca, eliminando vértices y enlaces de la red, respectivamente.

Para evaluar la consistencia de los resultados obtenidos en este análisis, estos se han comparado con los presentados en distintos artículos relacionados con el tema: (*Van den Heuvel et al, 2015*), (*Reus y Van den Heuvel, 2014*) y (*He et al, 2007*).

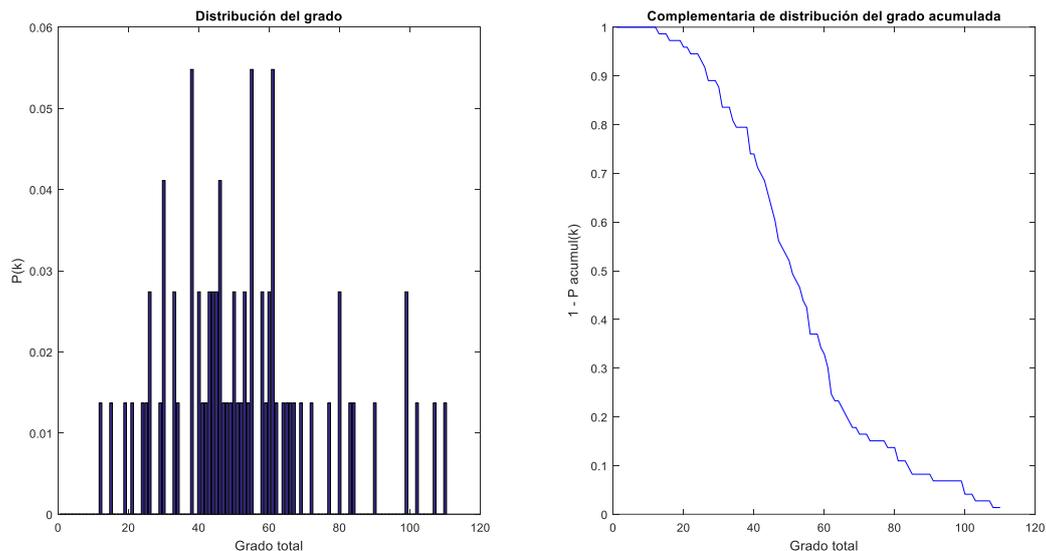
### 4.1 Métricas en nodos

#### 4.1.1 Grado

La matriz de conectividad se ha obtenido con técnicas de *tracing*, por lo que los enlaces presentan direccionalidad y, por tanto, cabe hacer distinción entre el *in-degree* y el *out-degree* de los nodos de la red.

Así, se ha calculado el *in-degree*, el *out-degree* y el *degree total* (como suma de los anteriores) de la red de rata, así como la distribución del grado y la complementaria de su acumulada, distribuciones que se muestran en la figura 12, donde se puede ver que el *degree* máximo de la red es de 110.

Se puede observar que la distribución del grado es *right tailed*, ya que la mayoría de nodos presentan un grado intermedio, mientras que sólo unos pocos presentan un grado elevado. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en un estudio previo de análisis de conectividad estructural de rata (*Van den Heuvel et al, 2015*), en el que también encontraron que el grado seguía una distribución *right tailed*.

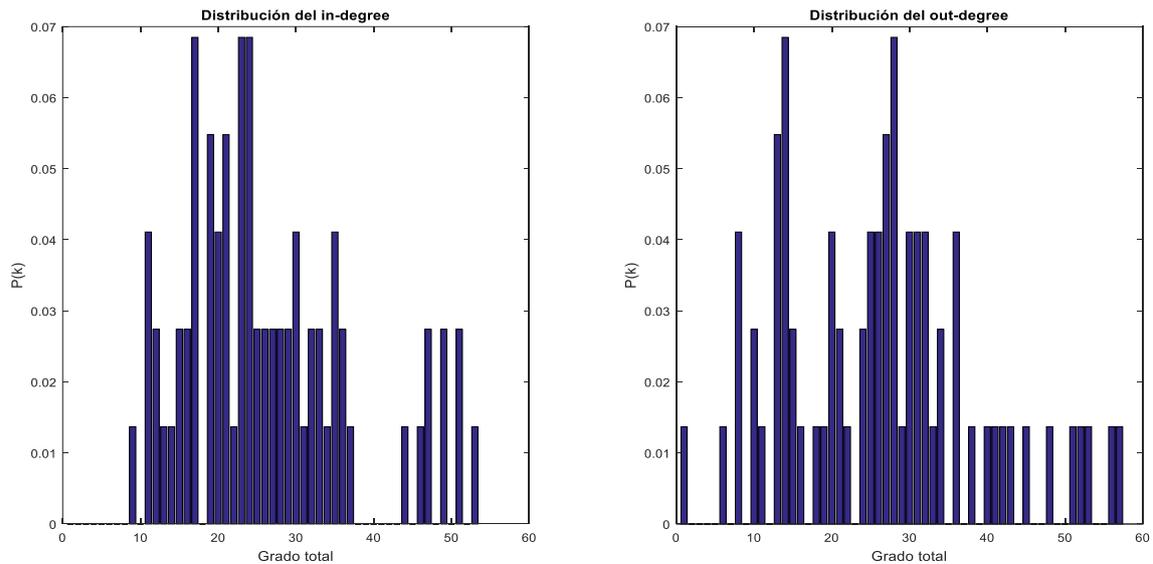


**Figura 12.** A la izquierda, distribución del grado. La anchura de cada una de las barras que se muestran representa a un nivel del grado total. A la derecha, complementaria de la distribución del grado acumulada.

También se ha calculado la distribución del *in-degree* y del *out-degree*, donde se puede ver la misma tendencia (figura 13).

Por tanto, existe una serie de nodos que presentan una conectividad mayor que el resto de nodos de la red.

Además, se ha calculado el ratio entre el *out-degree* y el *in-degree* de cada nodo. La mayor parte de los nodos (un 80.82%, 59 nodos de 73) muestran un ratio cercano a uno (esto es entre 0.5 y 1.5, incluidos), lo que sugiere que existe un cierto equilibrio entre las conexiones aferentes y eferentes.



**Figura 13.** A la izquierda, distribución del *in-degree*. A la derecha, distribución del *out-degree*. La anchura de cada una de las barras que se muestran representa a un nivel del grado.

Una pequeña parte de los nodos (un 6.85%, lo que equivale a 5 nodos de los 73) mostraron un ratio inferior a 0.5, formando por tanto ‘sumideros’, es decir, estos nodos presentaban más conexiones aferentes que eferentes. Se comportan como integradores de información, pues presentan más enlaces que van hacia el nodo que enlaces que salen del mismo. Estos fueron:

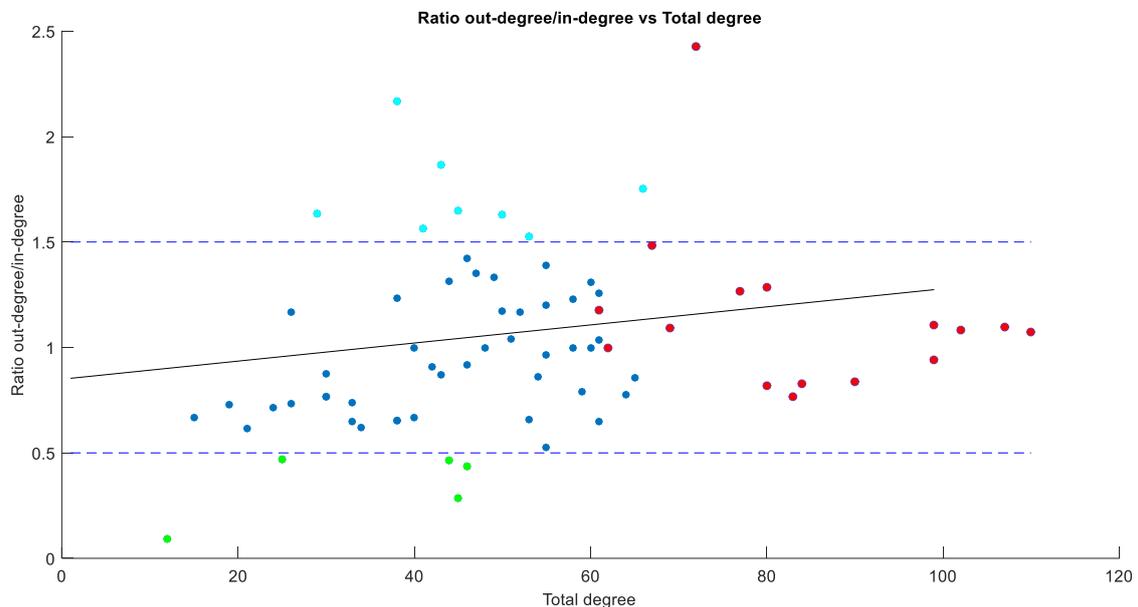
- 'VISli': área visual intermedio-lateral
- 'PRE': presubículo
- 'POST': postsubículo
- 'PAR': parasubículo
- 'IG': indusium griseum

El resto de nodos (un 12.33 %, 9 nodos) tenían un ratio superior a 1.5, lo que implica que el *out-degree* era mucho mayor en dichos nodos que el *in-degree* (mostraban más conexiones eferentes que aferentes), por lo que forman ‘fuentes’. Estos actúan como distribuidores de información, pues presentan más aristas que salen del nodo que las aristas que entran. Estos nodos fueron:

- 'VISC': área visceral
- 'AUDd': áreas auditorias dorsales
- 'VISlla': área visual latero-lateral anterior
- 'ACAv': área del cíngulo anterior, parte ventral
- 'SUBd': Subículo, zona dorsal
- 'CA1d': , campo CA1, *Ammon's horn*, subregión dorsal
- 'CA1v': campo CA1, *Ammon's horn*, subregión ventral
- 'BMAp': núcleo amigdalario baso-medial, parte posterior
- 'PA': núcleo amigdalario posterior

Por tanto, con los resultados obtenidos se puede deducir que en las redes cerebrales cobra elevada importancia la direccionalidad de los enlaces, ya que, aunque la mayoría de nodos presentan un cierto equilibrio en el número de enlaces que salen o entran a los mismos, existen otros en los que este equilibrio no se cumple, presentando una cantidad relativamente mayor de un tipo de conexiones que de las otras. Cabe añadir que a día de hoy no se puede obtener la direccionalidad de los enlaces en cerebros humanos con técnicas no invasivas, lo que pone de manifiesto el gran interés y utilidad que tiene realizar estos análisis en animales para intentar extrapolar posteriormente los resultados obtenidos.

También se ha procedido a calcular la correlación del ratio *out/in-degree* con el grado total de la red. El coeficiente de correlación obtenido ha sido  $r = 0.2249$  y el p-valor resultante  $p = 0.0557$ . Debido a que el valor obtenido es superior a 0.05, la correlación obtenida no es significativa. Sin embargo, si se mira la figura 14, parece que hay ciertos nodos (aquellos con un grado elevado) que se comportan como *outliers*.



**Figura 14.** En azul se representan los nodos con un ratio *out/in-degree* de entre 0.5 y 1.5. En cian, los nodos fuente. En verde, los nodos sumidero. En rojo, los nodos que parecen ser *outliers*. En negro se representa la regresión lineal que aproxima el ratio con el grado total de los nodos.

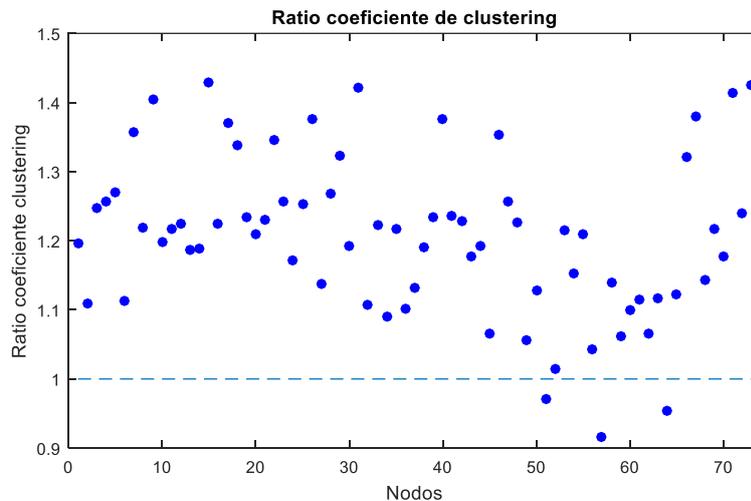
#### 4.1.2 *Small-worldness*. Coeficiente de *clustering*, *Shortest Path Length*.

Se ha calculado el coeficiente de *clustering* local de la red empírica, obteniendo un valor para cada nodo. Sin embargo, este coeficiente por sí mismo no explica si dos nodos elegidos al azar son más propensos en promedio a ser adyacentes en la red en el caso de que compartan un vecino común. Para estudiar esto, se calcula el coeficiente de *clustering* normalizado. Así, un coeficiente normalizado mayor que 1 indica que los nodos tienen más probabilidad, en promedio, de ser adyacentes (Just et al, 2015).

Para ello, se han generado un total de 1000 redes *rewired* reconfigurando las conexiones de la red original y, posteriormente, se ha calculado el coeficiente de *clustering local* de cada una de las redes. A continuación, se ha hecho la media del coeficiente obtenido en cada una de las redes para un determinado nodo, obteniendo así un único valor por vértice.

Una vez obtenidos los coeficientes locales, se ha procedido a calcular el ratio en cada nodo, obteniendo como resultado los ratios representados en la figura 15. Como se puede observar, la mayor parte de los nodos presentan valores superiores a los obtenidos con reconfiguraciones aleatorias, lo que indica la formación de comunidades anatómicas que permiten una segregación funcional de la información en el cerebro.

Finalmente, se han calculado los coeficientes globales (i.e. la media del coeficiente de todos los nodos) de la red empírica y de las *rewired*, obteniendo como resultado 0.6056 y 0.5006, respectivamente. Por tanto, el coeficiente de *clustering* global normalizado es 1.2062



**Figura 15.** Representación del valor del ratio del coeficiente de clustering en cada nodo. La línea azul discontinua representa el nivel para el que el valor del coeficiente de clustering de la red es igual al obtenido en redes por azar. Cada número del eje X tiene asociado un nombre en función de la región que representa: las equivalencias se recogen en la tabla 1.

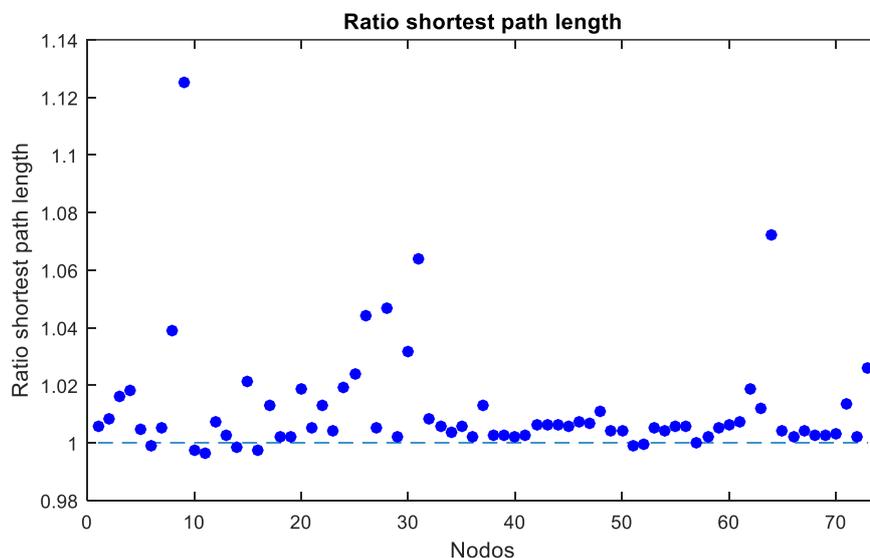
Así, mientras las redes aleatorias tienden a presentar un agrupamiento de sus nodos medio-bajo, las redes complejas presentan un *clustering* elevado, lo que se asocia con una elevada eficiencia a nivel local en la transferencia de información y con robustez en la red (Bullmore y Sporns, 2009).

También se ha obtenido la matriz de *shortest path lengths* entre cada pareja de nodos. Sin embargo, esta matriz por sí misma no proporciona información acerca de los *shortest paths* que

pasan por cada nodo. Para dar solución a esto y obtener un valor representativo de cada nodo, dado que la matriz de conectividad no es simétrica y los enlaces presentan direccionalidad, es necesario hacer distinción entre los *shortest paths* que van de un nodo  $i$  a un nodo  $j$  y los que lo hacen del nodo  $j$  al  $i$ . Así, se ha calculado, por un lado, la media por filas de la matriz, lo que permite tener el valor medio de la longitud de los *shortest path* para ir del *nodo i* al *nodo j*; y, por otro lado, se ha hecho la media por columnas para tener este valor pero para los caminos que van del *nodo j* al *nodo i*. Una vez contruidos estos dos vectores, se ha calculado la media entre los dos valores asociados a cada nodo de la red.

Utilizando esta misma metodología, se ha calculado esto mismo en las 1000 redes *rewired* generadas con el objetivo de establecer una comparación (i.e. el ratio), que se muestra en la figura 16. Como se puede observar, la longitud más corta para ir de un nodo a otro de la red es, en general, ligeramente superior en la red empírica que en las *rewired*.

A partir de los valores locales calculados anteriormente, se ha calculado el *shortest path length* global de la red de rata y de las redes *rewired*, haciendo la media de los valores asociados a cada nodo. Se ha obtenido 1.6688 y 1.6480, respectivamente. El *shortest path length* normalizado es el ratio entre estos dos valores y vale, por tanto, 1.0116, de manera que el conectoma de la rata muestra una longitud de *shortest paths* ligeramente superior a la de las redes aleatorias. Esto implica que los *shortest paths* de la red son ligeramente más largos de lo que se podría esperar por simple azar. Esto puede deberse al hecho de que en las redes complejas los nodos tienden a agruparse unos con otros, lo que en cierta manera fuerza a que la distancia entre algunos de ellos sea mayor que en una red donde los nodos no están agrupados en módulos.



**Figura 16.** Representación del valor del ratio del *shortest path length* en cada nodo. La línea azul discontinua representa el nivel para el que el valor del coeficiente de clustering de la red es igual al obtenido en redes por azar. Los nombres de cada nodo se muestran en la tabla 1.

Por último, se ha comprobado si la red presenta una organización de tipo *small world* calculando el ratio entre el coeficiente de clustering normalizado y el *shortest path length* normalizado, obteniendo como resultado 1.1922. Puesto que este valor es superior a 1, se puede concluir que este tipo de organización sí que está presente en la red, por lo que ésta tiene una mayor

interconectividad local y una distancia media entre regiones corta, facilitando así la segregación y la integración funcionales del cerebro.

Los resultados obtenidos en este apartado son coherentes con los obtenidos en un análisis previo de la red de rata estructural (*Van den Heuvel et al, 2015*), en el que se obtuvo que el coeficiente de clustering normalizado valía 1.18, el *shortest path length* normalizado, 1.02 y el ratio de ambos, 1.16.

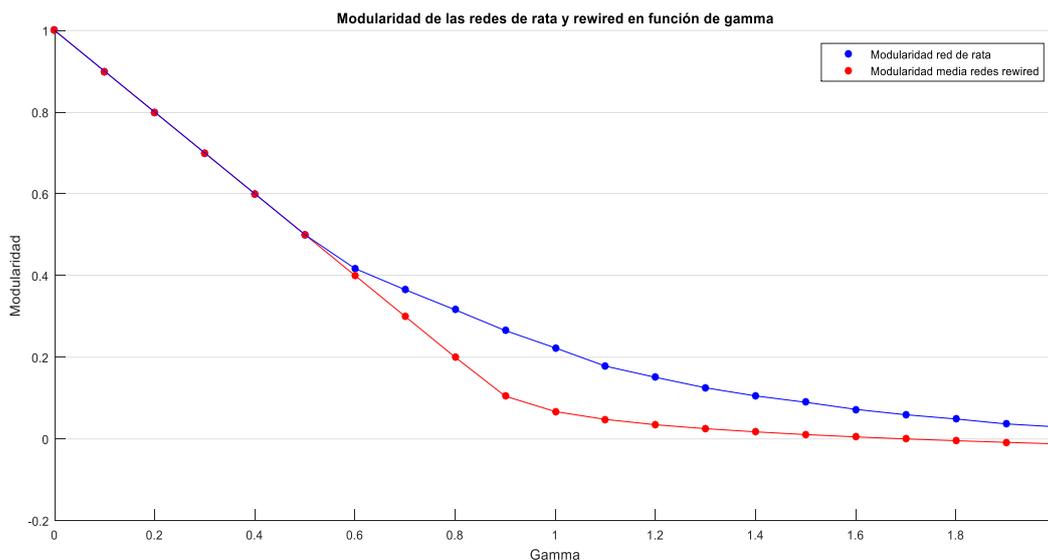
#### 4.1.3 Modularidad

Debido a que la función empleada para calcular la modularidad es estocástica y, por tanto, el resultado puede variar cada vez que se calcula, se ha decidido ejecutar 10000 veces la función, almacenando los resultados obtenidos, con el objetivo de ver cómo variaban.

Además, la función también permite probar distintos parámetros de resolución (i.e. valores de *gamma*), por lo que se ha decidido calcular el valor de ésta, así como la distribución de los nodos en módulos, con diferentes valores de dicho parámetro. Así, partiendo de  $\gamma = 0$ , se ha ido incrementando su valor en 0.1 hasta llegar a 2.

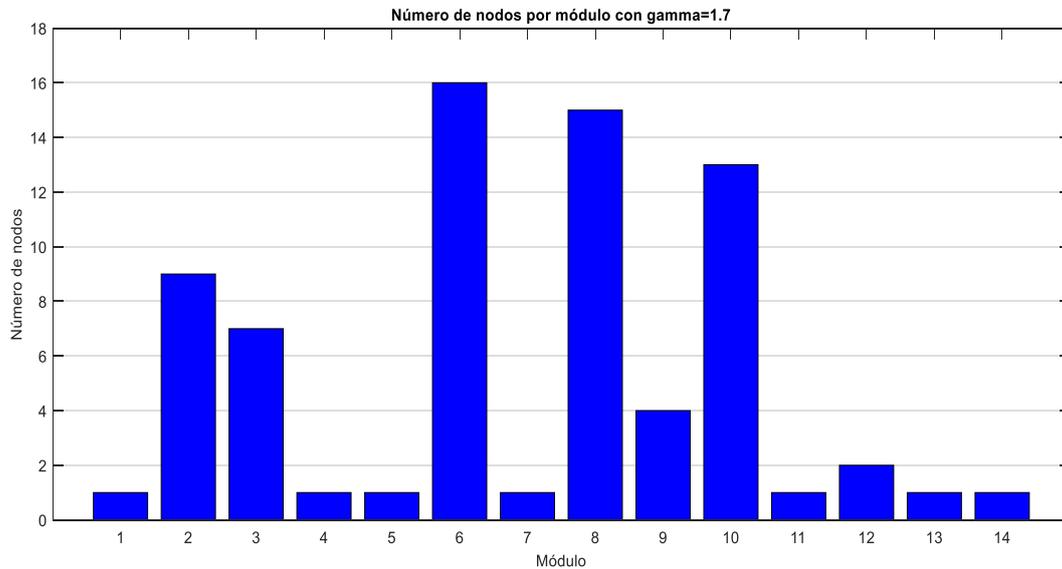
Para evaluar los resultados se ha buscado el valor de modularidad (Q) máximo obtenido para cada *gamma*, quedándose con la organización en módulos asociada a dicho valor. Los resultados obtenidos en la red de rata se muestran en la figura 17, donde se representa la Q máxima obtenida en función de los distintos parámetros de resolución evaluados.

Se ha calculado la modularidad en las 1000 redes *rewired* para cada uno de los valores de *gamma* estudiados y, para tener un valor representativo de cada valor de *gamma*, se ha hecho la media entre los 1000 valores obtenidos en cada caso. Finalmente, se ha calculado el ratio entre la modularidad de la red de rata y la modularidad media de las redes *rewired* para cada valor de *gamma*.



**Figura 17.** En azul, variación de la modularidad (Q) de la red de rata con los distintos valores de *gamma*. En rojo, variación de la modularidad media de las redes *rewired* en función de *gamma*. A su vez, para cada valor de *gamma*, el algoritmo se ha aplicado 10000 veces, tanto para la red real como para cada una de las redes *rewired*.

El valor de  $\gamma$  para el que se obtiene un ratio de modularidad máximo es 1.7, valor con el que los nodos se clasifican en un total de 14 módulos. De estos 14 módulos, 7 están formados por un único nodo, como se muestra en la figura 18. Esto se debe a que este valor del parámetro  $\gamma$  es bastante superior a 1, lo que implica que el algoritmo empleado para calcular la modularidad y los nodos que pertenecen a cada módulo va a buscar que dichos módulos sean pequeños, a lo que se le añade que la red no tiene un elevado número de vértices. Por esto, se ha decidido realizar el análisis con el valor por defecto del parámetro de resolución ( $\gamma=1$ ).



**Figura 18.** Número de nodos distribuidos en cada módulo cuando  $\gamma$  vale 1.7.

Con  $\gamma$  igual a 1, se observa que la modularidad obtenida en las 10000 iteraciones efectuadas toma valores comprendidos entre 0.2010 y 0.2228. También se observa que hay valores que se repiten mucho más que otros, habiendo una clara prevalencia del valor máximo ( $Q = 0.2228$ ), repitiéndose un total de 5019 veces, seguido de  $Q = 0.2209$ , con 2985 repeticiones. Así pues, el valor máximo de modularidad coincide con el valor que más veces se repite en las 10000 iteraciones.

Además, el ratio de  $Q$ , obtenido al dividir la modularidad de la red de rata con la media de la modularidad de las 1000 redes *rewired*, es de 3.3306, lo que indica que se trata de una organización modular: la red presenta agrupaciones que indican una segregación de la información en el cerebro a la hora de procesarla.

La distribución en módulos de los nodos obtenida con  $\gamma$  igual a 1 y su valor máximo de modularidad obtenido consta de 3 módulos distintos, formados por 33, 31 y 9 nodos cada uno.

Este resultado difiere en parte del obtenido por en (Van den Heuvel et al, 2015), ya que en este artículo encuentran una organización distribuida en tres módulos, que a su vez, cada uno de ellos está formado por 1, 2 y 3 sub-módulos respectivamente. Esto puede ser debido a que el algoritmo que se ha empleado en el presente trabajo no es jerárquico (esto es que no detecta la presencia de sub-módulos dentro de los módulos) y que la red empleada no es exactamente igual, ya que la red empleada en este trabajo consta de 73 nodos, mientras que en el artículo

parten de una red de 71. Estos dos nodos son RSPv-a (área retrosplenial, parte ventral, zona a) y RSPv-bc (área retrosplenial, parte ventral, zona b/c). Además, en la red empleada en el artículo tienen en cuenta la región FC (fasciola cinérea), nodo que en la red de este trabajo no se tiene en cuenta, y en lugar de diferenciar entre las partes dorsal y ventral del campo CA1 del *Ammon's horn* (CA1v y CA1d), sólo tienen en cuenta un nodo para referirse a ambas CA1.

Además, de los 71 nodos iniciales de la red del artículo, se eliminaron 4 de ellos:

- 'AOB': bulbo olfatorio accesorio.
- 'IG': indisium griseum.
- 'DG': giro dentado.
- 'FC': fasciola cinérea.

De esta forma, la red que usaron para realizar el análisis consta de 67 nodos, mientras que la utilizada en este trabajo tiene 73.

#### 4.1.4 Hubs

Como se ha dicho anteriormente, los nodos *hub* son nodos de vital importancia en la red, por lo que tienen una fuerte influencia en la comunicación e integración de la información, así como en la función global de la red.

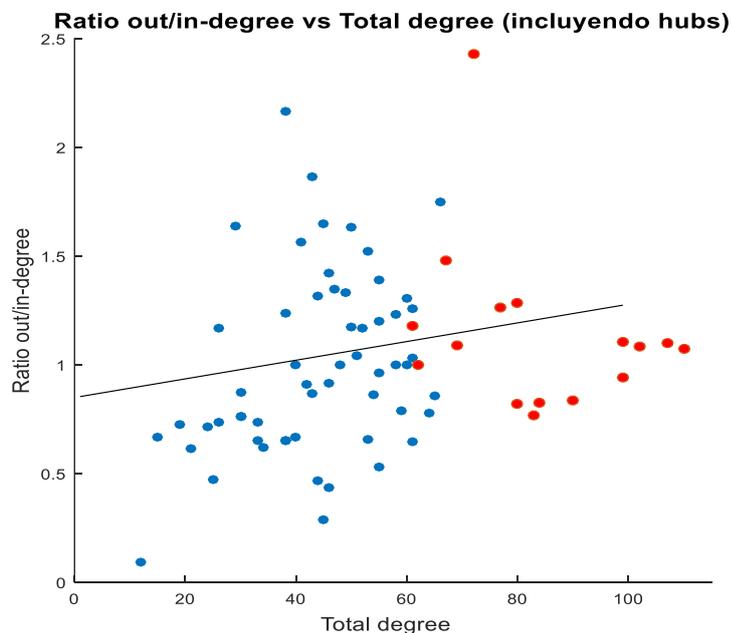
Para el cálculo de dichos nodos se han tenido en cuenta cinco métricas diferentes con el objetivo de crear un ranking. Estas medidas son: *in-degree*, *out-degree*, *betweenness centrality*, *participation coefficient* y *shortest path length*. Así, a cada nodo se le ha asociado una puntuación, que puede tomar valores del 0 al 5, en función de si cumplen o no determinadas características. Para ello, se han utilizado las funciones proporcionadas por la *toolbox*, calculando el valor de cada una de estas medidas para cada nodo. En el caso del *in-degree*, el nodo sumaba un punto a su puntuación si cumplía estar en el 30% de los nodos con el *in-degree* más alto. Lo mismo se ha considerado para el *out-degree*, *betweenness centrality* y *participation coefficient*. En el caso del *shortest path length* el nodo sumaba un punto si cumplía estar en el top 30% de los nodos con el *shortest path length* más bajo. Aquellos nodos con una puntuación de 4 o superior han sido los considerados como nodos *hub*. Los nodos obtenidos fueron 16 y se presentan a continuación:

- 'MOs': área secundaria somatomotora
- 'ECT': área ectorhinal
- 'ILA': área infralímbica
- 'PERI': área perirhinal
- 'ACAd': área anterior del cíngulo, parte dorsal
- 'ENTI': área entorhinal, parte lateral
- 'PL': área prelímbica
- 'ENTm': área entorhinal, parte medial
- 'ORBm': área orbital, parte ventral
- 'SUBv': Subículo, zona ventral
- 'Alp': área insular agranular, parte posterior

- 'CA1v': campo CA1, *Ammon's horn*, subregión ventral
- 'CLA': *claustrum*
- 'LA': área prelímbica
- 'BLAa': núcleo amigdalар basolateral, parte anterior
- 'BLAp': núcleo amigdalар basolateral, parte posterior

La mayor parte de los nodos coinciden con los obtenidos en (Van den Heuvel et al, 2015), a excepción de 'SUBv', 'CA1v', 'CLA' y 'BLAa'. En su lugar obtuvieron 'PIR' (área piriforme) y 'Tea' (áreas de asociación temporal). Estas discrepancias pueden deberse a que las redes de rata empleadas no son exactamente iguales, como se ha visto en el apartado anterior. La diferencia en el número de nodos de la red y, por tanto, la ausencia o presencia de los enlaces que unen estos nodos al resto de la misma, alteran la distribución del grado de la red, alterando además otros resultados, como es el caso de los nodos *hub*.

También, se ha recalculado la correlación entre el ratio *out/in-degree* sin tener en cuenta los nodos *hub*, obteniendo  $r = 0.3165$ , así como el p-valor asociado, que vale  $p = 0.0165$ , de lo que se puede deducir que estos nodos sí podrían estar comportándose como *outliers*. Esto puede deberse a que la red de rata empleada tiene un número de nodos bajo (tiene menos de 100 nodos). En estas redes, nodos individuales con una elevada conectividad (que es el caso de los nodos *hub*) pueden alterar directamente la distribución del grado y comportarse como *outliers*. En redes más grandes estos *outliers* tienen menos influencia. En la figura 19 se puede ver el ratio calculado en función del grado total, mostrando los nodos *hub* en rojo.



**Figura 19.** En azul, nodos periféricos (nodos que no son hubs). En rojo, nodos hub. En negro se muestra la regresión lineal aproximada entre el ratio *out/in-degree* y el *degree total* teniendo en cuenta los nodos hub.

#### 4.1.5 Rich Club

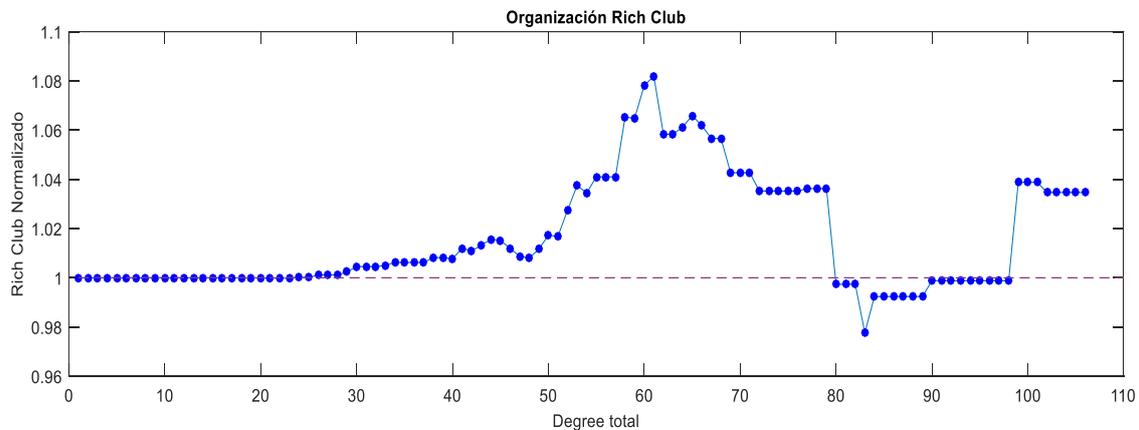
Para determinar los nodos *rich club* se ha considerado que debían cumplir dos criterios:

1. Que sean nodos *hub*.
2. Que tengan un grado superior a un determinado grado  $k$ . Este nivel de  $k$  será aquél para el que se cumpla que el ratio del coeficiente *rich club* sea máximo.

Se ha calculado el coeficiente *rich club* de la red de rata, así como los coeficientes de las 1000 redes *rewired*, del que se ha hecho la media, obteniendo posteriormente el ratio entre ambos (coeficiente *rich club* normalizado). La distribución del resultado obtenido se muestra en la figura 20. Cabe mencionar que al calcularse este coeficiente generando subredes (obtenidas mediante la eliminación de determinados nodos en función de su grado y sus enlaces con el resto de la red) en los últimos 4 niveles de  $k$  (es decir, las subredes formadas con los nodos de grado mayor), los nodos del subgrafo generado no presentaban conexiones entre sí o presentan únicamente una conexión, por lo que no es posible calcular este coeficiente. Se han puesto estos valores a 0.

Como se puede ver en la figura 20 existe organización *rich club* en la red, ya que de un total de 110 niveles de  $k$  posibles, el coeficiente normalizado  $\rho_{rand}(k)$  es mayor que 1 en 76 de estos, siendo máximo su valor en  $k = 61$ .

Así, tomando como nivel de  $k$  el 61, de los 16 nodos *hub* obtenidos anteriormente, 15 de ellos presentan un grado mayor que 61, siendo el nodo que ha quedado excluido SUBv.



**Figura 20.** Curva del coeficiente Rich Club normalizado del conectoma de rata.

Además, se ha calculado el coeficiente de participación que presenta cada nodo. Los nodos *rich club* presentan un coeficiente relativamente superior al de los nodos periféricos (el resto de nodos), siendo el ratio 1.4132 (calculado como el ratio entre el valor medio de los coeficientes de los vértices *rich club* y el valor medio de los periféricos). El coeficiente de participación indica el grado en que el nodo  $i$  tiene sus conexiones distribuidas en distintos módulos, es decir, la 'participación' del nodo en los distintos módulos de la red, siendo mayor su valor a mayor participación. El hecho que los nodos *rich club* tengan un coeficiente mayor que el resto de nodos sugiere que juegan un papel importante a la hora de facilitar la comunicación entre módulos y, por tanto, el funcionamiento correcto del cerebro.

A continuación, se ha construido una subred a partir de la red empírica de la rata, constituida únicamente por los 15 nodos *rich club*, eliminando el resto de nodos y sus enlaces, con el

objetivo de calcular el coeficiente *rich club* asociado a ésta. El resultado obtenido ha sido  $\phi(H) = 0.881$ . Se han construido también las correspondientes subredes a partir de cada una de las 1000 redes *rewired* empleando la misma metodología y se han calculado los correspondientes coeficientes *rich club* de cada red, la media de los cuales es  $\phi_{rewired}(H) = 0.812$ . Este conjunto de nodos, por tanto, forma un *rich club* significativo, ya que el ratio obtenido excede a 1 ( $\rho = 1.0849$ ), resultados coherentes con los obtenidos en (Van den Heuvel *et al*, 2015).

Por último, se ha querido analizar la distribución de los nodos *rich club* en los módulos de la red. Se ha encontrado que la mayoría de estos nodos (un 53.3%) pertenecen al módulo 2, seguido del módulo 1 (un 33.3%) y del 3 (un 13.3%). Además, todos los nodos *rich club* presentan enlaces con otros nodos del mismo tipo pero de módulos distintos. Por ejemplo, si uno de estos vértices pertenece al módulo 1, éste está conectado con al menos un vértice *rich club* del módulo 2 y con al menos otro del módulo 3. Esto enfatiza la importancia de este tipo de nodos en la transferencia de información entre módulos y su papel fundamental en el control del flujo de información en la red.

## 4.2 Métricas en aristas

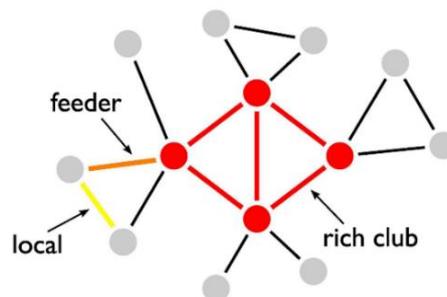
### 4.2.1 Estadísticas generales

Se ha calculado la densidad de aristas en la red, siendo ésta de un 36.59%, resultado similar al 31.6% obtenido por (Van den Heuvel *et al*, 2015).

En función de qué tipo de nodos conecten los enlaces, éstos se pueden clasificar en *rich club*, *feeder* o *local*. Se habla de enlaces tipo *rich club* si los nodos que unen son nodos *rich club*; son de tipo *feeder* si unen un nodo que es *rich club* con uno que no lo es (periférico); y se tratan de conexiones de tipo *local* si unen dos nodos periféricos. En la figura 21 se ilustran estos conceptos.

En las redes dirigidas, se pueden distinguir, además, dos tipos de enlaces *feeder* en función de si el nodo destino del enlace es de tipo *rich club* o no: los enlaces que unen un nodo *rich club* con uno periférico son *feeder-out*, mientras que si unen uno periférico con uno *rich club* se trata de *feeder-in*.

Debido a que la red utilizada en este trabajo es dirigida por haberse obtenido mediante técnicas de *tracing*, en el análisis realizado en este trabajo se han tenido en cuenta estos 4 tipos de enlaces (*rich club*, *feeder-in*, *feeder-out* y *local*).



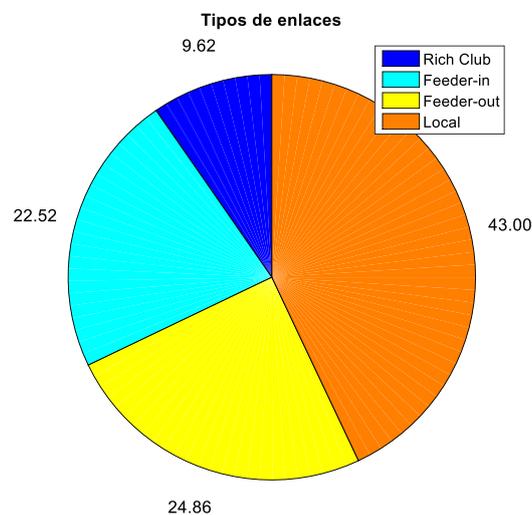
**Figura 21.** Tipos de enlaces: *rich club*, *feeder* y *local*. **Fuente:** modificada de (Reus y Van den Heuvel, 2014).

Para ver qué enlaces son de cada tipo, se han generado 4 subredes conservando las conexiones entre aquellos nodos de interés. Así, para ver qué enlaces son de tipo *rich club*, se han eliminado de la red todos los enlaces entre los nodos periféricos y las conexiones entre estos nodos y los nodos *rich club*. Para conocer qué enlaces son *feeder-in* se han eliminado las aristas que van de nodos *rich club* a cualquier otro nodo y todas las aristas que van de cualquier nodo a los nodos periféricos, quedándonos así con los enlaces que van de un nodo periférico a un nodo *rich club*. Para generar la subred con los enlaces *feeder-out* se han eliminado las conexiones que van de un nodo periférico a otro nodo de la red y las que van de cualquier nodo de ésta a un nodo *rich club*, preservando, por tanto, las conexiones que van de un nodo *rich club* a uno periférico. Finalmente, en el caso de los enlaces de tipo *local*, se han eliminado todas las conexiones entre nodos *rich club* y sus conexiones con nodos periféricos.

A continuación, se han contado el número de enlaces existentes en cada una de las subredes generadas, con el objetivo de conocer el porcentaje de enlaces de cada tipo. Para ello se ha empleado la expresión (25).

$$\frac{\text{número de enlaces de la subred}}{\text{número de enlaces totales de la red original}} * 100 \quad (25)$$

Los resultados obtenidos se muestran en la figura 22, donde se puede ver que el 9.62% de los enlaces de la red son de tipo *rich club*, el 22.52% y el 24.86% son *feeder-in* y *feeder-out*, respectivamente, y el 43%, de tipo *local*.

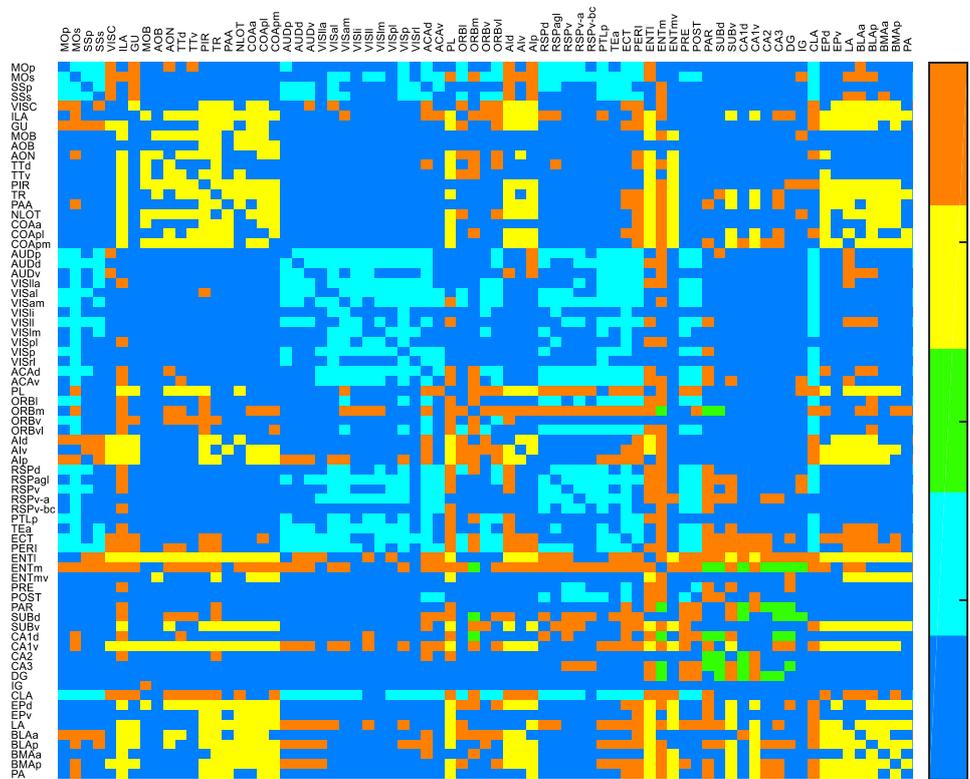


**Figura 22.** Porcentaje de enlaces *rich club*, *feeder* y *local* de la red de rata.

La tendencia de los resultados obtenidos coincide con los obtenidos en (Van den Heuvel et al, 2015), en el que la red de estudio tenía un 11% de enlaces de tipo *rich club*, un 24% y un 27% de *feeder-in* y *feeder-out*, respectivamente, y un 38% de tipo *local*. Las diferencias se pueden deber que las redes empleadas en los dos trabajos son distintas.

Como se puede ver en la figura 22, la suma del porcentaje de los enlaces *rich club* y *feeder* supera el 50% de los enlaces de la red, lo que tiene sentido ya que una característica esencial de los nodos *rich club* es su elevado grado.

#### 4.2.2 Conexiones intermodulares vs intramodulares



**Figura 23.** Matriz de conectividad con los enlaces en función del módulo que unen. En azul, si no existe enlace. En cian, si une nodos del módulo 1. En verde, si une enlaces del entre nodos módulo 2. En amarillo, si los nodos son del módulo 3. En naranja, si se trata de enlaces intermodulares.

Se dice que las conexiones son intermodulares si unen nodos de módulos distintos y son intramodulares si unen nodos del mismo módulo. Para saber si los enlaces unían nodos del mismo módulo o módulos distintos, a partir del vector que indica el módulo al que pertenece cada nodo calculado en el apartado de modularidad, se ha elaborado una matriz cuyas entradas pueden tomar 5 valores distintos: un 0 si no existe conexión entre los nodos; un 1 si el enlace es entre dos nodos del módulo 1; 2 si el enlace es entre nodos del módulo 2; 3 si lo es entre nodos del módulo 3; y 4 si es entre dos nodos de módulos distintos. La matriz obtenida se muestra en la figura 23.

Así, se ha calculado en la red el porcentaje de enlaces que son intramodulares e intermodulares, siendo la mayoría de estos intramodulares (63.91%), lo que concuerda con lo esperado, ya que la división de la red en módulos realizada busca maximizar las conexiones entre los nodos del mismo módulo y minimizar los enlaces entre módulos.

También se ha estudiado qué parte de las conexiones *rich club*, *feeder-in*, *feeder-out* y *local* forman parte de enlaces entre módulos o si en cambio unen vértices de su misma comunidad, es decir, del total de conexiones de un tipo, qué porcentaje de ellas son intermodulares y qué porcentaje son intramodulares.

Así, se ha encontrado que la mayor parte de las conexiones *rich club* son enlaces intermodulares (60.5%), lo que indica que los nodos *rich club* proporcionan un substrato estructural para la integración y distribución de la información al resto de la red. En cambio, en el resto de tipos, ocurre lo contrario: las conexiones intramodulares son más frecuentes que las intermodulares, y aunque en el caso de los enlaces de tipo *feeder* está bastante equilibrado el porcentaje de cada tipo (siendo ligeramente superiores las intramodulares), en las conexiones de tipo local predominan las aristas que enlazan vértices de la misma comunidad (80% aproximadamente). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2.** Porcentaje de enlaces tipo *rich club*, *feeder* y *local* que son intermodulares o intramodulares.

	<b>Rich Club (%)</b>	<b>Feeder-in (%)</b>	<b>Feeder-out (%)</b>	<b>Local (%)</b>
<b>Intermodulares</b>	60,54	44,11	47,28	19,95
<b>Intramodulares</b>	39,46	55,89	52,72	80,05

Además, también se ha calculado qué porcentaje del total de conexiones intermodulares de la red son de cada tipo, es decir, del total de intermodulares, cuántos enlaces son de tipo *rich club*, *feeder* o *local*, y lo mismo con los intramodulares.

Del total de conexiones intermodulares, se ha encontrado que la mayor parte de ellas son de tipo *feeder*: un 32.56% de los enlaces intermodulares unen nodos de tipo *rich club* con periféricos y un 27.52% unen nodos periféricos con *rich club*. Por último, las conexiones *rich club* son las menos predominantes. En cambio, si se mira la distribución de las conexiones intramodulares se puede ver que predominan claramente las conexiones locales (53.86%), siendo de nuevo las *rich club* las menos presentes (no llega al 6% de este tipo de aristas). Los resultados se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3.** Porcentajes de enlaces intermodulares e intramodulares que son *rich club*, *feeder* o *local*.

	<b>Intermodulares</b>	<b>Intramodulares</b>
<b>Rich Club</b>	16,14	5,94
<b>Feeder-in</b>	27,52	19,69
<b>Feeder-out</b>	32,56	20,50
<b>Local</b>	23,78	53,86

Los resultados obtenidos difieren de los obtenidos en (Van den Heuvel et al, 2015), que se muestran en las tablas 4 y 5. Las diferencias se observan sobre todo en los porcentajes referentes a los enlaces de tipo *rich club*, *feeder* y *local* que son inter o intramodulares (tablas 2 y 4), ya que en el artículo se ha encontrado que en todos los tipos de enlaces predominan las conexiones intermodulares (concretamente, de las conexiones *rich club*, *feeder-in*, *feeder-out* y *local* son intermodulares un 75, 76, 72 y 53%, respectivamente).

En el caso de los porcentajes de enlaces inter e intramodulares que son de tipo *rich club*, *feeder* o *local* (tablas 3 y 5), en (Van den Heuvel et al, 2015) se encontró que la mayor parte de las conexiones eran de tipo *local* (39%). Esto puede deberse, además de a las diferencias en la red empleada para el análisis, a que la distribución de los nodos de la red en módulos es diferente. En (Van den Heuvel et al, 2015), aunque no se especificaba qué algoritmo emplearon para el cálculo de la modularidad, se puede deducir que era jerárquico (i.e. que puede detectar la presencia de sub-módulos dentro de los módulos), ya que se obtuvo una división de la red en tres módulos, cada uno de los cuales estaba formado por uno, dos y tres sub-módulos. El

algoritmo utilizado en este análisis no es jerárquico, por lo que estos porcentajes se han calculado partiendo de que la red se dividía en tres módulos.

**Tabla 4.** Porcentaje de enlaces tipo *rich club*, *feeder* y *local* que son intermodulares o intramodulares obtenidos en el artículo (Van den Heuvel et al, 2015).

	<b>Rich Club (%)</b>	<b>Feeder-in (%)</b>	<b>Feeder-out (%)</b>	<b>Local (%)</b>
<b>Intermodulares</b>	75	76	72	53
<b>Intramodulares</b>	25	24	28	47

**Tabla 5.** Porcentajes de enlaces intermodulares e intramodulares que son *rich club*, *feeder* o *local* obtenidos en el artículo (Van den Heuvel et al, 2015).

	<b>Intermodulares</b>	<b>Intramodulares</b>
<b>Rich Club</b>	13	8
<b>Feeder-in</b>	27	17
<b>Feeder-out</b>	29	21
<b>Local</b>	39	52

Para ver si la diferencia en los resultados se debía a la distinta distribución de los nodos en módulos, se ha probado a recalculer los porcentajes teniendo en cuenta una distribución en 6 módulos en lugar de los 3 empleados anteriormente. Para ello, siguiendo la metodología empleada en el cálculo de la modularidad, se ha calculado la modularidad  $Q$ , pero esta vez en intervalos de 0.05 del parámetro de resolución, además de realizar 10000 iteraciones para cada  $\gamma$ , de forma que se ha elegido la distribución en módulos asociada a la máxima modularidad. Después se ha buscado el valor de  $\gamma$  que consiguiese distribuir los nodos en 6 módulos.

El valor de  $\gamma$  que cumplía este criterio ha resultado ser 1.35. Con la distribución en *clusters* de los nodos asociada a este valor se han recalculado los porcentajes anteriores, que se muestran en las tablas 6 y 7. Como se puede ver en éstas, se han obtenido resultados más similares a los mostrados por otros autores en (Van den Heuvel et al, 2015), aunque todavía existen ciertas discrepancias.

A pesar de que en los enlaces de tipo *local* siguen predominando los intramodulares (58.27%), la diferencia entre inter e intramodulares no es tan grande como en el caso anterior (tabla 2). Además, en (Van den Heuvel et al, 2015) los enlaces *feeder-in* eran los que más enlaces intermodulares presentaban (76%), mientras que en este trabajo, con una distribución en 6 módulos, el tipo de enlace que más conexiones intermodulares presenta es *rich club* (83.44%). Sin embargo, se podría decir que los porcentajes de los enlaces de tipo *rich club* y *feeder* son más cercanos a los mostrados por los otros autores.

En el caso de los porcentajes inter e intramodulares que son *rich club*, *feeder* o *local* que se muestran en la tabla 7, se encuentra que siguen la misma tendencia que los mostrados en la tabla 5, siendo los enlaces tipo *local* los más presentes tanto en los enlaces intermodulares como en los intramodulares.

Así, los enlaces *rich club*, que conectan nodos *rich club* entre ellos, son predominantemente intermodulares en ambas distribuciones de los nodos en módulos (con 3 y con 6 módulos). En el caso de los *feeder*, que conectan nodos *rich club* con periféricos y viceversa, cuando se tienen en cuenta 3 módulos, casi la mitad de ellos son intermodulares y en el caso de 6 módulos son

intermodulares la mayoría. Este hecho vuelve a mostrar la importancia que presentan los nodos *rich club* en la integración y en la transferencia de información entre los diferentes módulos en los que se divide la red.

Además, que la mayor parte de los enlaces intramodulares sean de tipo *local* implica que estas conexiones son las que predominantemente transmiten el flujo de información dentro de cada módulo, facilitando el procesamiento segregado. Cabe añadir que si se suman los porcentajes de enlaces intermodulares que están involucrados con nodos *rich club*, se obtiene que estos constituyen un 76.22% (con 3 módulos) y un 67.17% (con 6 módulos). En ambos casos se supera la mitad de enlaces de la red, lo que indica de nuevo el papel de los nodos *rich club* en el control del flujo de información entre las distintas comunidades de la red, facilitando la integración de la información segregada.

**Tabla 6.** Porcentaje de enlaces tipo *rich club*, *feeder* y *local* que son intermodulares o intramodulares usando una distribución en 6 módulos.

	<b>Rich Club (%)</b>	<b>Feeder-in (%)</b>	<b>Feeder-out (%)</b>	<b>Local (%)</b>
<b>Intermodulares</b>	83,44	70,05	68,82	41,73
<b>Intramodulares</b>	16,56	29,95	31,18	58,27

**Tabla 7.** Porcentajes de enlaces intermodulares e intramodulares que son *rich club*, *feeder* o *local* usando una distribución en 6 módulos.

	<b>Intermodulares (%)</b>	<b>Intramodulares (%)</b>
<b>Rich Club</b>	12,20	3,34
<b>Feeder-in</b>	27,26	16,09
<b>Feeder-out</b>	27,71	17,33
<b>Local</b>	32,83	63,24

#### 4.2.3 Direccionalidad

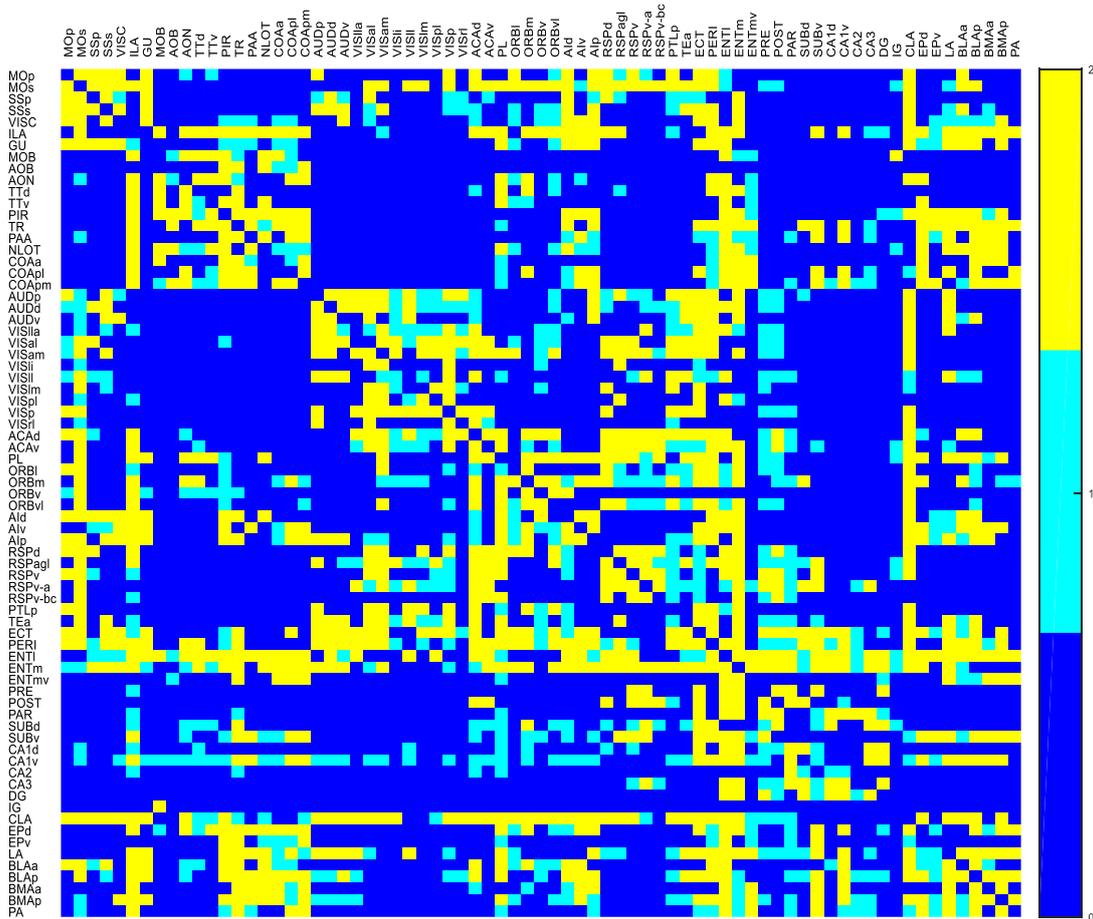
Como se ha comentado con anterioridad, la matriz analizada se ha obtenido mediante técnicas de *tracing*, por lo que la red presenta direccionalidad, característica esencial en la transmisión de información en el sistema nervioso. Por tanto, su análisis resulta de especial interés para el conocimiento de la función cerebral, puesto que las conexiones en este órgano no son bidireccionales, sino que existe cierta direccionalidad entre las diferentes áreas.

Se dice que una conexión es bidireccional si existe un enlace entre el *nodo i* y el *nodo j* y a su vez existe otro entre el *nodo j* y el *i*. En cambio, se habla de conexiones unidireccionales si sólo se da uno de los dos enlaces.

Así, se ha estudiado la direccionalidad de los enlaces de la red, para ver si predominan las aristas bidireccionales o unidireccionales entre los nodos. Para poder hacerlo se ha elaborado una matriz de direccionalidad en la que las entradas pueden tomar 3 valores distintos: 0 si no existe enlace entre los nodos, un 1 si existe un enlace unidireccional y 2 si la conexión es bidireccional. La matriz obtenida se puede observar en la figura 24.

Para realizar los cálculos, se han generado dos matrices binarias a partir de la matriz de direccionalidad de la figura 24, una formada únicamente por los enlaces bidireccionales y la otra formada por los unidireccionales.

Se ha estudiado si predominan las conexiones bidireccionales o unidireccionales entre los nodos, de forma que aproximadamente el 65% de las conexiones de la red de la rata son bidireccionales, siendo sólo un 35% de ellas unidireccionales. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en (Van den Heuvel et al, 2015), como se puede ver en la tabla 8.

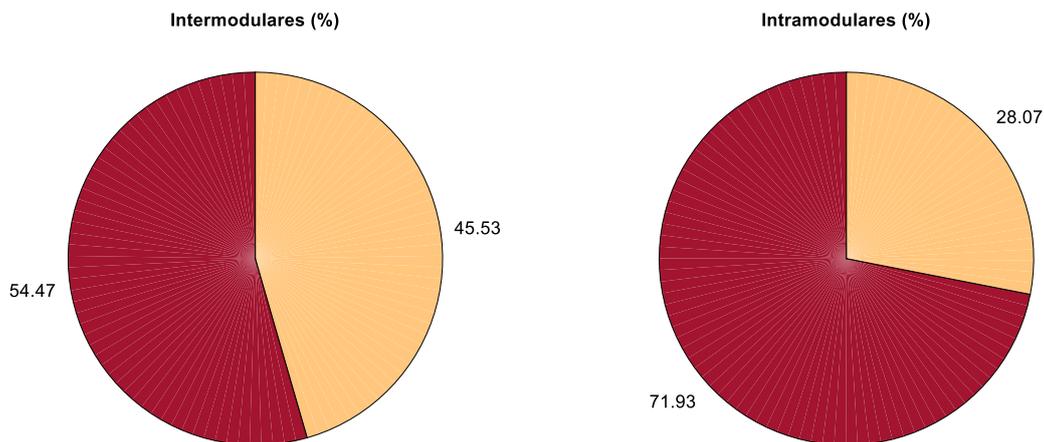


**Figura 24.** Matriz de direccionalidad. En azul, la ausencia de conexión entre nodos. En cian, los enlaces unidireccionales. En amarillo, los enlaces bidireccionales.

Para realizar parte de los cálculos restantes en este apartado, se ha utilizado la matriz de conectividad con los enlaces en función de los módulos que unen, mostrada en la figura 23, de forma que también se han generado dos matrices binarias a partir de ésta, una con los enlaces entre módulos y otra con los enlaces dentro del mismo módulo. Para calcular los porcentajes se han multiplicado componente a componente las matrices convenientes y se han contado los enlaces restantes. Por ejemplo, para saber cuántos enlaces son bidireccionales e intermodulares al mismo tiempo, se han multiplicado las matrices binarias de conexiones bidireccionales e intermodulares.

De esta forma, se ha estudiado qué porcentaje de las conexiones intermodulares son bidireccionales y qué porcentaje son unidireccionales. Se ha analizado lo mismo para las intramodulares. Se ha obtenido que en ambos casos predominaban las bidireccionales, siendo

mayor la diferencia en los enlaces intramodulares, donde casi el 72% de los enlaces son bidireccionales, como se muestra en la figura 25, resultados que coinciden con los calculados en (Van den Heuvel et al, 2015), donde, de las conexiones intramodulares, un 75% eran bidireccionales. Esto sugiere que dentro de un módulo la entrada y salida de información es crucial, lo que pone de manifiesto la capacidad que tiene el cerebro de dividir la información y procesarla en distintas partes o regiones del mismo, para luego volver a unir la información segregada y conseguir así aumentar la eficiencia en el procesamiento de la misma.



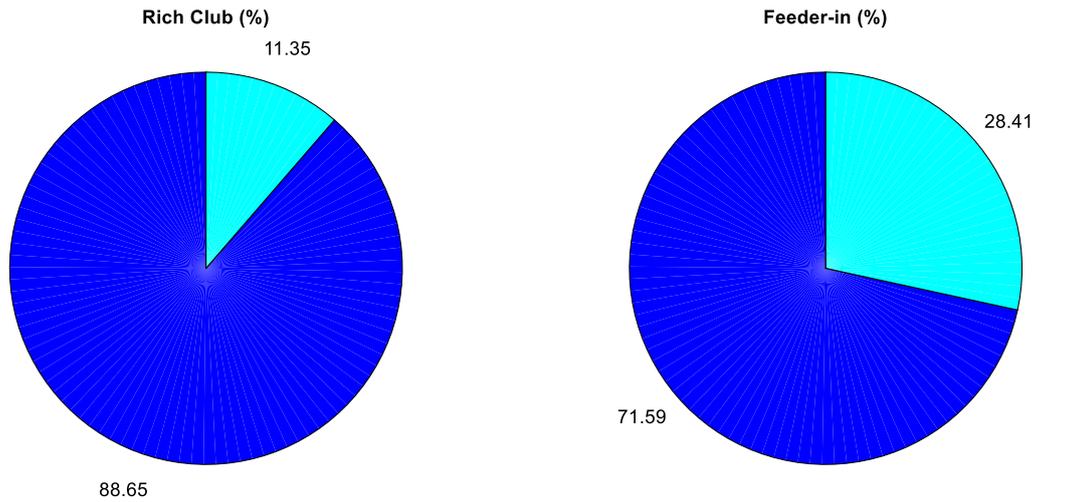
**Figura 25.** Inter / intra-modularidad y direccionalidad de los enlaces en la red de rata. En rojo, enlaces bidireccionales. En salmón, enlaces unidireccionales.

A continuación, se ha estudiado la direccionalidad de los enlaces en función del tipo de conexión (*rich club*, *feeder-in*, *feeder-out* y *local*). Para ello, se han generado 4 subredes (metodología idéntica a la utilizada en el apartado 4.2.2), cada una conteniendo un tipo de enlaces, y se han multiplicado componente a componente por las matrices binarias de direccionalidad.

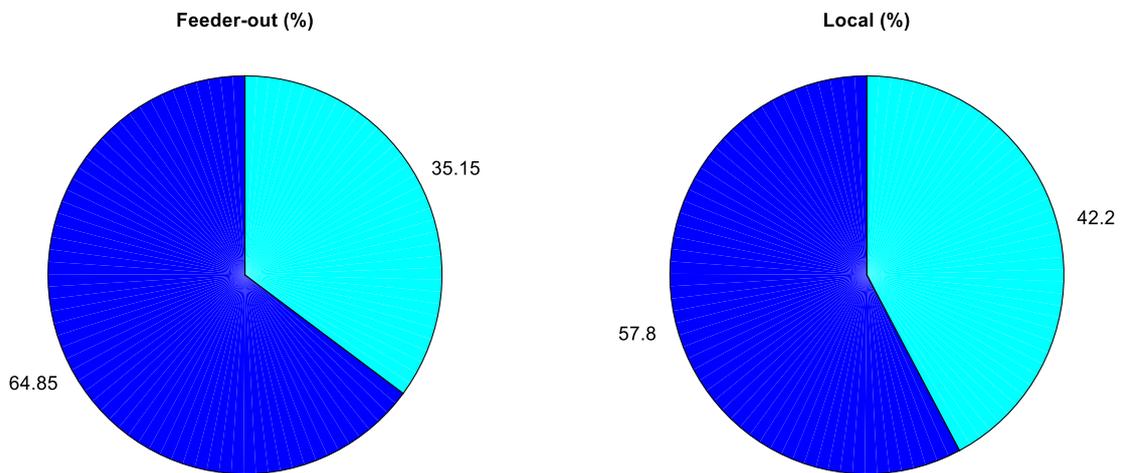
Se ha encontrado que, en general, predominan los enlaces bidireccionales, estando la mayor diferencia en los enlaces *rich club*, ya que del total de enlaces *rich club* de la red, únicamente un 11.35% son unidireccionales, aspecto que puede deberse al hecho de que los nodos *rich club* manejan el flujo de información cerebral.

La menor diferencia se encuentra en los enlaces de tipo *local*, siendo aproximadamente un 58% de los enlaces *local* y bidireccionales al mismo tiempo y un 42%, unidireccionales. El hecho de que los nodos periféricos presenten tantas conexiones unidireccionales entre ellos hace pensar que en lugar de controlar el flujo de información, como hacen los nodos *rich club*, se encarguen más bien del procesamiento de la misma.

Estos resultados se muestran en las figuras 26 y 27 y se ha encontrado que también concuerdan, en general, con los obtenidos en (Van den Heuvel et al, 2015), donde eran bidireccionales un 94, un 70 y un 62% del total de enlaces *rich club*, *feeder-in* y *feeder-out*. Los resultados difieren ligeramente en las conexiones de tipo *local*, ya que han encontrado que un 49% de ellas eran bidireccionales, siendo ligeramente superior el número de conexiones unidireccionales. Esto puede deberse a las diferencias en la red empleada, como se ha dicho anteriormente.



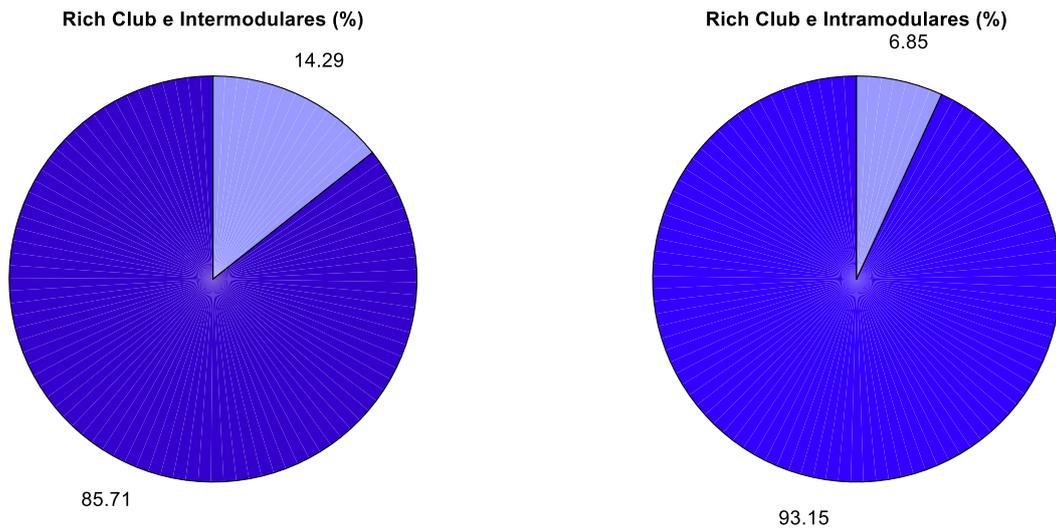
**Figura 26.** Tipos de enlaces (*rich club* y *feeder-in*) y direccionalidad. En azul, enlaces bidireccionales. En cian, enlaces unidireccionales.



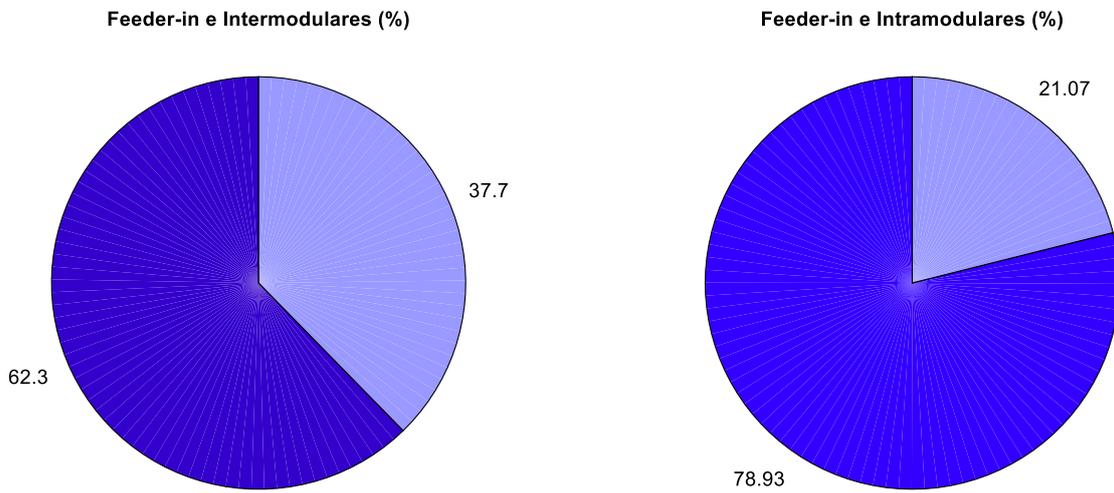
**Figura 27.** Tipos de enlaces (*feeder-out* y *local*) y direccionalidad. En azul, enlaces bidireccionales. En cian, enlaces unidireccionales.

Por último, también se ha querido estudiar la direccionalidad, la distribución en módulos y el tipo de enlace de forma conjunta. Se ha encontrado que generalmente, en casi todos los tipos de enlaces, tanto en enlaces intramodulares como intermodulares, también predominan los enlaces bidireccionales. Sin embargo, en el caso de las aristas de tipo *local* e intermodulares hay una clara prevalencia de los unidireccionales (que son el 73.33% de los enlaces). Los resultados obtenidos se muestran en las figuras 28, 29, 30 y 31. Estos resultados también son coherentes con los encontrados en (Van den Heuvel et al, 2015), como se puede ver en la tabla 8.

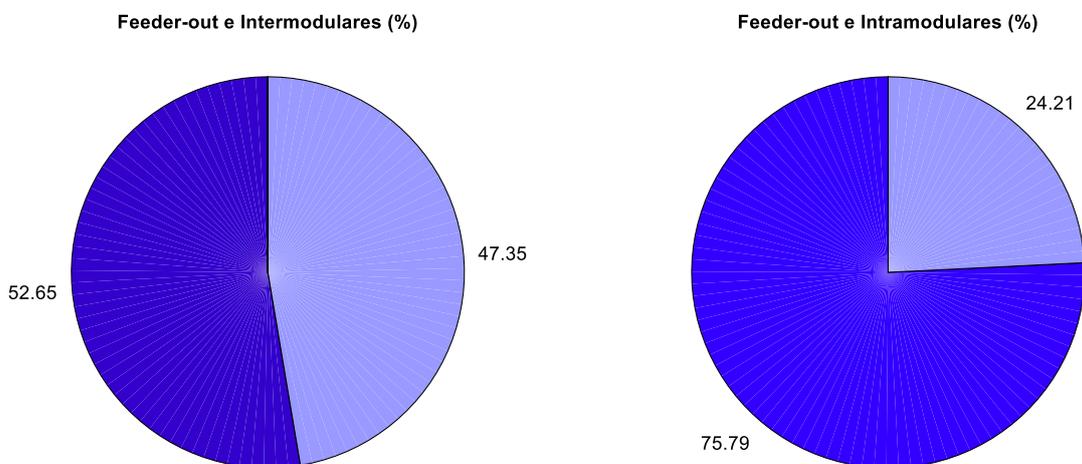
También destacar que son las conexiones *rich club* las que más enlaces bidireccionales presentan, siendo bidireccionales un 88.7% del total de las conexiones *rich club*, un 85.8% del total *rich club* intermodulares y un 93.2% de las *rich club* intramodulares. Esto indica de nuevo que los nodos *rich club* se encargan de controlar el flujo de información de la red, tanto entrante como saliente, entre los distintos módulos y dentro de los mismos.



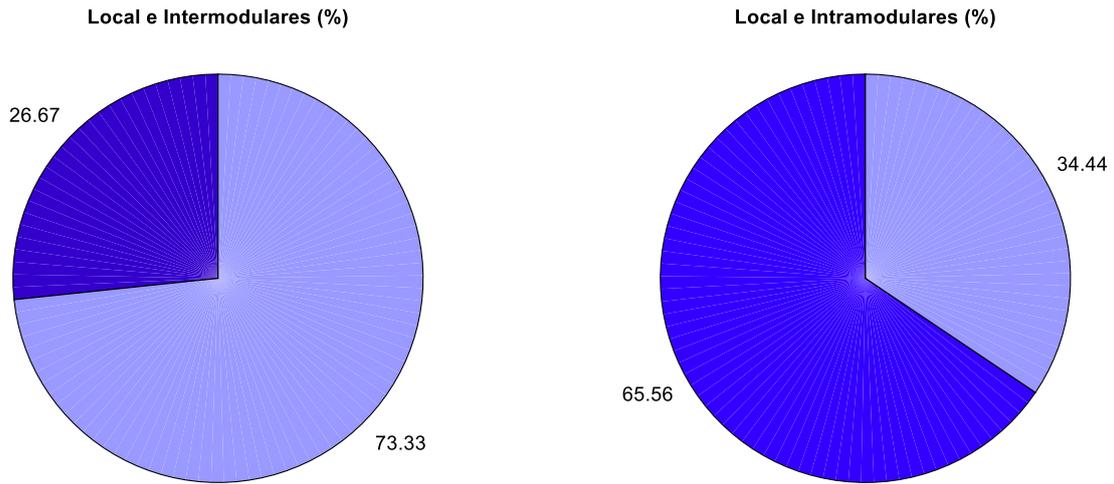
**Figura 28.** Enlaces Rich Club: inter/intra-modularidad y direccionalidad. En morado, los enlaces bidireccionales. En lila, los enlaces unidireccionales.



**Figura 29.** Enlaces Feeder-in: Inter/intra-modulares y direccionalidad. En morado, los enlaces bidireccionales. En lila, los enlaces unidireccionales.



**Figura 30.** Enlaces Feeder-out: Inter/intra-modulares y direccionalidad. En morado, los enlaces bidireccionales. En lila, los enlaces unidireccionales.



**Figura 31.** Enlaces de tipo local: Inter/intra-modulares y direccionalidad. En morado, los enlaces bidireccionales. En lila, los enlaces unidireccionales.

Además, también predominan los bidireccionales en los enlaces tipo *feeder*, tanto en los enlaces que unen nodos de módulos distintos como en los que unen nodos del mismo módulo, por lo que la comunicación que se establece entre nodos *rich club* y periféricos (y viceversa) tiende a hacerse en ambas direcciones. No obstante, en el caso de los enlaces *feeder* e intermodulares, la diferencia en el tipo de direccionalidad es menor que en los intramodulares.

En la tabla 8 están recogidos los resultados obtenidos en este apartado del trabajo junto con los que se presentan en (Van en Heuvel et al, 2016).

**Tabla 8.** Porcentajes calculados en este apartado del trabajo (y mostrados anteriormente en las figuras 25 – 30) y los resultados obtenidos por (Van den Heuvel et al, 2015).

	Calculados (%)		(Van den Heuvel et al, 2015) (%)	
	Bidireccional	Unidireccional	Bidireccional	Unidireccional
<b>Total</b>	65,63	34,37	62	38
<b>Intermodulares</b>	54,47	45,53	56	44
<b>Intramodulares</b>	71,93	28,07	75	25
<b>Rich Club</b>	88,65	11,35	94	6
<b>Rich Club Intermodulares</b>	85,71	14,29	92	8
<b>Rich Club Intramodulares</b>	93,15	6,85	97	3
<b>Feeder-in</b>	71,59	28,41	70	30
<b>Feeder-in e Intermodulares</b>	62,30	37,70	60	40
<b>Feeder-in e Intramodulares</b>	78,93	21,07	–	–
<b>Feeder-out</b>	64,85	35,15	62	38
<b>Feeder-out e Intermodulares</b>	52,65	47,35	57	43
<b>Feeder-out e Intramodulares</b>	75,79	24,21	–	–
<b>Local</b>	57,80	42,20	49	51
<b>Local e Intermodulares</b>	26,67	73,33	35	65
<b>Local e Intramodulares</b>	65,56	34,44	–	–

Como se ha dicho en el apartado 2.2.1 de la introducción, cabe destacar que el estudio de la direccionalidad de los enlaces no se puede realizar en humanos, pues ésta se obtiene mediante técnicas de *tracing*, que son invasivas, y las técnicas empleadas para obtener la conectividad estructural en humanos de forma no invasiva no aportan información acerca de la dirección de los tractos neuronales. Por ello, la abstracción que proporcionan las redes complejas cerebrales adquiere una gran relevancia a la hora de establecer comparaciones entre especies, aunque hay que tener cierta cautela cuando realizar este tipo de análisis.

### 4.3 Supresión de nodos

En este apartado se ha decidido eliminar nodos con el objetivo de simular el efecto de una lesión en la corteza cerebral. El efecto de eliminar un nodo o enlace en la red depende en gran medida de las métricas elegidas para evaluar dicho efecto. Generalmente resulta difícil juzgar qué medidas reflejarán las características cerebrales clave y que serán capaces de capturar los efectos de las lesiones (*Bullmore y Bassett, 2011*).

Se ha decidido cuantificar el efecto que tiene eliminarlos mediante tres medidas globales, es decir, cuyo valor es representativo de la red entera. Estas han sido:

- *Average path length*
- Coeficiente de *clustering* global
- Comunicabilidad global

Tanto el *average path length* como el coeficiente de *clustering* global se han calculado como se ha hecho anteriormente en el apartado 4.1.2. En el caso de la comunicabilidad, su cálculo se ha efectuado empleando la función que proporciona *MATLAB* llamada *expm*, que permite obtener la matriz exponencial de la matriz de adyacencia *A* utilizando los autovectores y autovalores de *A*. Para obtener un valor representativo de toda la red, es decir, la comunicabilidad global, se han sumado todas las entradas de la matriz exponencial obtenida.

En la tabla 9 se muestran los valores obtenidos de las tres métricas de la red original, sin haber eliminado ningún nodo.

**Tabla 9.** Métricas globales de la red sin perturbar.

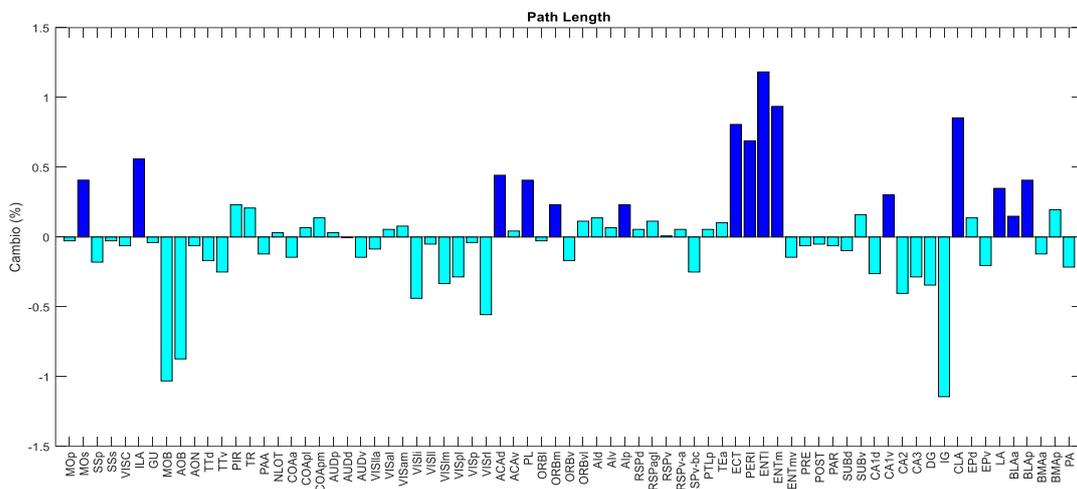
Average Path Length	Coef. de clustering global	Comunicabilidad global
1.6641933	0.6056228	$5.5038269 \cdot 10^{14}$

Para estudiar el efecto que tiene eliminar cada uno de los nodos, se generó una subred eliminando un nodo de la red original (i.e. eliminando todos los enlaces que lo conectan con la red) y se han calculado el *average path length*, el coeficiente de *clustering* global y la comunicabilidad global de la subred generada. A continuación se ha generado una nueva subred, partiendo de la red original, eliminando un nodo distinto y calculado de nuevo dichas métricas. Esto se ha efectuado con todos los nodos de la red. Para cuantificar el cambio que ha sufrido la red en las distintas modificaciones, se ha aplicado la expresión (26):

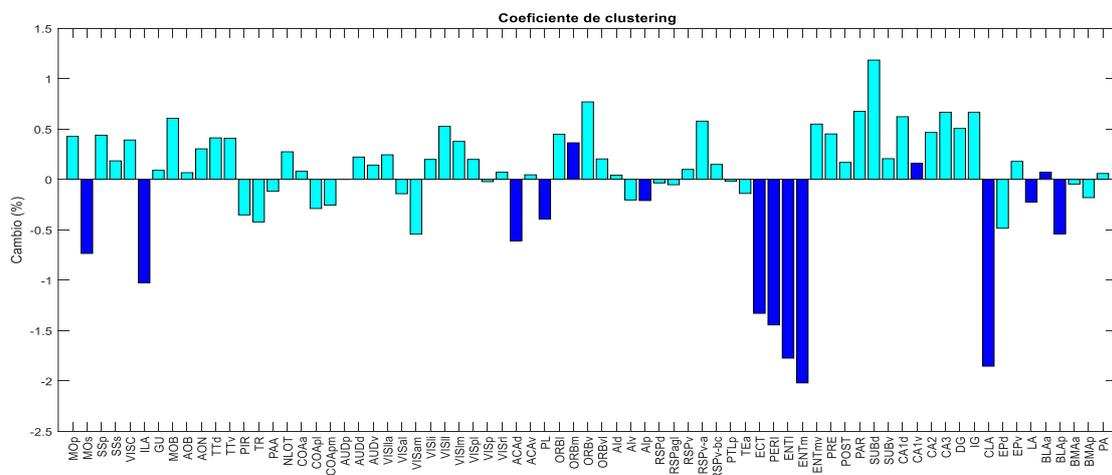
$$\text{cambio (\%)} = \frac{\text{valor}_{red\ perturbada} - \text{valor}_{red\ sin\ perturbar}}{\text{valor}_{red\ sin\ perturbar}} \cdot 100 \quad (26)$$

Los resultados obtenidos se muestran en las figuras 32, 33 y 34. Cómo se puede observar, en el caso del *average path length* (figura 32) y del coeficiente de *clustering* (figura 33), no existe un comportamiento generalizado cuando se elimina un nodo, pues la métrica en cuestión aumenta o disminuye dependiendo del vértice que se suprima.

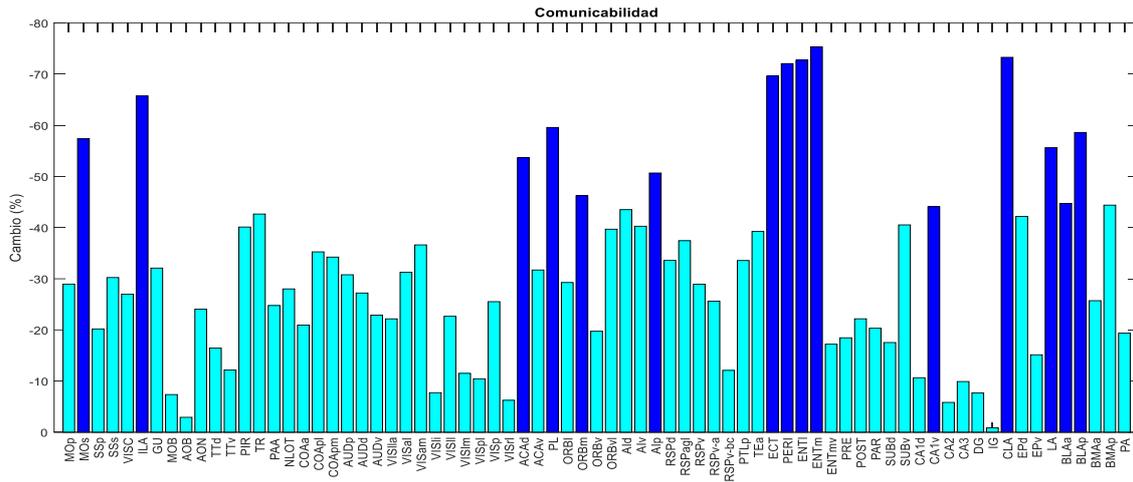
Sin embargo, si se marcan de otro color los nodos *rich club*, se puede observar que los nodos *rich club* siguen una tendencia y los periféricos otra, con algunas excepciones. En general, suprimir un nodo *rich club* eleva el *average path length* y disminuye el coeficiente de *clustering*, lo que parece confirmar su papel central en la red, contribuyendo a la robustez de ésta. En cambio, los nodos periféricos no siguen esta tendencia, pues al eliminar uno de estos, el *average path length* disminuye y el coeficiente de *clustering* aumenta. En cambio, si se analiza la comunicabilidad global de la red, el eliminar un nodo reduce esta métrica independientemente del tipo de nodo que se trate, como se puede ver en la figura 34.



**Figura 32.** Porcentaje de cambio del *average path length* de cada nodo de la red. En azul, los nodos *rich club*. En cian, los nodos periféricos.



**Figura 33.** Porcentaje de cambio del coeficiente de *clustering* de cada nodo de la red. En azul, los nodos *rich club*. En cian, los nodos periféricos.



**Figura 34.** Porcentaje de cambio de la comunicabilidad de cada nodo de la red. En azul, los nodos rich club. En cian, los nodos periféricos.

Los nodos *rich club* son nodos con una elevada centralidad y grado, que dan soporte a funciones de integración en el cerebro y, por tanto, pueden considerarse como funcionalmente valiosos, por lo que una patología que dañe estas regiones, o los enlaces entre ellas, afectará en mayor medida a la función cerebral que en el caso de los nodos periféricos. (Crossley et al, 2014) analizaron 26 desórdenes cerebrales distintos y encontraron que en redes humanas los nodos *rich club* eran afectados en la mayoría de éstas, entre las que se incluían la demencia frontotemporal, el desorden de estrés post-traumático, la esquizofrenia, la epilepsia del lóbulo temporal, la epilepsia mioclónica juvenil, el síndrome de Asperger o el Alzheimer. Además, las migrañas también pueden verse como un fallo en los nodos *hub* (Hoffmann, 2016).

A continuación, se ha calculado el valor medio y la desviación típica de cada una de las métricas en función del tipo de nodo, es decir, la media y desviación del *average path length*, coeficiente de *clustering* global y comunicabilidad global de los distintos valores obtenidos al eliminar cada uno de los nodos *rich club* y lo mismo para cada uno de los nodos periféricos. También se ha calculado el ratio entre el valor medio calculado de cada grupo y el valor de la red original para cada métrica. Los resultados se muestran en la tabla 10.

**Tabla 10.** Media, desviación típica y ratio (valor de la red modificada entre el de la red sin modificar, mostrado en la tabla 6) de las distintas métricas consideradas: *average path length*, coeficiente de *clustering* global y comunicabilidad global.

		Average Path Length	Coficiente de clustering global	Comunicabilidad global
<b>Nodos Rich Club</b>	Media	1,6730177	0,6009550	$2,2033703 \cdot 10^{14}$
	Desviación	0,0049960	0,0046543	$6,0214371 \cdot 10^{13}$
	Ratio	1,0053025	0,9922926	0,4003342
<b>Nodos periféricos</b>	Media	1,6625347	0,6067838	$4,1606834 \cdot 10^{14}$
	Desviación	0,0040762	0,0020457	$6,3781712 \cdot 10^{13}$
	Ratio	0,9990033	1,0019171	0,7559619

Para ver más fácilmente cuánto ha cambiado la red al eliminar los nodos, se ha calculado el porcentaje de cambio que supone la eliminación de cada tipo de nodo en cada una de las métricas. Para ello, se han empleado las ecuaciones (27) y (28).

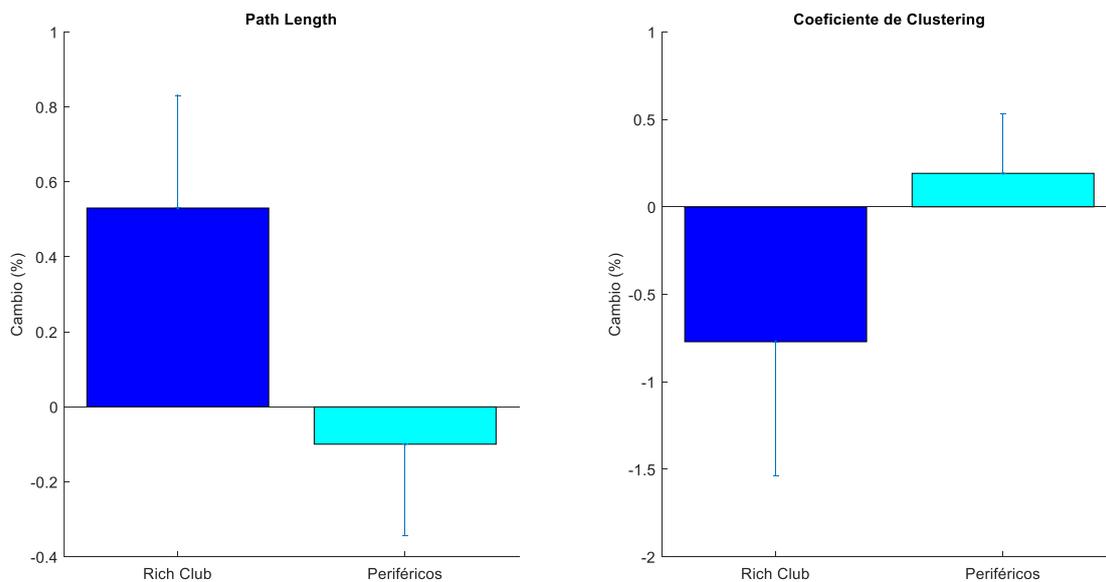
$$cambio_{media} (\%) = \frac{valor\ medio_{red\ perturbada} - valor_{red\ sin\ perturbar}}{valor_{red\ sin\ perturbar}} \cdot 100 \quad (27)$$

$$cambio_{desviación} (\%) = \frac{desviación\ típica}{valor_{red\ sin\ perturbar}} \cdot 100 \quad (28)$$

Los porcentajes medios negativos, como se puede ver en la ecuación (26), implican una reducción del valor al suprimir el enlace, mientras que los porcentajes positivos indican una ampliación. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 11.

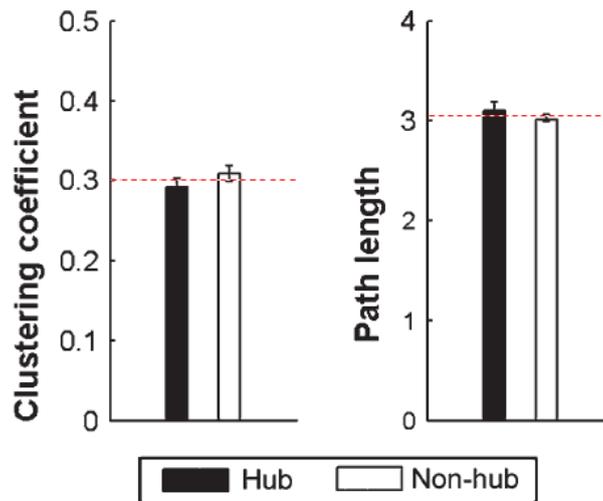
**Tabla 11.** Porcentaje de cambio (media y desviación) de las métricas calculadas en función del tipo de nodo eliminado.

		<b>Nodos Rich Club</b>	<b>Nodos periféricos</b>
<b>Average Path Length</b>	<b>Media (%)</b>	0,5303	0,3002
	<b>Desviación (%)</b>	-0,0997	0,2449
<b>Coficiente de clustering global</b>	<b>Media (%)</b>	-0,7707	0,1917
	<b>Desviación (%)</b>	0,7685	0,3378
<b>Comunicabilidad global</b>	<b>Media (%)</b>	-59,9666	-24,4038
	<b>Desviación (%)</b>	10,9405	11,5886

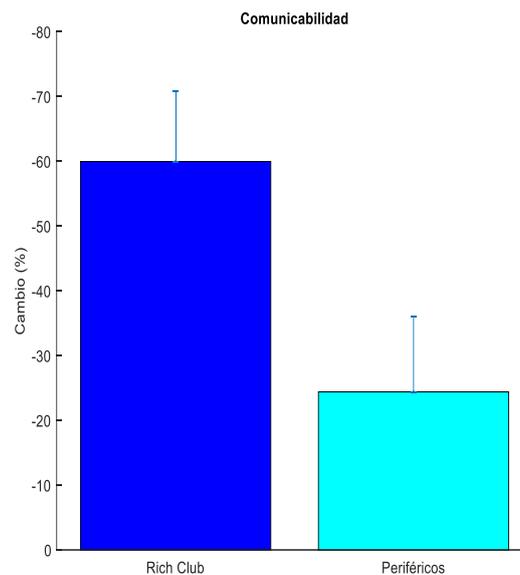


**Figura 35.** Porcentaje de cambio (media y desviación) en el average path length y en el coeficiente de clustering global. En azul, nodos rich club. En cian, nodos periféricos.

Como se puede ver en la figura 35, el *average path length* crece en los nodos *rich club*, mientras que decrece en los nodos periféricos. Sin embargo, el incremento observado en el primer tipo de nodos es mucho mayor que la reducción del segundo tipo. También se confirma que el coeficiente de *clustering* global se reduce al lesionarse un nodo *rich club* mientras que aumenta al hacerlo uno periférico, de forma que la variación observada es mucho más acusada en el caso de los nodos *rich club*. Estos resultados concuerdan con los encontrados (He et al, 2007), donde, a pesar de estudiarse la conectividad estructural en humanos, la supresión de nodos *hub* y nodos *non-hubs* tiene los mismos efectos que los presentados en este trabajo, resultados que se muestran en la figura 36.



**Figura 36.** Resultados obtenidos en (He et al, 2007) al eliminar nodos hub y no hub de la red cerebral estructural en humanos. Las líneas discontinuas rojas marcan el valor que tenían las dos métricas en la red sin perturbar, siendo el coeficiente de clustering 0.3 y el path length, 3.05. Fuente: modificada de (He et al, 2007).



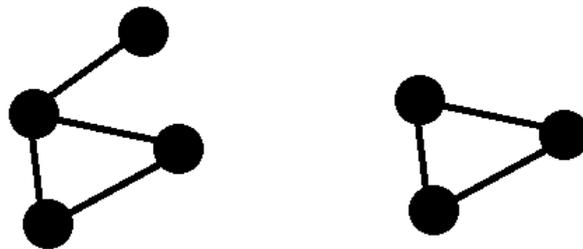
**Figura 37.** Porcentaje de cambio (media y desviación) en la comunicabilidad global. En azul, nodos rich club. En cian, nodos periféricos.

Por último, a pesar de que la comunicabilidad global siempre disminuye al suprimir un nodo, el cambio es mucho mayor en los nodos *rich club*, llegando a suponer pérdida media del 60% de la comunicabilidad de la red, frente al aproximadamente 25% de los nodos periféricos, como se muestra en la figura 37.

El hecho de eliminar un nodo de la red implica eliminar todos los enlaces que éste presenta con el resto de nodos. La comunicabilidad es una métrica que depende de todos los caminos que existen entre cada pareja de nodos de la red, de forma que a más caminos, mayor comunicabilidad. Se trata de una medida que refleja mejor el funcionamiento del cerebro, en el que la información no va siempre por las mismas vías. Además, si el cerebro sufre un daño en una determinada zona de la materia blanca, el flujo de información puede encontrar otros caminos, haciendo que este órgano pueda seguir funcionando de forma más o menos correcta.

Los nodos *rich club* presentan un gran número de conexiones con otros nodos debido a su elevado grado, por lo que eliminarlos supone suprimir un gran número de enlaces, quedando muchos caminos 'rotos' y, por tanto, reduciendo en gran medida el valor de la comunicabilidad global de la red. El efecto que tiene en esta métrica es menor en el caso de los nodos periféricos debido, básicamente, al menor número de conexiones que presentan.

Por otro lado, eliminar un nodo periférico puede dar lugar a que se eliminen algunos de los *shortest paths* más largos de la red, reduciendo así el valor del *path length* global de la misma. Además, el coeficiente de *clustering* muestra la fragmentación de la red y es una métrica elemental que capta el grado en qué los nodos de la red forman comunidades locales. El coeficiente de *clustering* local se calcula como el ratio entre el número de aristas existentes entre un nodo y sus vecinos y el número de todas las aristas posibles entre todos estos nodos, como se muestra en la ecuación 12 de la introducción. Así, una región tiene un elevado coeficiente de *clustering* si las regiones a las que está conectada también lo están entre ellas. Por tanto, el hecho de que eliminar un nodo periférico implique un aumento en este coeficiente se relaciona con un incremento en la densidad de la red (figura 38), es decir, que el número de conexiones que son eliminadas entre dicho nodo y sus vecinos es menor que el número de posibles enlaces que se eliminan. Esto producirá un aumento en el coeficiente de *clustering local* en los vecinos del nodo eliminado y, por tanto, también aumentará el coeficiente global.



**Figura 38.** Aumento en la densidad de la red (conexiones existentes/conexiones posibles) tras suprimir un nodo. En la red de la izquierda, existen 4 conexiones entre los nodos y un total de 6 conexiones posibles, por lo que la densidad de esta red vale  $2/3$ . En la red de la derecha se ha eliminado uno de los nodos, dando lugar a 3 enlaces entre los nodos restantes y 3 posibles enlaces entre ellos, siendo 1 el valor de la densidad de la red.

La eliminación de nodos con un número considerable de conexiones implica la búsqueda de vías alternativas más largas para transmitir la información. Por ello, la supresión de los vértices *rich club* produce un aumento en el *path length* global, porque muchos de los *shortest paths* de la red dependen de estos nodos *rich club*. Así, un daño en estos hace que aumente el número mínimo medio de nodos que se necesitan cruzar para ir de un vértice a otro de la red. Además,

el suprimir este tipo de nodos implica generalmente una disminución de la densidad de la red, por lo que el número de conexiones que se eliminan en la red es mayor que la reducción en el número de enlaces posibles, por lo que el coeficiente de *clustering* global disminuirá.

En (Stam et al., 2006) se sugiere que un incremento en el *path length* global está relacionado con una reducción del rendimiento en tareas relacionadas con la memoria y también se ha relacionado con la enfermedad neurodegenerativa conocida como Alzheimer.

En cambio, el coeficiente de clustering está relacionado con la capacidad que presenta la red de procesar información segregada en distintas áreas de la misma. Por tanto, una disminución en éste implica una reducción en la capacidad de llevar a cabo un procesamiento especializado de la información.

Cuando las redes presentan un equilibrio óptimo entre la especialización local y la integración global, suelen cumplir las propiedades asociadas a redes de tipo *small-world*. Ciertos estudios han mostrado que las redes cerebrales con este tipo de configuración facilitan la sincronización entre neuronas distantes y un procesamiento de la información eficiente (Stam et al, 2006).

Por lo tanto, la eliminación de nodos *rich club* produce una reducción de la organización *small-world* y de la comunicabilidad general de la red, lo que implica un empeoramiento en la integración y segregación funcional de la información en la red cerebral, característica asociada a diversas patologías cerebrales. Un cambio en este tipo de estructura de la red ha sido observada en ciertas patologías como la esquizofrenia, el autismo, heridas en la médula espinal o el Alzheimer (De Vico Fallani et al, 2014). Además, tanto la conectividad funcional como la efectiva dependen del sustrato anatómico que proporciona la conectividad estructural, por lo que una alteración en la estructura cerebral alterará también la dinámica del mismo.

#### 4.4 Supresión de aristas

En este apartado se ha decidido eliminar enlaces entre nodos con el objetivo de simular una lesión en los tractos de neuronas cerebrales o materia blanca. Además, se ha estudiado el efecto de dicha supresión en función del tipo de enlace: *rich club*, *feeder-in*, *feeder-out* o *local*. Las métricas analizadas son las mismas que en el apartado 4.3.

Así, primero se ha generado una subred en la que se ha eliminado uno de los enlaces *rich club* y se han calculado las métricas pertinentes. A continuación se ha restaurado la subred volviendo a restituir el enlace eliminado y se ha eliminado otro enlace *rich club*, calculando de nuevo las métricas analizadas. Esto se ha realizado para todos los enlaces *rich club* y también en los enlaces *feeder* y *local*.

Se ha calculado la media y la desviación típica de los resultados obtenidos al perturbar la red en cada tipo de enlace y en cada una de las métricas consideradas, es decir, se ha calculado la media y desviación de los resultados obtenidos al eliminar cada uno de los enlaces *rich club*, *feeder* y *local* en el *average path length*, en el coeficiente de *clustering* global y en la comunicabilidad global, como se puede ver en las tablas 12, 13 y 14. En éstas también se muestran los ratios de cada tipo de enlace en cada una de las métricas, calculados con el valor medio obtenido en cada tipo de enlace y el valor de la red original sin perturbar (tabla 9).

**Tabla 12.** Media, desviación típica y ratio del path length global al eliminar distintos tipos de enlaces.

<b>Average Path Length</b>			
	<b>Media</b>	<b>Desviación</b>	<b>Ratio</b>
<b>Rich Club</b>	1,6643866	0,0000312	1,0001162
<b>Feeder-in</b>	1,6644446	0,0002182	1,0001510
<b>Feeder-out</b>	1,6644369	0,0001873	1,0001464
<b>Local</b>	1,6643962	0,0000590	1,0001219

**Tabla 13.** Media, desviación típica y ratio del coeficiente de clustering global al eliminar distintos tipos de enlaces.

<b>Coefficiente de clustering global</b>			
	<b>Media</b>	<b>Desviación</b>	<b>Ratio</b>
<b>Rich Club</b>	0,6049542	0,0002357	0,9988960
<b>Feeder-in</b>	0,6052293	0,0002175	0,9993503
<b>Feeder-out</b>	0,6052544	0,0002287	0,9993918
<b>Local</b>	0,6054590	0,0002776	0,9997296

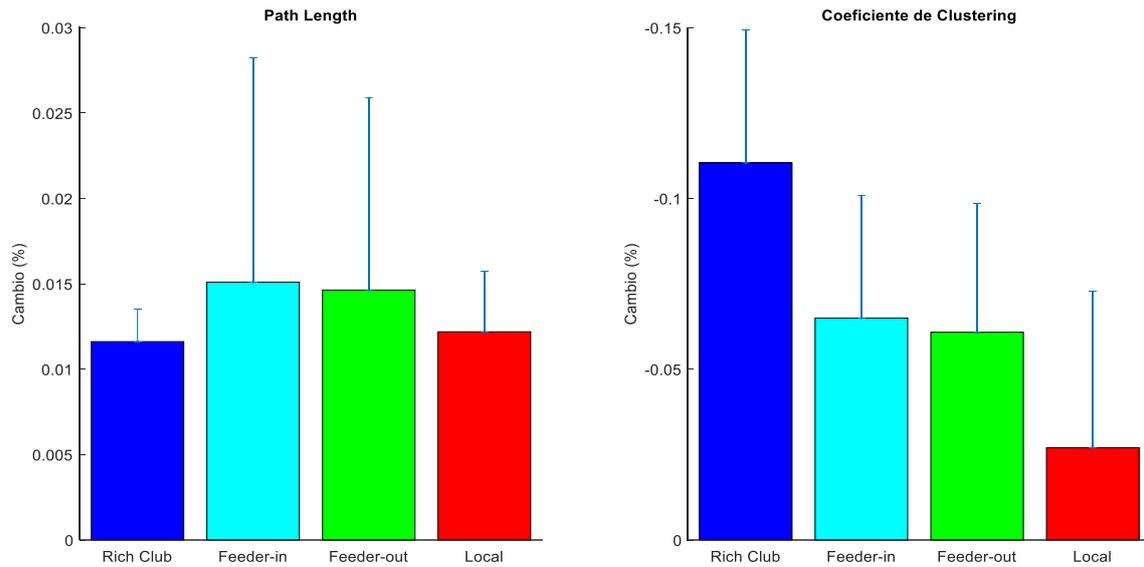
**Tabla 14.** Media, desviación típica y ratio de la comunicabilidad global al eliminar distintos tipos de enlaces.

<b>Comunicabilidad global</b>			
	<b>Media (<math>\cdot 10^{14}</math>)</b>	<b>Desviación (<math>\cdot 10^{12}</math>)</b>	<b>Ratio</b>
<b>Rich Club</b>	5,3426514	3,9727129	0,9707157
<b>Feeder-in</b>	5,4022647	2,9951604	0,9815470
<b>Feeder-out</b>	5,4115114	3,5694487	0,9832270
<b>Local</b>	5,4501687	2,3436703	0,9902508

También se ha calculado, siguiendo las mismas ecuaciones que anteriormente ((27) y (28)), el porcentaje de cambio (media y desviación) de cada tipo de enlace en cada métrica analizada. Los valores negativos, al igual que antes, indican una reducción del valor calculado en comparación con la red original. Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la tabla 15 y representados en las figuras 39 y 40, para poder verlos de forma más sencilla.

**Tabla 15.** Porcentaje de cambio (media y desviación) de las métricas calculadas en función del tipo de enlace de la red. Los valores negativos.

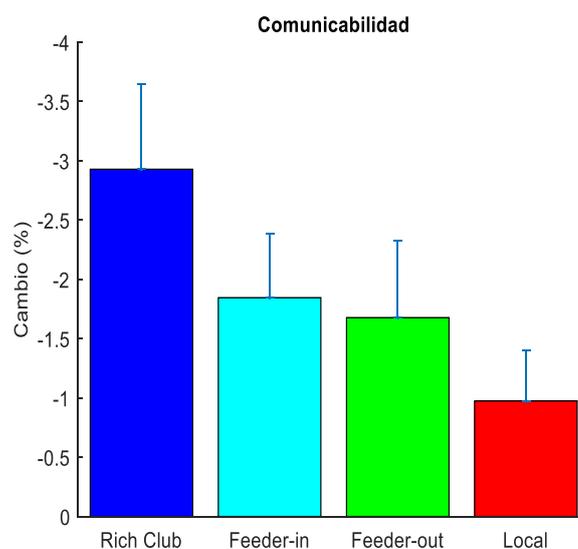
		<b>Rich Club</b>	<b>Feeder-in</b>	<b>Feeder-out</b>	<b>Local</b>
<b>Average Path Length</b>	<b>Media (%)</b>	0,0116	0,0151	0,0146	0,0122
	<b>Desviación (%)</b>	0,0019	0,0131	0,0113	0,0035
<b>Coefficiente de clustering global</b>	<b>Media (%)</b>	-0,1104	-0,0650	-0,0608	-0,0270
	<b>Desviación (%)</b>	0,0389	0,0359	0,0378	0,0458
<b>Comunicabilidad global</b>	<b>Media (%)</b>	-2,9284	-1,8453	-1,6773	-0,9749
	<b>Desviación (%)</b>	0,7218	0,5442	0,6485	0,4258



**Figura 39.** Representación gráfica de los porcentajes de cambio (media y desviación típica) de cada tipo de enlace en el average path length y en el coeficiente de clustering global.

Aunque el efecto no es muy notable, se puede observar una tendencia general al aumento del *path length* cuando se suprime un enlace, siendo ligeramente mayor el cambio en el caso de las conexiones *feeder*, seguido de los *rich club*, como puede verse en la figura 39. Estos resultados concuerdan con los que se podrían encontrar en redes cerebrales humanas, como se muestra en (Reus y Van den Heuvel, 2014).

En el caso del coeficiente de *clustering*, se observa que se reduce su valor, lo que implica que la robustez de la red cerebral disminuye. Esta disminución es más pronunciada en el caso de las conexiones *rich club* y eliminar una conexión de tipo *local* suele tener menos repercusión que otros tipos de enlaces. Estos resultados pueden verse en la figura 40.

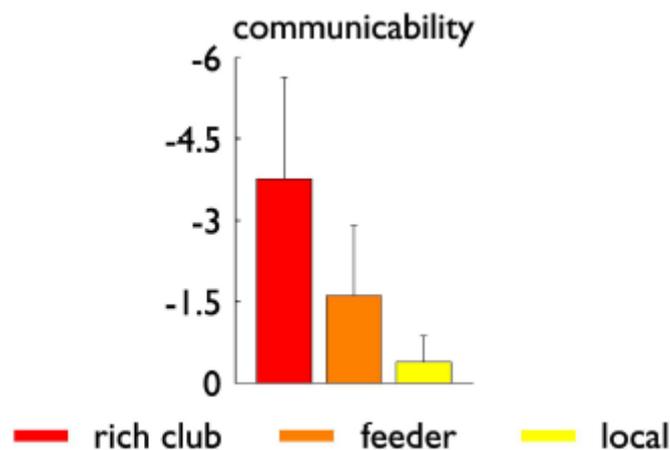


**Figura 40.** Representación gráfica de los porcentajes de cambio (media y desviación típica) de cada tipo de enlace en la comunicabilidad global.

Como se ha dicho anteriormente, la comunicabilidad es una medida que tiene en cuenta cualquier ruta posible entre cada par de nodos de la red, de lo que se deduce cuanto mayor sea esta métrica, más caminos están involucrados en la comunicación de los nodos. El hecho de suprimir un enlace de la red conlleva que varios de estos caminos se rompan, por lo que la comunicabilidad disminuirá. Cuanto mayor sea la participación de ese enlace en la red, mayor será dicha disminución, por lo que esta métrica es un indicador de la importancia que tienen las conexiones de la red en la transmisión de información cerebral.

Por tanto, el eliminar una conexión conlleva que todos los caminos que pasaban por los dos nodos queden inutilizados. Si la conexión eliminada es de tipo *rich club*, dos nodos con un elevado grado y centralidad (i.e. que están muy conectados con otros nodos de la red) se queden sin conexión directa, afectando a gran parte de las rutas entre los nodos de la red y provocando que la reducción de la comunicabilidad sea relativamente mayor que si hubiese sido lesionado otro tipo de enlace. En cambio, si el enlace afectado es de tipo local, al unir nodos periféricos con un grado menor, el número de caminos afectados no será tan elevado, por lo que la reducción en la comunicabilidad global de la red será menor.

Así pues, el eliminar un enlace de tipo *rich club* implica una reducción de la comunicabilidad global de la red de casi un 3%, mientras que si el enlace es *local*, la reducción es de un 1%, como se puede ver en la tabla 15 y en la figura 40. Así, el hecho de eliminar un enlace tiene una repercusión considerable en la comunicabilidad de la red, sobre todo en el caso de las conexiones tipo *rich club*, cuya supresión tiene un impacto aproximadamente 1.7 veces mayor que la de enlaces *feeder* y 3 veces mayor que eliminar un enlace *local*. Así, las conexiones *rich club* pueden no ser críticas a la hora de establecer *short paths* entre regiones cerebrales, pero adquieren gran importancia a la hora de proporcionar *paths* para la comunicación a través de la red, así como en la integración de información entre diferentes regiones. Esta misma tendencia puede ser observada en (Reus y Van den Heuvel, 2014), como se puede ver en la figura 41.



**Figura 41.** Porcentajes de cambio (media y desviación) de la comunicabilidad global de red cerebral humana obtenidos en (Reus y Van den Heuvel, 2014). **Fuente:** modificada de (Reus y Van den Heuvel, 2014).

El hecho de que la comunicabilidad tenga en cuenta todos los caminos entre los nodos implica que las variaciones de esta métrica sean mayores que las observadas en el *average path length* y el coeficiente de *clustering* global, ya que la primera sólo tiene en cuenta los *shortest paths* de

la red y la segunda se basa en la fracción de aristas que son vecinos de un nodo y todas las posibles aristas entre sus vecinos, por lo que la eliminación de un enlace no les afectará tanto.

Como se ha dicho con anterioridad, la supresión de un enlace se corresponde con lesiones cerebrales localizadas que dañan la materia blanca cerebral, de forma que se interrumpe la comunicación entre dos áreas que normalmente están conectadas, lo que produce un aumento en el *average path length*. Debido a que esta métrica mide cómo el cerebro está conectado y, por tanto, el nivel de integración de la información en éste, un aumento en el valor de esta métrica implica que la integración cerebral ha disminuido.

En cambio, el coeficiente de clustering está relacionado con la capacidad que presenta la red de procesar información segregada en distintas áreas de la misma. El eliminar un enlace implica que disminuirán los *clusters* que forman los nodos al reducirse la densidad de conexión entre ellos, disminuyendo, por tanto, el valor del coeficiente de *clustering* global de la red.

Así pues, las conclusiones que se pueden obtener con los datos obtenidos se corresponden con lo explicado en el apartado 4.3, ya que las redes cerebrales normalmente muestran una organización de tipo *small-world* y un incremento en el *path length* junto con una reducción del coeficiente de *clustering* implican una reducción de este tipo de organización en la red. El cerebro empeoraría su capacidad de separar y procesar el flujo de información que maneja en distintas regiones del mismo, así como su capacidad de combinar de nuevo la información de forma rápida y efectiva (debido a un aumento de la dificultad en la comunicación entre las distintas regiones). Como se puede deducir, a nivel externo esto se manifiesta en forma de patologías cerebrales.

Por tanto, como se ha dicho anteriormente, este cambio en la organización *small-world* de la red ha sido observada en ciertas patologías como la esquizofrenia, el autismo, heridas en la médula espinal o el Alzheimer (*De Vico Fallani et al, 2014*).



## 5. Conclusión

En el presente Trabajo de Fin de Grado se llevado a cabo el análisis topológico de la conectividad estructural de la rata, empleando las herramientas que facilita y ofrece la teoría de redes complejas.

El trabajo consta de dos partes fundamentales, una primera dónde se calculan distintas métricas de la red estructural sin realizar ninguna alteración en ésta; y una segunda en la que el análisis se lleva a cabo alterando la red original con el objetivo de simular lesiones cerebrales. Además, en ambas partes del trabajo se ha diferenciado si las métricas se efectuaban sobre los nodos de la red (que representan a la sustancia gris cerebral) o sobre los enlaces entre los nodos (que representan a la sustancia blanca). También se ha hecho distinción entre los distintos tipos de métricas que se pueden emplear al analizar un grafo: básicas, de segregación, de integración y de centralidad.

Se ha intentado representar la mayor parte de los resultados obtenidos en gráficas y figuras para hacer así más sencilla su interpretación y visualización. También se ha visto que gran parte de estos resultados concuerdan con los obtenidos por otros autores, a pesar de que en algunos casos se han encontrado ciertas discrepancias. Éstas podrían deberse principalmente a diferentes razones. Por un lado está la diferencia en los materiales utilizados, ya que la red empleada en los otros análisis no es la misma a la de este trabajo. Por otro lado, las metodologías empleadas para el análisis tampoco han sido iguales, pues, en muchos casos, en los artículos no se especificaba qué algoritmos habían sido utilizados para hacer los cálculos. Éste es el caso del cálculo de la modularidad y la distribución de los nodos en módulos, que luego es empleada en otras métricas y, por tanto, el resultado obtenido depende de ésta.

Es importante destacar que la red cerebral, al haberse obtenido mediante técnicas de *tracing*, contiene información acerca de la direccionalidad de los enlaces. El hecho de tratarse de una red dirigida permite obtener información más rica y útil a la hora de analizar la conectividad estructural, que es la base de la dinámica cerebral, por lo que está íntimamente relacionada con las conectividades funcional y efectiva en el cerebro. Conocer la dirección del flujo de la información en el cerebro puede ser de gran relevancia para determinar los procesos funcionales que tienen lugar en este órgano tan complejo. Cabe añadir que existe un inconveniente y es que las técnicas de *tracing* son invasivas, por lo que no se pueden aplicar en humanos. Además, las técnicas no invasivas que permiten obtener la conectividad estructural cerebral no incluyen información sobre la direccionalidad de los enlaces.

En el presente análisis, se ha confirmado que la red cerebral de la rata presenta una organización de tipo *small-world*, como se ha podido leer en varios artículos utilizados para la realización del trabajo. Esto implica la existencia en la red de agrupaciones de nodos que dan lugar a módulos segregados, proporcionando robustez a la red. También implica que el número de enlaces que separa dos nodos no es estrictamente el mínimo, lo que tiene lugar debido a la necesidad de integración que presenta el cerebro entre los distintos módulos con el objetivo de procesar y transferir la información correctamente. Esta integración se hace incluso más patente a causa de la existencia de unos nodos con un grado y centralidad elevados en la red, que forman un núcleo densamente conectado llamado *rich club*.

Así pues, la red de rata está formada por un conjunto de nodos (*rich club*) densamente conectados entre ellos y con el resto de nodos de la red (periféricos), los cuales presentan una densidad de conexión relativamente menor. Se ha encontrado que la mayoría de enlaces entre

nodos periféricos son entre nodos del mismo módulo (intramodulares), mientras que en el caso de las conexiones que unen nodos *rich club*, la mayoría unen módulos distintos (intermodulares). Así, la red está formada por una estructura comunitaria donde cada módulo consta de un conjunto de nodos periféricos, que se comunican entre sí mediante un conjunto de nodos *rich club*. Esto indica que los nodos *rich club* tienen un papel importante en el control del flujo de información entre los distintos módulos y los periféricos se encargan, más bien, del procesamiento especializado de la información en cada uno de los módulos. Este papel de ambos tipos de nodos se confirma al estudiar la direccionalidad de los enlaces, donde se puede ver que en las conexiones *rich club* y *feeder* predominan los enlaces bidireccionales, tanto en los enlaces entre módulos como dentro del mismo módulo (lo que es esencial para regular el flujo de información). En cambio, en los enlaces de tipo *local*, es decir, entre nodos periféricos, únicamente predominan los enlaces bidireccionales dentro de un mismo módulo, lo que influye en el correcto procesamiento de la información.

Como se ha dicho a lo largo del trabajo, daños en la sustancia gris o blanca del cerebro se pueden simular en una red cerebral compleja eliminando enlaces o nodos de la misma, respectivamente, ya que cambios en la estructura de la red cerebral implican cambios en la dinámica del cerebro. Por lo tanto, se puede evaluar el daño que la red ha sufrido empleando distintas métricas y comparando el valor de las mismas tras sufrir el daño con el valor de la red original. En diversos estudios se ha evaluado estos cambios y cómo estos están relacionados con diversas patologías. Por ejemplo, se ha observado un aumento en el *average path length* está asociado con el Alzheimer o cambios en la organización *small-world* pueden estar relacionados con el autismo.

En el presente trabajo se ha analizado cómo varían el *path length* y el coeficiente de *clustering* globales de la red al sufrir ésta una lesión simulada, con el objetivo de ver los cambios en la organización *small-world*. También se ha analizado la comunicabilidad, que es una métrica que aporta una gran cantidad de información a la hora de evaluar y cuantificar los daños que una red ha sufrido. Cuando se transmite información de un nodo a otro, ésta no siempre se transmite por el camino más corto. Esto explica la importancia de la comunicabilidad como métrica, pues tiene en cuenta todos los caminos posibles por los que el flujo de información puede ir entre todos los pares de nodos de la red, de forma que refleja cómo se ve afectada la transferencia de información en el cerebro cuando se altera el flujo habitual de la misma. Cabe destacar que la importancia de los nodos *rich club* queda reflejada en el hecho de que la lesión de uno de ellos o de alguno de los enlaces que los comunica implica una reducción significativa tanto de la organización *small-world* como de la comunicabilidad de la red.

Así, el análisis de redes complejas usando la teoría de grafos ha demostrado ser una importante herramienta a la hora de caracterizar y cuantificar la conectividad estructural cerebral, lo que muestra la gran trascendencia que tiene y tendrá en el campo de la neurociencia.



## 6. Líneas futuras

A continuación, se presentan una serie de posibles ampliaciones futuras de este Trabajo Fin de grado. Debido a que la teoría de grafos es una herramienta que proporciona medios para cuantificar distintas métricas en redes cerebrales, ésta permite realizar distintos análisis con enfoques diferentes.

Por un lado, es de gran interés en neurociencias esclarecer la relación entre la conectividad estructural y las conectividades funcional y efectiva en el cerebro, ya que el funcionamiento de este órgano tan complejo está determinado por la anatomía del mismo. Se puede investigar el grado en el que las interacciones funcionales entre dos áreas del cerebro dependen de la presencia de una conexión estructural directa entre las mismas, de forma similar al estudio realizado en (Stam *et al*, 2016). Además, existen análisis que sugieren que las redes cerebrales estructurales y funcionales comparten topologías *small-world* y nodos *hub*, así como que los módulos de ambos tipos de conectividad son bastante similares entre ellos (Bullmore y Sporns, 2009), por lo que sería de interés comprobar si esto se cumple. Así, se propone llevar a cabo este análisis en rata, ya que puede proporcionar conocimientos acerca de cómo se relacionan e interaccionan la anatomía y la dinámica cerebrales.

Además, también podría compararse la topología de la red cerebral de rata con la de otras especies animales para esclarecer similitudes y diferencias entre los sistemas nerviosos de éstas ('conectómica comparativa'), comparando, por ejemplo, la estructura modular, los coeficientes de *clustering* o el *shortest path length*, entre otras métricas. Un análisis de este tipo se realiza en (Van den Heuvel *et al*, 2016).

Por otro lado, analizar y comparar redes cerebrales entre diferentes condiciones es de vital importancia para la obtención de biomarcadores en imagen que permitan detectar ciertas patologías en etapas tempranas de la enfermedad. La teoría de grafos proporciona un marco de confianza para predecir el comportamiento y las consecuencias de lesiones cerebrales, como tumores o esclerosis múltiple, a la vez de proporcionar un mejor entendimiento de la fisiopatología de muchas enfermedades neurológicas o psiquiátricas que afectan al cerebro de forma global o en zonas determinadas, como es el caso de la epilepsia, el Alzheimer o la esquizofrenia (Guye *et al*, 2010). De esta forma, se podría emplear la teoría de grafos para analizar y comparar redes cerebrales entre sujetos sanos y sujetos que presenten alguna patología, y determinar si una lesión en determinadas áreas cerebrales o tractos neuronales está relacionada de alguna forma con el desarrollo de la enfermedad. A día de hoy se han realizado muchos análisis de este tipo. Por ejemplo, en (Brier *et al*, 2013) se evalúan, en pacientes con Alzheimer, métricas de integración funcional (como el *path length*) o de segregación funcional (como el coeficiente de *clustering*), así como la modularidad, en función de la severidad de la patología. Otro ejemplo es el de (Fornito *et al*, 2012), donde se habla de la relación entre la esquizofrenia y ciertas alteraciones topológicas en redes cerebrales funcionales, como una reducción de la modularidad o una mayor integración global en la red.



## 7. Bibliografía

- Aerts, H., Fias, W., Caeyenberghs, K., & Marinazzo, D. (2016). Brain networks under attack: robustness properties and the impact of lesions. *Brain*, 139(12), 3063-3083. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww194>
- Aldana, M. (2006). *Redes complejas*. Instituto de Ciencias Físicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.
- Alstott, J., Breakspear, M., Hagmann, P., Cammoun, L., & Sporns, O. (2009). Modeling the Impact of Lesions in the Human Brain. *Plos Computational Biology*, 5(6), e1000408. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000408>
- Benzi, M., & Klymko, C. (2013). Total communicability as a centrality measure. *Journal Of Complex Networks*, 1(2), 124-149. <http://dx.doi.org/10.1093/comnet/cnt007>
- Bota, M., Sporns, O., & Swanson, L. W. (2015). Architecture of the cerebral cortical association connectome underlying cognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(16), E2093–E2101. <http://doi.org/10.1073/pnas.1504394112>
- Brain Connectivity toolbox. (2017). [online] Recuperado el 13 de mayo de 2017, en: <https://sites.google.com/site/bctnet/Home>
- Brier, M. R., Thomas, J. B., Fagan, A. M., Hassenstab, J., Holtzman, D. M., Benzinger, T. L., Morris, J. C., & Ances, B. M. (2013). Functional connectivity and graph theory in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 35(4), 757-768. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.081>
- Bullmore, E., & Bassett, D. (2011). Brain Graphs: Graphical Models of the Human Brain Connectome. *Annual Review Of Clinical Psychology*, 7(1), 113-140. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-040510-143934>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(4), 312-312. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2618>
- Connected Brains. (2017). Home.kpn.nl. Recuperado el 12 de junio de 2017, en <http://home.kpn.nl/stam7883/index.html>
- Crossley, N., Mechelli, A., Scott, J., Carletti, F., Fox, P., McGuire, P., & Bullmore, E. (2014). The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain*, 137(8), 2382-2395. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awu132>
- de la Iglesia Vayá, M. (2011). *TÉCNICAS DE CONECTIVIDAD CEREBRAL Y TRANSFERENCIA DE INFORMACIÓN APLICADAS AL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA*. Tesis doctoral. Universitat Politècnica de València.
- De Vico Fallani, F., Richiardi, J., Chavez, M., & Achard, S. (2014). Graph analysis of functional brain networks: practical issues in translational neuroscience. *Philosophical Transactions Of The Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1653), 20130521-20130521. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2013.0521>

- Drake, R. L., Vogl, W., & Mitchell, A.W.M. (2005). Gray. Anatomía para estudiantes. Versión en español de la 1ª edición de la obra original en inglés *Anatomy for Students*. Ed: ELSEVIER
- Estrada, E. (2012). The structure of complex networks. 1st ed. New York, EEUU: Oxford University Press.
- Estrada, E., & Hatano, N. (2008). Communicability in complex networks. *Physical Review E*, 77(3). <http://dx.doi.org/10.1103/physreve.77.036111>
- Fornito, A., Zalesky, A., Pantelis, C., & Bullmore, E. (2012). Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage*, 62(4), 2296-2314. <http://dx.doi.org/10.1016>
- Guye, M., Bettus, G., Bartolomei, F., & Cozzone, P. (2010). Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity MRI in normal and pathological brain networks. *Magnetic Resonance Materials In Physics, Biology And Medicine*, 23(5-6), 409-421. <http://dx.doi.org/10.1007/s10334-010-0205-z>
- He, Y., Chen, Z., & Evans, A. (2007). Small-World Anatomical Networks in the Human Brain Revealed by Cortical Thickness from MRI. *Cerebral Cortex*, 17(10), 2407-2419. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhl149>
- Hernández Gil de Tejada, J. V. (2014). Apuntes Anatomía y Fisiología Humanas: Organización estructural SN. Universitat de València.
- Hoffmann, M. (2016). *Cognitive, conative and behavioral neurology*. Switzerland: Springer.
- Irimia, A., & Van Horn, J. (2014). Systematic network lesioning reveals the core white matter scaffold of the human brain. *Frontiers In Human Neuroscience*, 8. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2014.00051>
- Joyce, K., Laurienti, P., Burdette, J., & Hayasaka, S. (2010). A New Measure of Centrality for Brain Networks. *Plos ONE*, 5(8), e12200. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0012200>
- Just, W., Callender, H., Drew LaMar, M. (2015). Clustering coefficients. Ohio Univeresity.
- Kaiser, M. (2011). A tutorial in connectome analysis: Topological and spatial features of brain networks. *Neuroimage*, 57(3), 892-907. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.025>
- Kaiser, M., Martin, R., Andras, P., & Young, M. (2007). Simulation of robustness against lesions of cortical networks. *European Journal Of Neuroscience*, 25(10), 3185-3192. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05574.x>
- Köbbert, C., Apps, R., Bechmann, I., Lanciego, J., Mey, J., & Thanos, S. (2000). Current concepts in neuroanatomical tracing. *Progress In Neurobiology*, 62(4), 327-351. [http://dx.doi.org/10.1016/s0301-0082\(00\)00019-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00019-8)
- Lang, E., Tomé, A., Keck, I., Górriz-Sáez, J., & Puntonet, C. (2012). Brain Connectivity Analysis: A Short Survey. *Computational Intelligence And Neuroscience*, 2012, 1-21. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/412512>
- Mateos, J. L. (2017). SISTEMAS. La investigación en medicina: un nuevo enfoque basado en Sistemas Complejos. lieh.org. Recuperado el 26 de Junio de 2017, de

<http://www.iieh.org/complejidad-y-sistemica/articulos/sistemas-complejos/la-investigacion-en-medicina-un-nuevo-enfoque-basado-en-sistemas-complejos>

- Manjón Herrera, J. V. (2016). *Apuntes Imágenes Biomédicas: Análisis funcional. Difusión MRI*. Universitat Politècnica de València.
- Modularity (networks). (2017). [online] Recuperado el 7 de junio de 2017, de: [https://en.wikipedia.org/wiki/Modularity\\_\(networks\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Modularity_(networks))
- Neurona. (2017). *Es.wikipedia.org*. Recuperado el 25 de Junio de 2017, de <https://es.wikipedia.org/wiki/Neurona#/media/File:Neurona.svg>
- Reus, M., & van den Heuvel, M. (2014). Simulated rich club lesioning in brain networks: a scaffold for communication and integration?. *Frontiers In Human Neuroscience*, 8. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2014.00647>
- Rich-club coefficient. (2017). [online]. Recuperado el 11 de junio : [https://en.wikipedia.org/wiki/Rich-club\\_coefficient](https://en.wikipedia.org/wiki/Rich-club_coefficient) [Accedido 11 Jun. 2017].
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage*, 52(3), 1059-1069. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *Plos Computational Biology*, 1(4), e42. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010042>
- Sporns, O. (2011) *Networks of the brain* (Cambridge MA: MIT Press).
- Sporns, O. (2013). Structure and function of complex brain networks. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(3), 247–262.
- Sporns, O. (2014). Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience. *Nature Neuroscience*, 17(5), 652-660. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.3690>
- Stam, C., Jones, B., Nolte, G., Breakspear, M., & Scheltens, P. (2006). Small-World Networks and Functional Connectivity in Alzheimer's Disease. *Cerebral Cortex*, 17(1), 92-99. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhj127>
- Stam, C., van Straaten, E., Van Dellen, E., Tewarie, P., Gong, G., & Hillebrand, A. et al. (2016). The relation between structural and functional connectivity patterns in complex brain networks. *International Journal Of Psychophysiology*, 103, 149-160. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.011>
- Standring, S. (2008). *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Development (Vol. 2). <http://doi.org/10.1097/ACM.0b013e31819391e2>
- Van den Heuvel, M., & Pol, H. (2011). Exploración de la red cerebral: una revisión de la conectividad funcional en la RMf en estado de reposo. *Psiquiatría Biológica*, 18(1), 28-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psiq.2011.05.001>
- Van den Heuvel, M., & Sporns, O. (2013). Network hubs in the human brain. *Trends In Cognitive Sciences*, 17(12), 683-696. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.012>

- Van den Heuvel, M., Scholtens, L., & de Reus, M. (2015). Topological organization of connectivity strength in the rat connectome. *Brain Structure And Function*, 221(3), 1719-1736. <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-015-0999-6>
- Van den Heuvel, M., Bullmore, E., & Sporns, O. (2016). Comparative connectomics. *Trends In Cognitive Sciences*, 20(5), 345-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2016.03.001>
- Wu, C., Vasalatiy, O., Liu, N., Wu, H., Cheal, S., & Chen, D. et al. (2011). Development of a MR-Visible Compound for Tracing Neuroanatomical Connections In Vivo. *Neuron*, 70(2), 229-243. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2011.03.010>





UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA

# Presupuesto



# Índice

<b>1. Precios detallados por capítulo .....</b>	<b>81</b>
<b>2. Presupuesto total del TFG .....</b>	<b>82</b>

## 1. Precios detallados por capítulo

<b>CAPÍTULO 1: PERSONAL</b>				
<b>Ud</b>	<b>Denominación</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Precio unitario (€)</b>	<b>Precio total (€)</b>
h	Dirección TFG	30	40	1200
h	Alumno TFG	300	20	6000
			<b>Total</b>	<b>7200</b>

<b>CAPÍTULO 2: SOFTWARE Y HARDWARE</b>				
<b>Ud</b>	<b>Denominación</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Precio unitario (€)</b>	<b>Precio total (€)</b>
u	Laptop HP 15-ac128ns	1	650	650
u	Microsoft Office Word (licencia estudiante UPV)	1	0	0
u	MATLAB® (licencia estudiante UPV)	1	0	0
u	<i>Brain Connectivity Toolbox</i> (software libre)	1	0	0
			<b>Total</b>	<b>650</b>

<b>CAPÍTULO 3: MATERIALES</b>				
<b>Ud</b>	<b>Denominación</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Precio unitario (€)</b>	<b>Precio total (€)</b>
u	Red cerebral de rata	1	0	0
			<b>Total</b>	<b>0</b>

## 2. Precio total del TFG

<b>Capítulo</b>		<b>Importe (€)</b>
<b>Capítulo 1</b>	<b>PERSONAL</b>	7200
<b>Capítulo 2</b>	<b>SOFTWARE Y HARDWARE</b>	650
<b>Capítulo 3</b>	<b>MATERIALES</b>	0
Presupuesto de ejecución material		7850
13 % de gastos generales		1020,5
6% de beneficio industrial		471
Suma		9341,5
21% IVA		1961,72
<b>Presupuesto total</b>		<b>11303,22</b>