



UNIVERSIDAD  
POLITECNICA  
DE VALENCIA

# **TÉCNICAS DE CONECTIVIDAD CEREBRAL Y TRANSFERENCIA DE INFORMACIÓN APLICADAS AL ESTUDIO DE LA ESQUIZOFRENIA**

Universitat Politècnica de València

Departamento de FÍSICA APLICADA

Tesis Doctoral

**Memoria presentada por María de los Desamparados de la Iglesia Vayá  
para optar al grado de doctor**

**Directores de la tesis:**

Dra. Montserrat Robles Viejo

Dr. Luis Martí-Bonmatí

Dr. José Molina Mateo

**Valencia, 2011**









## UNIVERSIDAD POLITECNICA DE VALENCIA

Doña Mtserrat Robles Viejo, Doctora en Física Aplicada y Profesora Titular ETS de Ingeniería Informática de la Universitat Politècnica de València, Don Luis Martí Bonmatí, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia y Don José Molina Mateo Doctor en Física Aplicada y Profesor de la Escuela Técnica Superior de Ingeniería Geodésica, Cartográfica y Topográfica de la Universitat Politècnica de València.

### DECLARAN:

Que el trabajo que contiene la memoria titulada “Técnicas de conectividad cerebral y transferencia de información aplicado al estudio de la esquizofrenia” que presenta la Ingeniera en Informática, María de los Desamparados la Iglesia Vayá, para optar al grado de Doctor en el programa de promoción del conocimiento por la Universitat Politècnica de València, ha estado realizado bajo nuestra dirección.

Revisado dicho trabajo, quedamos conformes con que Doña María de los Desamparados de la Iglesia Vayá, puede presentar esta memoria y defenderla delante del tribunal correspondiente con la finalidad de optar al grado de Doctor.

Valencia a \_ de \_\_\_\_\_ de 2011.

Fdo:

Dra. Montserrat Robles Viejo

Dr. Luis Martí Bonmatí

Dr. José Molina Mateo



*Sí. Fíjate en las telas de araña. Hay zonas ordenadas, bien dibujadas, pero también hay zonas caóticas, sin armonía. Como tu alma, con zonas trabajadas, habilidades que te dan la fuerza interior para observar y modelar tus zonas oscuras, las no observadas. Así, hay creación, si hay deseo de superarse, de crearse a sí mismo. Aprovecha tus habilidades, y con ellas créate a ti mismo para llegar a ser esa persona que tu conciencia te dice que seas. Ese es el símbolo de todo viaje a tierras lejanas, el viaje de la vida humana. Y el camino empieza con un paso.*

**El mensaje natural**  
Concha Catalá Alcaide





## AGRADECIMIENTOS

Quiero manifestar mi agradecimiento a mis directores de tesis, Dra. Montserrat Robles Viejo, Dr. Luis Martí Bonmatí y el Dr. José Molina Mateo, no sólo por la impecable labor de dirección sino también por sus continuas enseñanzas y apoyo en la elaboración de este trabajo. Quisiera también expresar mi gratitud a todos mis compañeros que tanto me han apoyado, por su respaldo personal y amistad incondicional manifestada en el día a día. Igualmente, expreso mi agradecimiento a Aurora, Gracia, María Jesús, María José, José y Francisco Javier por su inestimable colaboración en la creación de esta tesis. Finalmente, pero no por ello menos importante, agradezco el apoyo siempre encontrado en mi familia y en mis amigos. A todos, muchísimas gracias.



A mis Padres  
A Enri



## ÍNDICE GENERAL



## **I- INTRODUCCIÓN**

<b>1.1</b> Motivación.....	27
<b>1.2</b> Hipótesis de trabajo.....	27
<b>1.3</b> Objetivos y aportaciones.....	27
<b>1.4</b> Organización de la tesis.....	28

## **II- BASES TEORICAS Y DE CONOCIMIENTO**

<b>2.1</b> La Esquizofrenia.....	33
<b>2.2</b> Las alucinaciones: síntoma clave de las psicosis.....	33
<b>2.2.1</b> Las alucinaciones auditivas.....	35
<b>2.3</b> Conectividad cerebral en la esquizofrenia.....	35
<b>2.4</b> Hallazgos en neuroimagen de esquizofrenia.....	37
<b>2.4.1</b> Estudios estructurales.....	37
<b>2.4.2</b> Estudios funcionales.....	39
<b>2.5</b> La Emoción.....	46
<b>2.5.1</b> Definiciones.....	46
<b>2.5.2</b> Neuroimagen de la Emoción.....	47
<b>2.6</b> Conceptos generales de RMf.....	57
<b>2.6.1</b> Breve evolución histórica.....	57
<b>2.6.2</b> Descripción de la técnica.....	57
<b>2.6.3</b> Campos magnéticos que intervienen en la IRM.....	58
<b>2.6.4</b> Resonancia magnética funcional y características del contraste BOLD.....	59
<b>2.6.5</b> Realización del experimento y análisis de la señal en RMf.....	60
<b>2.6.6</b> Paradigma: elementos a tener en cuenta.....	61
<b>2.6.7</b> Procesamiento y análisis de la señal.....	61
<b>2.7</b> Conceptos generales de Conectividad.....	62
<b>2.7.1</b> Segregación funcional e integración funcional en el cerebro.....	63
<b>2.7.2</b> Transferencia de Información.....	64
<b>2.7.3</b> Conectividad.....	65
<b>2.8</b> Conectividad anatómica o estructural.....	68
<b>2.8.1</b> Técnicas clásicas de disección.....	69
<b>2.8.2</b> Mapas histológicos citoarquitectónicos y mieloarquitectónicos.....	69
<b>2.8.3</b> Imagen de RM potenciada en difusión. Tractografía.....	70
<b>2.9</b> Conectividad Funcional.....	72
<b>2.9.1</b> Análisis de Componentes Principales (PCA).....	73
<b>2.9.2</b> Análisis de Componentes Independientes (ICA).....	74
<b>2.9.3</b> Análisis de correlaciones con vóxel semilla.....	78
<b>2.9.3.1</b> Estudio de la dinámica de la Conectividad Funcional mediante medidas de sincronía neuronal de largo alcance por medio de las series temporales.....	78
<b>2.9.4</b> Meta-análisis.....	81
<b>2.10</b> Conectividad Efectiva.....	88
<b>2.10.1</b> Interacciones psico-fisiológicas (PPI).....	88
<b>2.10.2</b> Modelado estructural de ecuaciones (SEM).....	89
<b>2.10.3</b> Modelos Autorregresivos Multivariantes (MAR).....	90
<b>2.10.4</b> Modelo Dinámico Causal (DCM).....	91
<b>2.11</b> Redes Cerebrales complejas.....	92
<b>2.11.1</b> El Conectome.....	92
<b>2.12</b> Marco teórico de las técnicas utilizadas en esta tesis.....	93
<b>2.12.1</b> Análisis de Componentes Independientes.....	94
<b>2.12.2</b> Definición de Independencia. Propiedades.....	95
<b>2.12.3</b> Principios de la estimación de ICA.....	95
<b>2.12.4</b> ICA y el preprocesado previo de los datos.....	101

<b>2.12.5</b>	PCA, ICA. Algoritmos.....	102
<b>2.12.6</b>	Marco teórico. Modelos Multivariantes Autorregresivos.....	106
<b>2.12.7</b>	Análisis Multivariante.....	107
<b>2.12.8</b>	Modelado Paramétrico.....	109
<b>2.12.9</b>	Análisis Causal. Definiendo estimadores causales.....	110
<b>2.12.10</b>	Estimación del Modelo.....	113
<b>2.12.11</b>	Análisis Multivariante versus series temporales bivariantes.....	114

### III - MATERIAL Y MÉTODOS

<b>3.1</b>	Material.....	119
<b>3.1.1</b>	Diseño del estudio.....	119
<b>3.1.2</b>	Ámbito del estudio.....	119
<b>3.1.3</b>	Sujetos o participantes.....	119
<b>3.1.4</b>	Criterios de inclusión.....	119
<b>3.1.5</b>	Criterios de exclusión.....	119
<b>3.1.6</b>	Características demográficas y clínicas de la muestra.....	120
<b>3.2</b>	Métodos.....	121
<b>3.2.1</b>	Elaboración del paradigma de resonancia magnética funcional.....	121
<b>3.2.2</b>	Adquisición de las imágenes.....	121
<b>3.2.3</b>	Conectividad Funcional. Análisis de los datos mediante ICA.....	122
<b>3.2.3.1</b>	Preprocesado.....	122
<b>3.2.3.2</b>	Aplicación de ICA a los datos.....	123
<b>3.2.3.3</b>	Análisis ICA de grupo mediante ICA.....	124
<b>3.2.3.4</b>	Análisis multigrupal ICA y selección de componentes.....	125
<b>3.2.3.5</b>	Presentación de las componentes de interés.....	126
<b>3.2.4</b>	Estudio de la dinámica de la Conectividad Funcional mediante medidas de sincronía neuronal de largo alcance por medio de las series temporales ICA.....	127
<b>3.2.4.1</b>	Introducción.....	128
<b>3.2.4.2</b>	Análisis con datos sintéticos.....	129
<b>3.2.4.3</b>	Metodología aplicada.....	131
<b>3.2.5</b>	Conectividad Efectiva. Modelos autorregresivos multivariantes.....	133
<b>3.2.5.1</b>	Análisis de los datos.....	133
<b>3.3</b>	Marco metodológico global propuesto en esta tesis.....	137

### IV- RESULTADOS

<b>4.1</b>	Conectividad Funcional. ICA.....	141
<b>4.1.1</b>	Componentes de interés seleccionadas en los dos grupos de estudio.....	141
<b>4.1.2</b>	Resultados en el grupo de controles.....	141
<b>4.1.2.1</b>	Sesión Neutra.....	141
<b>4.1.2.2</b>	Sesión Emocional.....	142
<b>4.1.3</b>	Resultados en el grupo de pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas crónicas.....	145
<b>4.1.3.1</b>	Sesión Neutra.....	145
<b>4.1.3.2</b>	Sesión Emocional.....	146
<b>4.1.4</b>	Vista renderizada e intersecciones de las componentes de interés.....	149
<b>4.2</b>	Estudio de la dinámica de la Conectividad Funcional mediante medidas de sincronía neuronal de largo alcance por medio de las series temporales ICA.....	150
<b>4.2.1</b>	Resultados basados en el coeficiente de correlación (R).....	150
<b>4.2.2</b>	Resultados basados en la función de correlación.....	152
<b>4.3</b>	Conectividad Efectiva. Análisis causal de los datos.....	161
<b>4.3.1</b>	Resultados grupo de controles.....	162
<b>4.3.2</b>	Resultados grupo de pacientes.....	164



## **V – DISCUSIÓN**

<b>5.1</b>	Introducción General.....	169
<b>5.2</b>	ICA espacial. Conectividad funcional y redes.....	170
<b>5.3</b>	ICA temporal. Sincronización.....	171
<b>5.4</b>	Conectividad efectiva. Causalidad.....	172
<b>5.5</b>	Discusión de los hallazgos clínicos.....	173
<b>5.6</b>	Limitaciones.....	177
<b>5.6.1</b>	Selección de la muestra.....	177
<b>5.6.2</b>	Evaluación clínica.....	177
<b>5.6.3</b>	Adquisición de las imágenes.....	177
<b>5.6.4</b>	Análisis de los datos.....	178
<b>5.7</b>	Implicaciones en la práctica clínica, metodológica y direcciones futuras.....	179

## **VI – CONCLUSIONES**

<b>6.1</b>	Conclusiones Generales de la tesis.....	183
------------	---	-----

## **VII - ANEXOS**

<b>7.1</b>	Publicaciones.....	187
<b>7.2</b>	Presentaciones.....	187
<b>7.3</b>	Participación en congresos.....	187
<b>7.4</b>	Actividades docentes.....	188

## **VIII - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

<b>8.1</b>	Referencias bibliográficas de la tesis.....	193
------------	---	-----



## RESUMEN

### **Síntesis**

Santiago Ramón y Cajal demostró que el sistema nervioso y el cerebro estaban formados por células, al igual que el resto de los tejidos vivos. Esas células fueron llamadas neuronas y las conexiones entre ellas, la sinapsis, son fundamentales para su funcionamiento y comunicación.

Todo lo que ocurre dentro del cerebro puede describirse como un entramado de corrientes eléctricas y reacciones bioquímicas entre neuronas. A partir del siglo XIX, la observación y estudio de síndromes o enfermedades debidas a lesiones cerebrales jugó un papel trascendental en el desarrollo de las neurociencias. Por primera vez fue posible establecer algunas correlaciones entre determinadas áreas del cerebro y determinadas funciones mentales superiores como el lenguaje o la memoria. Sin embargo, hace tiempo que se ha superado ese modelo localizacionista. Hoy se asume que las funciones cognitivas no están localizadas en un área cerebral específica, sino que se basan en el funcionamiento de complejos sistemas funcionales. Gracias a las técnicas de neuroimagen funcional, podemos relacionar una tarea concreta con un determinado patrón de activación cerebral, es decir, un conjunto de áreas coactivadas. Uno de los grandes retos de la neurociencia en la actualidad es consolidar el conocimiento de los patrones de actividad cerebral.

Por otro lado, muchas patologías tanto neurológicas como psiquiátricas, no obedecen a una lesión focal o a la alteración de una sola área cerebral. Diferentes trastornos, como la esquizofrenia o el autismo, se entienden en la actualidad como desordenes complejos de la conectividad neural.

El estudio de la conectividad neural “in vivo” es uno de los principales objetivos de las técnicas de neuroimagen. Un objetivo en un futuro próximo es que estas técnicas, que se centran en el estudio de la conectividad entre distintas áreas cerebrales, permitan mejorar de forma directa los diagnósticos y de forma indirecta los tratamientos de diversas patologías neurológicas y mentales.

Esta tesis describe, en primer lugar, las diferentes técnicas desarrolladas recientemente que se aplican a las imágenes de Resonancia Magnética para estudiar la conectividad cerebral. Para abordar el estudio de la conectividad se ha llevado a cabo mediante el desarrollo de un marco metodológico que engloba a un conjunto de técnicas que permiten caracterizar los posibles desordenes en la conectividad funcional. La validación de esta metodología se ha llevado a cabo analizando imágenes de pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas recurrentes como fenotipo principal. El desarrollo de esta tesis concluye presentando un conjunto de resultados que ayudan al clínico a entender los procesos mentales que llevan a la aparición de esta patología. Los resultados apuntan a un proceso anómalo de la conectividad neural en este tipo de pacientes, como ya se ha sugerido en la literatura. Los resultados de esta tesis apuntan a que algunas patologías tienen su origen en disfunciones de la conectividad funcional. Por último y como conclusión se propone este marco metodológico para la aplicación a cualquier desorden mental originado por problemas de conectividad más allá de los estudiados en este trabajo y esto abre un abanico de posibilidades para ser aplicado en el contexto genérico de neuroimagen funcional.

### **Objetivos**

El objetivo principal de esta tesis consiste en estudiar la conectividad cerebral, tanto en el grupo de pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas como en el grupo de controles.

### **Elementos de la metodología**

Para detectar redes de conectividad funcional en ambos grupos cuando son sometidos a un estímulo auditivo con contenido emocional, el elemento metodológico que se ha utilizado es el Análisis de Componentes Independientes (ICA). Posteriormente se ha corroborado que los patrones

de sincronización cortical son diferentes entre ambos grupos. Para comprobarlo se ha realizado un estudio detallado de la sincronización neuronal de largo alcance de las señales detectadas con ICA, mediante un análisis de correlaciones de las series temporales ICA. Por último, para poder conocer la influencia directa de una región del cerebro en la actividad fisiológica que se registra en otras regiones del mismo, se han utilizado técnicas de análisis de conectividad efectiva, más concretamente análisis con modelos autorregresivos multivariantes de series temporales.

### **Resultados logrados**

La técnica ICA ha permitido identificar las redes de conectividad funcional implicadas en la detección de un estímulo auditivo, tanto emocional como neutro.

Las relaciones causales entre las redes detectadas en ambos grupos son claramente diferentes. En el grupo de esquizofrénicos con alucinaciones se ha observado una mayor desorganización causal e interacción más caótica. Por otra parte la metodología desarrollada aporta una importante herramienta para el estudio detallado de la esquizofrenia y cualquier otra patología asociada a problemas de conectividad funcional.

## RESUM

### Sintesi

Santiago Ramón y Cajal va demostrar que el sistema nerviós i el cervell estaven formats per cèl·lules, igual que la resta dels teixits vius. Aquestes cèl·lules van ser anomenades neurones, i les connexions entre aquestes, la sinapsi, són fonamentals per al seu funcionament i comunicació. Tot el que passa dins del cervell es pot descriure com un entramat de corrents elèctrics i reaccions bioquímiques entre neurones. A partir del segle XIX, l'observació i l'estudi de síndromes o malalties degudes a lesions cerebrals va jugar un paper transcendental en el desenvolupament de les neurociències. Per primera volta va ser possible establir algunes correlacions entre determinades àrees del cervell i determinades funcions mentals superiors, com ara el llenguatge o la memòria. No obstant això, fa temps que s'ha superat aquest model localitzacionista. Avui s'assumeix que les funcions cognitives no estan localitzades en una àrea cerebral específica, sinó que es basen en el funcionament de sistemes funcionals complexos. Gràcies a les tècniques de neuroimatge funcional, podem relacionar una tasca concreta amb un determinat patró d'activació cerebral, és a dir, un conjunt d'àrees coactivades. Un dels grans reptes de la neurociència en l'actualitat és consolidar el coneixement dels patrons d'activitat cerebral.

D'altra banda, moltes patologies tant neurològiques com psiquiàtriques no obeeixen a una lesió focal o a l'alteració d'una sola àrea cerebral. Diversos trastorns, com ara l'esquizofrènia o l'autisme, s'entenen en l'actualitat com a desordres complexos de la connectivitat neural.

L'estudi de la connectivitat neural *in vivo* és un dels principals objectius de les tècniques de neuroimatge. Un objectiu en un futur pròxim és que aquestes tècniques, que se centren en l'estudi de la connectivitat entre diferents àrees cerebrals, permeten millorar de forma directa els diagnòstics i de forma indirecta els tractaments de diverses patologies neurològiques i mentals.

Aquesta tesi descriu, en primer lloc, les diferents tècniques desenvolupades recentment que s'apliquen a les imatges de ressonància magnètica per a estudiar la connectivitat cerebral. Per abordar l'estudi de la connectivitat, es proposa el desenvolupament d'un marc metodològic que engloba un conjunt de tècniques que permeten caracteritzar els possibles desordres en la connectivitat funcional. La validació d'aquesta metodologia s'ha dut a terme analitzant imatges de pacients esquizofrènics amb al·lucinacions auditives recurrents com a fenotip principal. El desenvolupament d'aquesta tesi conclou presentant un conjunt de resultats que ajuden el clínic a entendre els processos mentals que porten a l'aparició d'aquesta patologia. Els resultats apunten a un procés anòmal de la connectivitat neural en aquesta classe de pacients, com ja s'ha suggerit en la literatura. Els resultats d'aquesta tesi apunten que algunes patologies tenen l'origen en disfuncions de la connectivitat funcional. Es proposa aquest marc metodològic per a l'aplicació a qualsevol desordre mental originat per problemes de connectivitat més enllà dels estudiats en aquest treball, i això obri un ampli espectre de possibilitats per a ser aplicat en el context genèric de neuroimatge funcional.

### Objectius

L'objectiu principal de la tesi consisteix a estudiar la connectivitat cerebral tant en el grup de pacients esquizofrènics amb al·lucinacions auditives com en el grup de controls.

### Elements de la metodologia

Per a detectar xarxes de connectivitat funcional en els dos grups quan són sotmesos a un estímul auditiu amb contingut emocional, l'element metodològic que s'ha utilitzat és l'anàlisi de components independents (ICA). Posteriorment, s'ha corroborat que els patrons de sincronització cortical són diferents entre els dos grups. Per comprovar-ho s'ha realitzat un estudi detallat de la sincronització neuronal de llarg abast dels senyals detectats amb l'ICA. Per això s'ha dut a terme una anàlisi de

correlacions de les sèries temporals d'ICA. Finalment, per poder conèixer la influència directa d'una regió del cervell en l'activitat fisiològica que es registra en altres regions d'aquest, s'han utilitzat tècniques d'anàlisi de connectivitat efectiva, més concretament anàlisi amb models autoregressius multivariants de sèries temporals.

### **Resultats aconseguits**

La tècnica ICA ha permès identificar les xarxes de connectivitat funcional implicades en la detecció d'un estímul auditiu, tant emocional com neutre. Les relacions causals entre les xarxes detectades en el dos grups són clarament diferents. En el grup d'esquizofrènics amb al·lucinacions, s'ha observat una major desorganització causal i interacció més caòtica. Per una altra banda, la metodologia desenvolupada aporta una eina important per a l'estudi detallat de l'esquizofrènia i qualsevol altra patologia associada a problemes de connectivitat funcional.

## ABSTRACT

### **Synthesis**

Santiago Ramón y Cajal showed that the brain and nervous system consist of cells, like all other living tissues. These cells were called neurons and connections between them, the synapses, are essential to its operation and communication. Everything that happens inside the brain can be described as a network of biochemical reactions and electrical currents between neurons. Since the nineteenth century, the observation and study of diseases or syndromes caused by brain injuries played a major role in the development of neuroscience. For the first time it was possible to establish some correlations between certain areas of the brain and certain higher mental functions such as language or memory. However, this localized model has been exceeded time ago. Today it is assumed that cognitive functions are not located in a specific brain area, but based on the operation of complex functional systems. Thanks to the functional neuroimaging techniques, we can relate a specific task with a certain pattern of brain activation, ie, a set of coactivated areas. One of the greatest challenges in neuroscience today is to consolidate the knowledge of the patterns of brain activity. On the other hand, many neurologic and psychiatric disorders are not due to a focal lesion or alteration of a single brain area. Different disorders such as schizophrenia or autism are understood today as complex disorders of neural connectivity. The study of neural connectivity 'in vivo' is one of the main objectives of neuroimaging techniques. The main goal in the near future is that these techniques, which focus on the study of connectivity between different brain areas, can improve the diagnosis directly and indirectly, various neurological and mental treatments.

This thesis describes, first, the newly developed techniques that are applied to magnetic resonance imaging to study brain connectivity. In order to study the connectivity, this thesis proposes the development of a methodological framework that encompasses a set of techniques that allow characterization of possible disorders in the functional connectivity. The validation of this methodology has been conducted analyzing images of schizophrenic patients with recurrent auditory hallucinations as primary phenotype. The development of this thesis concludes with a set of results that help the clinician to understand the mental processes that lead to the appearance of this pathology.

The results point to an anomalous process of neural connectivity in these patients, as already suggested in the literature. The results of this thesis suggest that some diseases are caused by disfunctions of functional connectivity. This methodological framework is proposed for application to any mental disorder caused by connectivity problems beyond those studied in this work and this opens up many possibilities for application in the broad context of functional neuroimaging.

### **Objectives**

The main objective of this thesis is to study brain connectivity in both the group of schizophrenic patients with auditory hallucinations and in the control group.

### **Elements of the methodology**

In order to detect functional connectivity networks in both groups when subjected to auditory stimuli with emotional content, the element of methodology that was used is the Independent Component Analysis (ICA). Subsequently it has been confirmed that cortical synchronization patterns are different between groups. In order to prove this, a detailed study of long-range neuronal synchronization of the signals detected with ICA has been performed. To achieve this goal, a correlation analysis of ICA time series was carried out. Finally, in order to know the direct influence of one brain region in physiological activity that is recorded in other regions, techniques of effective connectivity analysis have been employed, in particular multivariate autoregressive modeling analysis of time series.

**Achieved results**

The ICA technique has enabled us to identify functional connectivity networks involved in the detection of auditory stimuli, both emotional and neutral. The causal relationships between the networks detected in both groups are clearly different. In the group of schizophrenics with hallucinations a greater causal disorganization was observed and interactions were more chaotic. Moreover, the methodology provides an important tool for the detailed study of schizophrenia and other diseases associated with functional connectivity problems.



## I - INTRODUCCIÓN



## 1.1 MOTIVACIÓN

En los últimos años el fenómeno de la conectividad cerebral se ha reconocido como el mayor determinante de la función cerebral. Es por ello que la conectividad, vista en sus tres vertientes: estructural, funcional y efectiva, es el área de interés de la línea de investigación y el desarrollo de esta tesis. Las metodologías para detectar y cuantificar estos tipos de conectividad y su relación con la función cerebral son el foco de los últimos estudios, tanto en esquizofrenia como en otras psicopatologías. El objetivo es poder combinar distintas técnicas matemáticas de carácter exploratorio, interpretarlas e integrarlas con el conocimiento biológico, médico y físico y poder obtener así modelos útiles que expliquen y predigan tanto datos como comportamiento. Entre ellas la Resonancia Magnética Funcional (RMf) y la posterior aplicación del Análisis de Componentes Independientes (ICA) como técnica para la obtención de Redes de conectividad funcional cerebral, están aportando luz y entendimiento a muchos procesos biológicos que pueden explicar algunas de las psicopatologías que más preocupan a la sociedad actual.

## 1.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO

La línea argumental de esta tesis se ha basado en dos hipótesis:

- *Hipótesis principal:* Las técnicas de ICA aplicadas a imágenes de RMf permiten comprobar que los pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas en un estudio de grupo, mostrarán diferencias frente al grupo control en las redes funcionales neuronales responsables del procesamiento emocional.
- *Hipótesis Secundaria:* Las técnicas de ICA combinadas con análisis de series temporales aplicadas a imágenes de RMf, permiten comprobar que los pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas mostrarán diferencias con respecto a los sujetos control en los circuitos asociados a los procesos emocionales, denotando direccionalidad.

## 1.3 OBJETIVOS Y APORTACIONES

### o Objetivos

Para corroborar estas hipótesis el **objetivo principal** de esta tesis consiste en **estudiar la conectividad cerebral** tanto en el grupo de pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas como en el grupo de controles.

Este objetivo se subdivide en varios.

El primer objetivo es detectar redes de conectividad funcional en ambos grupos cuando son sometidos a un estímulo auditivo con contenido emocional. Para desarrollar este primer objetivo, se va a utilizar el Análisis de Componentes Independientes (ICA).

El segundo objetivo es corroborar que los patrones de sincronización cortical son diferentes entre ambos grupos. Para comprobarlo se realizará un estudio detallado de la sincronización neuronal de largo alcance de las señales detectadas con ICA. Para desarrollar este segundo objetivo, se va a utilizar un análisis de correlaciones de las series temporales ICA.

El tercer objetivo es conocer la influencia directa de una región del cerebro en la actividad fisiológica que se registra en otras regiones del mismo. Para desarrollar este tercer objetivo, se van a utilizar técnicas de análisis de conectividad efectiva, más concretamente análisis con modelos autorregresivos multivariantes de series temporales.

Por último se pretende establecer una metodología para detectar redes cerebrales asociadas a un estímulo de tal manera que permitan caracterizar tanto la conectividad funcional como efectiva.

### o **Aportaciones**

- Esta tesis aporta un marco metodológico para estudiar la conectividad neural en pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas. Otra aportación derivada, es la posible aplicación de este marco a otras patologías asociadas a problemáticas de tipo conexional y otros desórdenes psiquiátricos.
- De esta tesis se han realizado diferentes aportaciones a congresos tanto nacionales como internacionales. Cabe destacar, aunque se encuentran enumerados con mayor detalle en el apartado de anexos, el congreso Human Brain Mapping del 2010, European Society for Magnetic Resonance in Medicine (ESMRMB) del 2009 y 2010 y el congreso internacional “The bienal International research society of schizophrenia” del 2009 y 2010.
- Se han realizado contribuciones en publicaciones relacionadas con la temática de esta tesis, tanto nacional (revista *Radiología*) como internacional (revista *Schizophrenia research*). Estas publicaciones se encuentran detalladas en el capítulo de anexos.
- El conocimiento adquirido para la realización de esta tesis en la aplicación de la técnica ICA dentro del contexto de las neurociencias ha confluído en la realización de actividades docentes relacionadas con la temática de la tesis, concretamente como docente en el I y II curso nacional de SPM (Statistical Parametric Mapping) celebrado en el Hospital Clínic de Barcelona, curso 2009 y 2010.
- La continuación del trabajo iniciado en esta tesis ha llevado a la concesión de un programa de investigación FIS en el 2010, solicitado a través del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Mentales (CIBERSAM), que permite dar continuidad a las investigaciones en este campo.

## **1.4 ORGANIZACIÓN DE LA TESIS**

Esta tesis presenta el trabajo basado en un estudio de neuroimagen funcional de conectividad cerebral que implica a la emoción como principal conductor de un desarrollo anómalo (estructuro-funcional), como es la esquizofrenia entre otros desordenes psiquiátricos. Para introducir el estado del arte se ha realizado un estudio detallado de las bases teóricas y de conocimiento relativas a los mecanismos desarrollados para examinar la transferencia de información dentro de un contexto de coherencia funcional. Esta parte queda reflejada en el Capítulo II, titulado “Bases teóricas y de conocimiento”, en la que se examina la esquizofrenia como punto de partida y se describen con detalle los resultados de un metaanálisis de la neuroimagen de la emoción. Posteriormente se definen conceptos genéricos de RMf, para terminar tomando una perspectiva general sobre todos los métodos actuales que estudian la conectividad anatómica, funcional y efectiva. Este capítulo termina con una descripción más detallada (marco teórico) de los métodos utilizados para corroborar las hipótesis que se plantean en esta tesis.

En el Capítulo III se describen de manera detallada, tanto los datos utilizados, como el marco metodológico aplicado. En el Capítulo IV se presentan los resultados, mientras que los aspectos relacionados con los resultados obtenidos se presentan en el capítulo V, en donde se realiza una discusión de los mismos. Finalmente en el Capítulo VI se presentan las conclusiones, que proporcionan

un extracto de la contribución y perspectiva de futuro para el presente trabajo, concluyendo con las referencias bibliográficas en el Capítulo VII y varios anexos.

Esta tesis se ha llevado a cabo bajo la supervisión de la Dra. Montserrat Robles Viejo, el Dr. Luis Martí Bonmatí y el Dr. José Molina Mateo. El trabajo se ha llevado a cabo principalmente en la Universidad Politécnica de Valencia (UPV) grupo de Informática Biomédica (IBIME) donde cabe resaltar el apoyo del Dr. Juan Miguel García Gómez (línea de minería de datos) y el Dr. José Vicente Manjón (línea de imagen Médica). Parte del trabajo se ha llevado a cabo en el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Mentales (CIBERSAM) con la colaboración en la parte psiquiátrica y clínica de la Dra. María José Escartí Fabra y el Dr. Julio Sanjuán a los que agradezco especialmente su contribución en los capítulos II y V.

Además es preciso mencionar que el trabajo de esta tesis se ha realizado con un conjunto de imágenes de RMf que forman parte de un estudio más amplio de esquizofrenia mediante neuroimagen, genética y clínica dirigido por el Dr. Julio Sanjuán del Hospital Clínico Universitario de Valencia.



## **II - BASES TEÓRICAS Y DE CONOCIMIENTO**





## **2.1 LA ESQUIZOFRENIA**

El concepto de esquizofrenia es relativamente reciente dentro de la historia de la medicina. E. Kraepelin, E. Bleuler y K. Schneider, supusieron tres hitos fundamentales en la conceptualización de lo que hoy consideramos esquizofrenia. Emil Kraepelin, a finales del siglo XIX, fue el primero en diferenciar la “demencia precoz” de la actual psicosis maníaco depresiva por el curso de la enfermedad. En 1911, E. Bleuler introdujo por primera vez el término de esquizofrenia en el lenguaje médico. La palabra esquizofrenia proviene del griego *skizeb* (escindir, dividir) y *phrenos* (intelecto, mente). Para Bleuler el núcleo de la esquizofrenia era la fragmentación o disociación de la mente, lo cual afecta al pensamiento y la emoción. K. Schneider (1950) dio más relevancia a los síntomas positivos (alucinaciones y delirios). Este autor diferenció los síntomas de primer rango (trastornos sensorio-perceptivos y de pensamiento) y los síntomas de segundo rango (alteraciones emocionales, perplejidad, etc.).

Actualmente, la Organización Mundial de la salud (OMS) define la esquizofrenia como una enfermedad mental, o grupo de enfermedades mentales, de causas todavía desconocidas, caracterizada por trastornos del pensamiento, de la percepción, de la afectividad y del comportamiento social (WHO, 1998).

Hoy por hoy se considera que la esquizofrenia es una enfermedad de origen multifactorial en la que están involucrados factores genéticos y factores ambientales que constituirían elementos de vulnerabilidad. La ausencia de un marcador biológico y de pruebas citogenéticas o neurofisiológicas hace que el diagnóstico de esta enfermedad se base en el examen del estado mental, normalmente a través de la entrevista clínica, y en la observación del comportamiento de los pacientes (WHO, 1998). Además, el hecho de que no exista una sintomatología clínica exclusiva de la esquizofrenia y de que determinados síntomas estén compartidos por diferentes trastornos psicóticos, hace que su diagnóstico, no sea una tarea fácil en la que, en ocasiones, los límites entre las diferentes patologías no estén bien definidos. Por esta razón, tanto la OMS como la Sociedad Americana de Psiquiatría (APA) han establecido criterios diagnósticos que se recogen en los manuales como el DSM- IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition) y el ICD-10 (International Statistical Classification of diseases and related Health Problems, 10th edition) que son los más utilizados en la clínica. Los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR, son:

- Síntomas peculiares (positivos o negativos) durante el periodo de un mes.
- Pérdida de funciones durante más de 6 meses.
- Disfunción social y laboral.
- No es debido a trastornos del humor ni a causas orgánicas.
- En el caso de un trastorno general del desarrollo previo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo es pertinente si hay alucinaciones prominentes.

La correcta identificación del diagnóstico tiene fuertes implicaciones en la investigación, dado que repercute en su validez y replicabilidad.

## **2.2. LAS ALUCINACIONES: SÍNTOMA CLAVE DE LAS PSICOSIS**

Las alucinaciones, sobretudo las auditivas, constituyen uno de los síntomas clave dentro del diagnóstico de la esquizofrenia. Sin embargo, pese a su indudable valor diagnóstico, no siempre indican la presencia de un trastorno mental o, dicho en otros términos, su aparición no está reservada en exclusiva a personas con trastornos mentales. Algunas personas mentalmente sanas pueden experimentarlas en ciertas situaciones, y pueden ser provocadas bajo condiciones estimulares especiales. A pesar de los numerosos estudios que han profundizado en este fenómeno psicopatológico, quedan aún muchos

interrogantes por esclarecerse sobre el origen, la naturaleza y la respuesta al tratamiento. El interés de su estudio minucioso reside en la posibilidad de que esto permita establecer fenotipos con correlatos fisiológicos bien definidos.

Los análisis factoriales o análisis de grupo realizados en las distintas escalas de las alucinaciones sugieren que el factor emocional es el primero que permite diferenciar a los pacientes con alucinaciones crónicas (González y cols., 2006). En general, los investigadores que han estudiado el aspecto emocional de las alucinaciones han observado que en la fase aguda los pacientes muestran perplejidad y miedo hacia éstas, pero que en la fase de cronicidad la mayoría consiguen tolerarlas, e incluso algunos de ellos manifiestan curiosidad y las perciben como agradables (Sanjuán y cols., 2004; González y cols., 2006). Estos cambios coinciden con la respuesta a la medicación antipsicótica. Según estas investigaciones, los antipsicóticos actúan modificando las características físicas y emocionales de la alucinación. En la mayoría de los pacientes, éstas no desaparecerán con el tratamiento (Miller, 1996).

Algunos autores han sugerido que la acción antipsicótica servirá para soportarlas mejor, disminuyendo su repercusión emocional, pero sin hacerlas desaparecer del todo (Kapur, 2003). En un estudio reciente Reske y cols. (2007) observaron mejorías en la activación de las áreas responsables de la respuesta emocional en primeros episodios esquizofrénicos tras 6 meses de tratamiento antipsicótico.

La Asociación Americana de Psiquiatría (APA) define la alucinación como “*una falsa percepción sensorial que tiene un total sentido de realidad a pesar de la ausencia de un estímulo externo*”. La alucinación ha sido definida de diferentes maneras, a destacar entre las existentes, la reciente y completa definición de David A.S. (2004):

*“Una experiencia sensorial que ocurre en ausencia de la correspondiente estimulación externa del órgano sensorial relevante, que tiene un significado suficiente de realidad como parecerse a una percepción verdadera, sobre la que el sujeto siente que carece de control voluntario directo y ocurre en estado de consciencia”.*

Esta definición es una revisión y extensión de una propuesta de Slade y Bentall (1988) que desde una perspectiva cognitiva la definieron como:

- a) cualquier experiencia similar a la percepción que ocurre en ausencia de un estímulo apropiado,
- b) tiene toda la fuerza e impacto de la correspondiente percepción real y
- c) no es susceptible de ser dirigida ni controlada voluntariamente por quien la experimenta.

El autor matiza el primer criterio, ya que no tiene por qué existir ausencia total de estímulos del órgano sensorial (por ejemplo, el paciente puede oír voces mientras escucha la televisión). Especifica también el segundo, debido a que si la experiencia es sobrenatural como la voz de un poder sobrehumano, ¿con qué comparamos esta experiencia para decidir si es real si no tenemos un equivalente real? Por último, respecto a la falta de control sobre las mismas, parece un criterio demasiado exigente según la definición de Slade y Bentall, porque algunos pacientes alucinadores, mediante distintas estrategias de afrontamiento, son capaces de controlar estos síntomas y otros que capaces de inducirlos mediante pensamientos o acciones.

El autor también matiza el hecho de que se produzcan en estado de consciencia, excluyendo los sueños muy vívidos que podrían ser considerados como alucinaciones, concepto defendido previamente por otros autores (Aleman y de Hann, 1998).

Desde otro punto de vista, existen desde hace años estudios epidemiológicos en psicosis (Posey y Losch, 1983; Barret y Etheridge, 1992) que entienden la alucinación como un fenómeno dimensional que puede aparecer en individuos normales. Debido a esta necesidad de diferenciar las

alucinaciones en individuos sin enfermedad de las patológicas, Liester (1998) propone la siguiente matización: “*se considera que la alucinación está relacionada etiológicamente con un trastorno mental o físico y que no es experimentada o aceptada de forma habitual por otros miembros del grupo cultural*”.

### **2.2.1 LAS ALUCINACIONES AUDITIVAS**

Las alucinaciones auditivas son las alucinaciones más frecuentes en sujetos con trastornos psicóticos y las que serán objeto de este estudio. Pueden variar en la forma y en el contenido. Adquieren normalmente dos formas: no verbales y/o verbales. Las no verbales han sido denominadas *acoasmas* y pueden ser sonidos primitivos (como ruidos, sonidos poco estructurados, campanas, motores, golpes, crujidos o truenos) u otro tipo de sonidos como cantos, lloros, risas o suspiros (Nayani y Davids, 1996; Watkins, 1998). Wernicke en 1900 denominó a las verbales, fonemas (Hamilton, 1986) y en las psicosis esquizofrénicas suelen presentar un tono amenazante o imperativo. Por ejemplo, el paciente puede percibir voces que hacen comentarios a una tercera persona sobre los actos del enfermo.

Otros tipos de psicosis también pueden presentar alucinaciones. Las psicosis afectivas graves de tipo depresivo pueden acompañarse de alucinaciones verbales que suelen tener contenido imperativo o culpable (en especial, las alucinaciones en segunda persona) para el sujeto que las experimenta, siendo congruentes con el estado de ánimo hipotímico del paciente. Por el contrario, los episodios maníacos se pueden acompañar de alucinaciones verbales de contenido agradable o de grandiosidad, congruentes con el estado expansivo del paciente.

Es importante resaltar que el contenido de las alucinaciones puede influir directamente en el comportamiento del paciente y provocar conductas bizarras, destructivas o suicidas. Pese a que en la mayoría de ocasiones las alucinaciones provocan malestar y angustia (Johns y cols., 2002), algunas veces resultan tranquilizadoras y no molestan al paciente (Close y Garety, 1998; Copolov y cols., 2004; Johns y cols., 2002; Sanjuán y cols., 2004).

Según la localización, las voces pueden oírse dentro o fuera de la cabeza (Nayani y David, 1996) y los pacientes también pueden precisar desde donde perciben la fuente (arriba, abajo, enfrente). En algunos casos no hay una fuente específica y el paciente puede decir que llega desde el cielo o desde una parte distante del universo (Watkins, 1998). Otros pacientes localizan las voces dentro de su cabeza, algunos las describen como su propio pensamiento y otros refieren que las oyen desde sus orejas. No existe evidencia de que la localización de las alucinaciones tenga una relación con factores demográficos, clínicos, estructurales o de otro tipo (Copolov y cols., 2004). Existen otras características relevantes, como que puedan escucharse con nitidez o vagamente, el ser pobres en detalles, prolijas, o que lleguen a convertirse en un auténtico discurso.

El estudio de las características fenomenológicas de las alucinaciones puede proporcionar información importante sobre el paciente, mejorar la relación médico-paciente, ayudar a individualizar el tratamiento y aportar información sobre los cambios en la evolución del estado mental y emocional del paciente.

## **2.3 CONECTIVIDAD CEREBRAL EN LA ESQUIZOFRENIA**

La hipótesis de que la causa de la esquizofrenia no está producida por una lesión local sino por alteraciones en la conectividad en diferentes áreas del cerebro ha influido a la investigación centrada en la etiopatogenia de enfermedad. Esta idea fue propuesta inicialmente por Wernicke (1906), que postuló que la psicosis se deriva de una alteración anatómica de los haces de fibras de asociación, y reformulado posteriormente en términos psicopatológicos por Bleuler (1911), que acuñó el término esquizofrenia para referirse a la “división” de diferentes dominios mentales. Desde la introducción

de las técnicas de neuroimagen como una herramienta de investigación en psiquiatría, esta hipótesis ha vuelto a emerger y la evidencia ha sugerido que los individuos con esquizofrenia podrían tener alterada la conectividad cerebral. Estudios neurofisiológicos y de neuroimagen recientes muestran la existencia de actividad cerebral anormal distribuida en diferentes regiones cerebrales y también se han observado alteraciones en la conectividad funcional (Volkow y cols., 1988; Hoffman y cols., 1991; Weinberger y cols., 1992; Friston y Frith, 1995). Se ha especulado con diferentes desconexiones entre diferentes regiones, incluyendo el sistema frontal (Frith, 1992), frontotemporal (Friston and Frith, 1995; Liddle, 2001), fronto-hipocampal (Gray y cols., 1991; Weinberger y Lipska, 1995), fronto-temporal-estriatal (Robbins, 1990) y fronto-estriatocerebelar (Andreasen, 1999). Volkow y cols., (1988) fueron los primeros en sugerir la existencia de diferencias en las redes funcionales en pacientes con esquizofrenia, tanto en reposo como durante las tareas. Friston y Frith (1995) propusieron que una característica central de la enfermedad puede ser la alteración de la conectividad entre regiones específicas del cerebro. La aparición de tecnologías más sofisticadas de imágenes cerebrales, las técnicas de genética y la elaboración de hipótesis más concretas han reforzado la idea de que la esquizofrenia puede ser una alteración de la conectividad y coloca este tema en la vanguardia de la investigación de la esquizofrenia. En un intento de explicar estas observaciones, la hipótesis de la desconexión (Friston y Frith 1995) sugirió que la patología de la esquizofrenia es una alteración del control de la plasticidad sináptica que se manifiesta como anomalías en la integración funcional de los sistemas neuronales, es decir, desconexión. Esta hipótesis propone que la esquizofrenia surge de la integración disfuncional de una red distribuida por diferentes regiones del cerebro o de un síndrome de mala conexión de los circuitos neuronales que conducen a un deterioro en la adecuada coordinación de los procesos mentales, a veces descrito como “dismetría cognitiva” (Andreasen y cols., 1999).

El concepto de “dismetría cognitiva” sugiere que los pacientes que sufren esquizofrenia tienen un síndrome de mala conexión que lleva a que hagan asociaciones anormales entre las representaciones mentales y carecen de la capacidad de distinguir entre el “yo” y “no yo” o lo relevante y lo trivial. Los múltiples estímulos que bombardean nuestra conciencia no pueden ser normalmente suprimidos, y lo relevante no puede distinguirse de lo no relevante. Por lo tanto, las representaciones internas pueden ser atribuidas al mundo exterior, originando las alucinaciones. Las percepciones u otras informaciones pueden ser mal analizadas haciendo conexiones erróneas que conducen a interpretaciones delirantes. La monitorización del lenguaje o de los pensamientos se ve afectada, ocasionando la desorganización del pensamiento y del habla. Al no monitorizarse de forma adecuada la conducta, aparece la inadecuación social, con excesiva agresividad o timidez u otras alteraciones del comportamiento. Esta incapacidad puede llevar también a la inmovilidad catatónica o a un fracaso para inhibir el movimiento que se expresa como excitación catatónica. Las dificultades en la inhibición o en la priorización pueden también conducir a los distintos síntomas negativos, tales como abulia o anhedonia.

Andreasen (1999) propone que existe un circuito específico alterado: el circuito “córtico-cerebeloso-talámico-cortical” (CCTCC). Se sugiere que una interrupción de este circuito lleva a un deterioro en la **sincronía** o la buena coordinación de los procesos mentales. Cuando **se altera la sincronía** el paciente sufre de una dismetría cognitiva y el deterioro en este proceso cognitivo básico define el fenotipo de la esquizofrenia y produce su diversidad de síntomas.

Según otros autores (Stephan y cols., 2006) esta desconexión podría manifestarse:

- i) **anatómicamente**, a través de cambios de las fibras de asociación a nivel celular, y/o
- ii) **funcionalmente**, a través de alteraciones en el control de la plasticidad sináptica a nivel de las sinapsis.

## **2.4. HALLAZGOS EN NEUROIMAGEN EN ESQUIZOFRENIA**

A continuación se resumen los principales hallazgos en los estudios de neuroimagen estructural y funcional de segregación e integración en pacientes con esquizofrenia, haciendo una mención especial a los hallazgos en los pacientes con esquizofrenia con alucinaciones.

### **2.4.1. ESTUDIOS ESTRUCTURALES**

#### **Estudios de segregación estructural**

Respecto a los hallazgos en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y morfometría (VBM), es interesante resaltar los resultados de tres artículos muy recientes con una muestra importante. En un metaanálisis reciente, Glahn y cols. (2008) incluyeron 31 artículos sobre VBM a partir de los que se obtuvo una muestra final de sujetos que constaba de 1.262 controles y 1.195 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. En este metaanálisis se encontró una disminución de sustancia gris en la ínsula, en el córtex cingulado, en la circunvolución parahipocampal izquierda, en la circunvolución temporal media izquierda, en la circunvolución postcentral y en el tálamo. Se mostró también un aumento de sustancia gris en los ganglios de la base. En otro metaanálisis Ellison-Wright y cols. (2008) observaron una densidad de materia gris anormal en los ganglios de la base y una disminución del frontal, cingulado, temporal, cortex insular y tálamo. En otro estudio colaborativo multicéntrico, Segall y cols. (2009) combinaron los resultados con VBM de dos estudios multicéntricos en Estados Unidos (The Functional Biomedical Informatics Research Network and the Mind Clinical Imaging Consortium). En la muestra final se incluyeron 266 controles y 237 pacientes del espectro psicótico. En este estudio encontró pérdida de sustancia gris en el lóbulo temporal (región hipocampo–amígdalar bilateral), en el córtex cingulado anterior y en las regiones frontales.

En concreto, en pacientes con esquizofrenia y alucinaciones auditivas en general, los estudios muestran una reducción de sustancia gris en la Circunvolución Temporal Superior (CTS) izquierda, concretamente en el córtex auditivo primario. Esto es consistente con estudios que relacionan el área cerebral con el área responsable de la modalidad sensorial de la alucinación (Braun y cols., 2003). También se han observado reducciones de volumen de sustancia gris en regiones no sensoriales. La reducción en las áreas prefrontales y cerebelares puede estar relacionada con fallos en la monitorización, la atención y la voluntad del habla interna.

#### **Estudios de integración estructural**

En el esquema que sigue se resumen los principales hallazgos publicados en conectividad estructural. Hay menos evidencia de que las conexiones anatómicas estén comprometidas en la esquizofrenia (Harrison 1999). Esto puede deberse a la falta de sensibilidad de los estudios post-mortem para el estudio de la conectividad anatómica en el cerebro humano (Konrad y Winterer, 2008). Sin embargo, los estudios de DTI han mostrado resultados negativos o con amplia variabilidad de hallazgos. Recientemente se ha realizado un metaanálisis (Ellison-Wright y Bullmore, 2009) en el que sólo se incluyeron los estudios que miden la anisotropía fraccional (sus siglas en inglés, FA) y que comparan entre sujetos esquizofrénicos y grupo control. Se incluyeron finalmente 407 pacientes esquizofrénicos y 383 sujetos control en los que se encontró una disminución de la anisotropía en el *lóbulo frontal* izquierdo en las fibras que interconectan el lóbulo frontal, el tálamo y el giro cingulado y el *temporal*, los tractos de sustancia blanca que interconectan el lóbulo frontal, la ínsula, hipocampo y amígdala y los lóbulos temporal y occipital.

Los diferentes estudios se incluyen en el siguiente esquema en función de los hallazgos experimentales y autores, modificado de Stephan y cols. (2006) *Biological Psychiatry* y de Ellison-Wright y Bullmore (2009) *Schizophrenia Research*.

- o **Localización de las neuronas alterada, implica alteraciones en la migración neuronal y la formación de conexiones.** *Existen anomalías, pero hay diferencias en los hallazgos.*

Akbarian y cols. (1996)	Eastwood and Harrison (2003)
-------------------------	------------------------------

- o **Citoarquitectura anormal del córtex entorrinal, implica formación alterada de microcircuitos.** *Existen anomalías, pero hay diferencias en los hallazgos*

Jakob and Beckmann, (1986)	Arnold y cols. (1991)
----------------------------	-----------------------

- o **Anomalías en sustancia blanca observada por difusión (DTI).** *Inconsistencia, muchos no encuentran diferencias. Centrándose en los que miden la FA y comparan entre sujetos esquizofrénicos y grupo control, se encuentra una disminución de la anisotropía en el lóbulo frontal izquierdo y el temporal (Ellison-Wright y Bullmore, 2009).*

Buchsbaum y cols., (1998)	Lim y cols., (1999)	Foong y cols (2000)
Agartz y cols (2001)	Steel y cols. (2001)	Foong y cols. (2002)
Hoptman y cols (2002)	Kubicki y cols (2002)	Minami y cols (2003)
Sun y cols. (2003)	Ardekani y cols. (2003)	Burns y cols. (2003)
Wolkin y cols. (2003)	Wang y cols (2003)	Begre y cols. (2003)
Wang y cols. (2004)	Kumra y cols. (2004)	Kalus y cols (2004)
Hubl y cols. (2004)	Hulshoff Pol y cols. (2004)	Jones y cols. (2005)
Kubiki y cols. (2005)	Kalus y cols. (2005)	Price y cols. (2005)
Szeszko y cols. (2005)	Hao y cols. (2006)	Buchsbaum y cols (2006b)
Karuoku y cols. (2006)	Ashtari y cols. (2007)	Mori y cols. (2007)
Schlösser y cols. (2007)	Seok y cols. (2007)	Serene y cols. (2007)
Shergill y cols. (2007)	Cheung y cols. (2008)	Kyriakopoulos y cols. (2008)

- o **Cambios en la morfometría del cuerpo caloso.** *Resultados inconsistentes.*

Woodruff y cols., 1995 (meta-análisis)	Woodruff y cols., 1997	Highley y cols., 1999
--	------------------------	-----------------------

En concreto, en los pacientes alucinadores la integración de las diferentes áreas en pacientes con y sin alucinaciones también ha sido estudiada. Hubl y cols. (2004) investigaron la integridad de los tractos en pacientes con y sin alucinaciones. La técnica de *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) informa sobre la direccionalidad de la difusión del agua (anisotropía), que está restringida por estructuras como las fibras de la sustancia blanca.

La reducción de la anisotropía implica la pérdida de sustancia blanca. Los pacientes con alucinaciones muestran un aumento de los valores de anisotropía en la sección temporoparietal del fascículo arcuato. Este tracto es el responsable de la conexión de las áreas de producción con las áreas de percepción del lenguaje. Los autores especulan que, durante el habla interna, un aumento de la conectividad de estas áreas puede provocar una disfunción y asociar el estímulo generado internamente con un estímulo generado desde una fuente externa. Shergill y cols. (2007) estudiaron con DTI la integridad del fascículo mayor, que conecta los córtex fronto-parieto-temporal. Todos los pacientes mostraron reducción de la anisotropía en el fascículo longitudinal bilateral y el cuerpo caloso. Los pacientes alucinadores mostraron aumento de la anisotropía en el fascículo longitudinal superior y en el cíngulo anterior.

## **2.4.2. ESTUDIOS FUNCIONALES**

### **Estudios de segregación funcional**

En los estudios con resonancia magnética funcional se pueden distinguir dos tipos de estudio en los pacientes con esquizofrenia y alucinaciones auditivas. Un tipo de estudios son los que registran la actividad cerebral durante la experiencia alucinatoria. Se llaman **“estudios de actividad”**.

La conclusión principal de estos estudios es que se observa activación en áreas relacionadas con el lenguaje o con la corteza auditiva primaria durante las alucinaciones auditivas. Esto implica al lóbulo temporal, y más específicamente a la circunvolución temporal superior o media. Otros estudios (Silbersweig y cols., 1995; Dierks y cols., 1999; Shergill y cols., 2000) encuentran también una activación de estructuras límbicas y paralímbicas (amígdala, hipocampo/parahipocampo) durante la experiencia alucinatoria. Estos hallazgos pueden sugerir la existencia de una alteración emocional en respuesta a las alucinaciones que se refleja en la actividad neural observada en el sistema límbico durante las alucinaciones auditivas.

El otro tipo de estudios son los que comparan sujetos con y sin alucinaciones a los que se aplica una tarea cognitiva para valorar un procesamiento cognitivo que se presupone relacionado con la predisposición a alucinar. Se denominan **“estudios cognitivos”**.

En general, los estudios muestran una activación en las cortezas sensoriales aunque la lateralidad de esas activaciones varía considerablemente. Los estudios que usan paradigmas de interferencia muestran que las alucinaciones y el procesamiento del estímulo auditivo externo compiten en redes neurofisiológicas comunes en la circunvolución temporal superior. Otros estudios han examinado la monitorización del habla interna y los correlatos de la falsa atribución de la fuente en pacientes sanos y alucinadores. Los pacientes con alucinaciones muestran una atenuación de la activación en el cíngulo, premotor, temporal y regiones subcorticales durante la monitorización del habla interna. La incorrecta atribución del habla interna puede estar asociada con alteraciones en el cortex temporal y en el cíngulo anterior.

Hay pocos estudios que utilicen un paradigma emocional auditivo. Dos estudios muestran un aumento de activación en áreas límbicas y prefrontales relacionadas con el procesamiento de las emociones (Bentaleb y cols., 2006; Sanjuán y cols., 2007) y uno encuentra una disminución de la actividad en la amígdala e hipocampo cuando escuchan sonidos de llanto (Kang y cols., 2009). La diferencia puede estar en que utilicen una tarea activa o pasiva. En los estudios en los que se ha utilizado una tarea activa se observa una hipoactivación y, en cambio, en los que la tarea es pasiva (la escucha de las palabras sin realizar una respuesta activa) se observa una hiperactivación.

Una de las hipótesis sobre la etiología de la esquizofrenia se basa en que la lateralización del lenguaje está asociada a la enfermedad. Crow (1998) argumentó que los síntomas de la esquizofrenia son debidos a una falta de lateralización del lenguaje en uno de los hemisferios. Esta disrupción provoca que el paciente no pueda distinguir sus pensamientos del habla externa. Un importante número de estudios han demostrado una reducción de la lateralidad en el lenguaje en pacientes esquizofrénicos (Sommer y cols., 2001). Sin embargo, la mayoría de los estudios sobre alucinaciones muestran una predominancia del hemisferio izquierdo, dato que no apoya la hipótesis del fallo en la lateralización y las alucinaciones (Sommer y cols., 2002). Shapleske y cols. (2001) muestran asimetría en el planum temporal y la cisura de Silvio, pero no encuentran diferencias entre alucinadores, no alucinadores y controles. Sólo se encontró una modesta asociación entre la asimetría izquierda de la cisura de Silvio y el grupo con alucinaciones.

En un estudio funcional del lenguaje, Sommer y cols. (2001) mostraron una correlación entre las alucinaciones y la disminución de la lateralización del lenguaje. En otro estudio reciente, Weiss y cols. (2006) también encontraron una asimetría alterada en pacientes con alucinaciones. En el estudio aplicaron una tarea de fluencia verbal a pacientes no medicados. Los pacientes con esquizofrenia mostraron una disminución de la lateralización en el córtex frontal. Además, la disminución de la lateralización fue correlacionada con la severidad de las alucinaciones. Stephane y cols. (2006) en un estudio de PET aplicaron una tarea de lectura sencilla a 18 pacientes con esquizofrenia y 12 voluntarios sanos. El subgrupo con alucinaciones mostró una alteración de la lateralidad en el área suplementaria motora comparada con controles. Los autores concluyeron que la alteración de la lateralidad en esta área puede provocar un fallo en la atribución de la generación del habla. Plaze y cols. (2008) encontraron una asociación inversa entre la severidad de las alucinaciones y la activación del lóbulo temporal izquierdo durante el procesamiento de un estímulo auditivo (frases).

En resumen, se puede decir que, aunque hay evidencia de que existe una alteración en la asimetría, estos resultados no son concluyentes. Cuatro estudios aportan evidencia sobre la existencia de una disrupción en la conectividad entre el cortex temporal, prefrontal y cingulado anterior.

**Estudios de conectividad funcional (integración)**

El siguiente esquema resume los hallazgos obtenidos en relación a la posible alteración en la conectividad funcional en pacientes con esquizofrenia, modificado de Stephan y cols. (2006). Se observa una amplia evidencia de que existe una desconexión entre las áreas cerebrales.

- o **Alteraciones en la conectividad funcional entre las regiones frontales y temporales en estudios PET y fMRI.** Replicado.

Friston y Frith. (1995)	Friston y cols. (1996)
Lawrie y cols. (2002)	Meyer-Lindenberg y cols. (2005)

- o **Sincronía anormal durante el procesamiento sensorial (MEG/EEG).** Replicado.

Lee y cols. (2003, review)	Spencer y cols. (2004)	Symond y cols. (2005)
----------------------------	------------------------	-----------------------

- o **Patrones alterados de interacciones funcionales medidas con EEG.** Existen alteraciones, pero hay resultados dispersos en la naturaleza de las alteraciones.

Breakspear y cols. (2003)	Koukkou y cols. (1993)	Saito y cols. (1998)
---------------------------	------------------------	----------------------

**Estudios realizados de conectividad funcional con diferentes metodologías**

**Estudios realizados con la aplicación de análisis multivariante en esquizofrenia**

El primer autor en utilizar ICA para el análisis de datos de RMf fue McKeown y cols. (1998) y, desde entonces, la aplicación de esta técnica se ha ido incrementado paulatinamente. Su aplicabilidad ha abierto las puertas a nuevas posibilidades en el diseño de estudios y de análisis de medidas en neuroimagen funcional. Esta aplicabilidad presenta sin embargo algunas restricciones y limitaciones (McKeown and Sejnowski, 1998). La metodología de la técnica ha sido analizada por diferentes autores y existen diferentes variaciones del método (Calhoun y cols., 2003; McKeown y cols., 2003). Para la realización de esta tesis se ha aplicado la metodología propuesta por el grupo de Calhoun y sus colaboradores, dado que han sido precursores en el análisis grupal de los datos (para la explicación de esta metodología, ver el apartado de métodos).



Las redes alteradas obtenidas mediante la aplicación de ICA han sido mostradas para múltiples tareas como paradigma auditivo oddball (Calhoun y cols., 2004; Kim y cols., 2009a) y para memoria de trabajo (Kim y cols., 2009b). Debido a su fiabilidad, dos componentes de interés (CdI) también parecen ser ideales para su uso en clasificación diagnóstica. Dos CdI han mostrado ser interesantes en la esquizofrenia (Bluhm y cols., 2007; Calhoun y cols., 2004; Garrity y cols., 2007). La primera es la que incluye los lóbulos temporales y que ha sido utilizada para discriminar sujetos sanos de pacientes con esquizofrenia (Calhoun y cols., 2004). La segunda se trata de la red de estado por defecto (McKiernan y cols., 2003; Raichle y cols., 2001).

A continuación se resume en la tabla 2.1 el compendio de los artículos publicados en esquizofrenia utilizando técnicas de Análisis Multivariante como ICA, PCA, join ICA, paralel ICA.

AUTOR, AÑO	N	TAREA	TÉCNICA	RESULTADOS
<b>Sambataro y cols., (2010)</b>	Esquizos: 17 Controles: 19	Memoria de trabajo (N-back)	ICA	Los pacientes muestran una reducción de la conectividad medida con la red de estado por defecto en el cíngulo posterior y una mayor conectividad en el precuneus y lóbulo parietal inferior. En el tratamiento con olanzapina se incrementa la conectividad con el cortex prefrontal ventromedial.
<b>Wolf y cols., (2009)</b>	Esquizos: 16 Controles: 16	Paradigma de memoria de trabajo verbal	ICA	Los pacientes exhiben un aumento de la conectividad del cortex prefrontal dorsolateral y hipocampo
<b>Kim y cols., (2009b)</b>	Esquizos: 115 Controles: 130	Tarea de memoria verbal	ICA	Disfunción del DLPFC en esquizofrenia
<b>Kim y cols., (2009 a)</b>	Esquizos: 66 Controles: 71	Tarea auditiva	ICA	Se identificaron 8 redes. Los sujetos esquizofrénicos muestran diferencias en la conectividad funcional en las diferentes redes involucradas en el procesamiento auditivo, control ejecutivo y la línea basal de actividad cerebral
<b>Meda y cols., (2009)</b>		Paradigma de memoria de trabajo	ICA	Siguientes redes comprometidas: 1) posterior parietal-izq, dorsal izquierdo/ cortex ventrolateral prefrontal, cíngulo, ganglios de la base, 2) parietal posterior derecho, cortex prefrontal derecho dorsolateral y 3)red de estado por defecto
<b>Calhoun y cols. (2008)</b>	Esquizos: 26 Controles: 21 TB: 14	Tarea auditiva Estado de reposo	ICA -CdI temporal -Red de estado por defecto	Diferencias entre esquizos y el resto con un 90% de sensibilidad y un 95% de especificidad.
<b>Jafri y cols. ( 2008)</b>	Esquizos: 29 Controles: 25	Estado de reposo	-Red de conectividad funcional.	Diferencias de conectividad en diferentes redes entre grupos.
<b>Xu y cols. ( 2008)</b>	Esquizos: 120 Controles: 120	Estado de reposo	Joint ICA : -Combina tanto imágenes estructurales como imágenes funcionales -VBM: Sustancia gris y blanca.	Correlaciones entre sustancia gris y blanca en las siguientes áreas: 1) Temporal - corpus callosum. 2) Occipital/frontal - inferior fronto-fascículo occipital. 3)Frontal/parietal/occipital/temporal – fascículo longitudinal superior. 4) Parietal/frontal - tálamo.

<b>Caprihan y cols. (2008)</b>	Esquizos: ? Controles: ?	Estado de reposo	Utilizar PCA para DTI	El tracto que se identifica como alterado es el fascículo longitudinal superior izquierdo.
<b>Kim y cols. (2008)</b>	Esquizos: 35 Controles: 35	Tarea auditiva	Correlación Interparticipantes	Menor conectividad en múltiples regiones, el córtex temporal, el frontal y cerebelar en los pacientes respecto a los controles.
<b>Demirci y cols. (2008)</b>	70 sujetos	Tarea auditiva	ICA	Diferencia entre esquizofrénicos y controles.
<b>Williamson P. (2007)</b>			ICA, anticorrelaciones	
<b>Lui y cols. (2007)</b>	Esquizos: 43 Controles: 23	Tarea auditiva SNP	paralel ICA	Correlación entre: -Componentes RMf (activaciones en el lóbulo parietal) -Componentes SNP, 10 SNPs localizados en genes, incluido el receptor nicotínico colinérgico alfa-7, aminoácido aromático descarboxilasa.
<b>Garrity y cols. (2007)</b>	Esquizos: 21 Controles: 22	Tarea auditiva	ICA se uso para identificar la DMN. Diferencias entre los aspectos temporales y espaciales en la DMN.	Los pacientes muestran una asociación con alteraciones en la frecuencia temporal y la localización temporal de la DMN.
<b>Calhoun y cols. (2006)</b>	Esquizos: 15 Controles: 15	Tarea auditiva	Joint ICA: -ROI sustancia gris (VBM) correlacionado con ICA funcional.	Las regiones parietales bilaterales, temporales posteriores y frontales de sustancia gris se asociaron a las regiones temporales bilaterales activadas por el estímulo auditivo. Se encontró también una pérdida de sustancia gris y menos actividad hemodinámica en el córtex bilateral temporal anterior.
<b>Olbrich y cols. (2005)</b>	Esquizos: 34 Controles: 25	Tarea Visual Go/No go	ICA Event-related potential (ERP) y anomalías de P3.	Se encontró una reducción significativa en la P3ng en esquizofrénicos que reveló fallos en la respuesta de los controles.
<b>Van de Ven y cols. (2005)</b>	Esquizos: 6	Durante las alucinaciones auditivas.	ICA espacial	Activación en el cortex bilateral.
<b>Calhoun y cols. (2004)</b>	Esquizos: 17 Controles: 17	Tarea auditiva	-ICA Cdi temporal	Patrones aberrantes coherentes en el lóbulo temporal en esquizofrénicos.
<b>Meyer-Linderberg et al. (2001)</b>			PCA	
<b>Jafri y cols. (2008)</b>	Esquizos: 29 Controles: 25	Estado de reposo	Red de conectividad funcional.	Diferencias de conectividad en diferentes redes entre grupos.

**Tabla 2. 1:** Resumen de los artículos publicados en esquizofrenia utilizando el método ICA para realizar el análisis de los resultados. Abreviaturas: Esquizos: esquizofrénicos; TB: trastorno bipolar; ICA: independent component analysis; PCA: principal component analysis; DTI: difusión tensor Imaging (Imagen de tensor de difusión); SNP: single nucleotide polymorphisms; Cdi: componentes de Interés; DMN: default mode network (red de estado por defecto); P3: P 300; ROI: región de interés.

En resumen, en la mayoría de estos estudios se ha utilizado la red de estado por defecto o los siguientes paradigmas: un paradigma auditivo para determinar diferencias en la identificación de cambios de tonos auditivos o un paradigma de memoria de trabajo. En estos estudios los autores encuentran diferencias en los patrones de activación cerebral. Se han estudiado sobre todo dos componentes de interés, la componente temporal (Calhoun y cols., 2004) y la red de estado por defecto (*default mode network*) (Garrity y cols., 2007; Sambataro y cols., 2010). Estudiando estas componentes se han obtenido patrones de activación alterados en los sujetos esquizofrénicos respecto a los sujetos sanos. Se ha utilizado la componente temporal obtenida en estudios previos para diferenciar a sujetos controles,

sanos y esquizofrénicos, observándose diferenciaciones de grupo con un 90% de sensibilidad y un 95% de especificidad (Calhoun y cols., 2008). Jafri y cols. (2008), Caprihan y cols. (2008) y Kim y cols. (2009 a; 2009b) observaron alteraciones en la conectividad funcional entre sujetos sanos y esquizofrénicos.

### Estudios mediante medidas de sincronía neuronal de largo alcance por medio de las series temporales ICA.

Se estudió la relación entre las diferentes redes identificadas. Los pacientes con esquizofrenia no sólo pueden tener alteraciones dentro de las redes, sino también se pueden observar alteraciones en la conectividad entre las redes. Los déficits cognitivos y de comportamiento observados en la clínica pueden estar relacionados con problemas de comunicación entre las diferentes redes cerebrales. A partir de las diferentes Cdl's encontradas se ha visto que hay regiones que muestran un aumento de actividad en relación con las tareas y otras regiones que muestran disminución en la conectividad. Éstas se describen como redes anticorrelacionadas (Fox y cols., 2005; Williamson, 2007; Uddin y cols., 2009). Estas redes también se han estudiado en sujetos con esquizofrenia (Williamson, 2007), así como en familiares de primer grado (Whitfield-Gabrieli y cols., 2009). Se puede estudiar la interrelación entre múltiples redes con un enfoque de ICA, mediante el examen de las diferencias de grupo en la relación temporal entre componentes en sujetos sanos (Assaf y cols., 2009) y en pacientes con esquizofrenia (Jafri y cols., 2008). Dentro de un determinado componente, las regiones son por definición temporalmente coherentes debido a la suposición de ICA de mezcla lineal (Calhoun y cols., 2004), pero como se señaló anteriormente, se pueden analizar no sólo estas series temporales, sino también las correlaciones más débiles entre las componentes. La determinación de la conectividad funcional temporal entre los componentes y la evaluación de las diferencias de grupo en estas conexiones relativamente débiles se define como una red funcional de conectividad (FNC), ya que el enfoque evalúa los cambios en la interrelación entre diferentes redes cerebrales (incluidas múltiples regiones, en comparación con la correlación de una región de una sola semilla de interés con otras regiones del cerebro).

### Estudios realizados con análisis vóxel semilla (SCA)

El método de análisis de correlación basado en vóxel semilla (en inglés SCA de “seed-based correlation analysis”), se basa en el hecho de que existe una coherencia en las fluctuaciones espontáneas de la señal BOLD para bajas frecuencias (Biswal y cols., 1995). Este método requiere de la selección a priori de un vóxel, o grupo de voxels o Región de Interés (ROI), de la que se extraen las series temporales. Estos datos se utilizan posteriormente como un regresor en un análisis de correlación lineal, a fin de calcular en todo el cerebro los mapas de la conectividad funcional entre voxels (comparándolos dos a dos), que covarían con la región semilla. En la siguiente tabla se resumen los estudios que han utilizado esta técnica en pacientes con esquizofrenia.

AUTOR, AÑO	N	TAREA	TÉCNICA	RESULTADOS
Lawrie y cols. (2002)	Esquizos: 8 Controles: 10	Búsqueda de una palabra perdida en una frase visualizada	Coefficientes de correlación entre ROI	La conectividad funcional del frontotemporal está reducida en pacientes esquizofrénicos y que puede estar relacionada con las alucinaciones auditivas
Liang y cols. (2006)	Esquizos: 15 Controles: 15	Red de estado por defecto		Disminución de las conectividades entre áreas durante el estado de reposo
Bluhm y cols. (2007)	Esquizos: 17 Controles: 17	Red de estado por defecto		Los pacientes muestran menos correlaciones entre la actividad espontáneo del cíngulo posterior y el parietal lateral, prefrontal medial y las regiones cerebelares

<b>Zhou y cols. (2007 a, b)</b>	Esquizos: 18 Controles: 18	Red de estado por defecto		Los pacientes muestran diferencias de conectividad intra e inter redes, principalmente en la conectividad asociada al cortex prefrontal dorsal medial bilateral, la región parietal lateral, el giro temporal inferior y la red de estado por defecto y las tareas positivas y cortex prefrontal derecho dorsolateral y el cortex promotor dorsal derecho
<b>Leitman y cols. (2008)</b>	Esquizos: 16 Controles: 17	Identificación de caras	Análisis coranova de correlación	Los sujetos sanos muestran altas correlaciones entre las estructuras medias (tálamo/amígdala) y el cortex prefrontal, frontal inferior y las regiones frontales. En cambio los pacientes no muestran esas correlaciones, muestran alta correlación entre el giro lingual occipital y giro temporal superior
<b>Vercammen y cols. (2008)</b>	Esquizos: 27 Controles: 27	En reposo	Análisis de conectividad de ROI	Disminución de la conectividad entre área temporo-parietal izquierda y el área de broca entre pacientes y sanos. Entre Alucinadores y no-Alucinadores menor conectividad entre TPJ izq y el CCA y amígdala bilateral
<b>Whitfield-Gabrieli y cols. (2009)</b>	Esquizos: Familiares Controles	Red de estado por defecto		Hiperactividad y hiperconectividad en la red de estado por defecto en pacientes y familiares de primer grado
<b>Salgado-Pineda y cols. (2010)</b>	Esquizos: 14 Controles: 14	Caras emocionales		Activación amígdala inicial sin diferencias pero después mayor activación cortical en pacientes para compensar
<b>Lynall y cols. (2010)</b>	Esquizos: 12 Controles: 15	Paradigma de fluencia verbal		Menos integración funcional entre las diferentes áreas
<b>Salvador y cols. (2010)</b>	Esquizos: 40 Controles: 40		Red de estado por defecto	Hiperconectividad en las áreas de la red de estado por defecto

**Tabla 2.2:** Tabla resumen de los artículos publicados en esquizofrenia, utilizando el método basado en vóxel semilla para realizar el análisis de los resultados

### Estudios de conectividad efectiva en esquizofrenia

En sujetos alucinadores, sobre la conectividad efectiva, cabe destacar el estudio Mechelli y cols. (2007) que evalúan la conectividad efectiva en pacientes con y sin alucinaciones. Se observó que los pacientes con alucinaciones y los controles tenían una conectividad mayor entre el temporal superior izquierdo y el córtex cingulado anterior para la identificación de la voz ajena más que la propia. Los autores concluyeron que los pacientes con alucinaciones tienen más tendencia a atribuir su habla a una fuente externa por un fallo en la conectividad entre el temporal superior izquierdo y el córtex cingulado anterior.

<b>MÉTODO: Interacciones psico-fisiológicas (PPI).</b>			
<b>AUTOR Y AÑO</b>	<b>N</b>	<b>TAREA</b>	<b>RESULTADOS</b>
<b>Boksman y cols. (2005)</b>	Esquizos: 10 Controles: 10	Tarea de fluencia verbal	Pacientes menos activación en las regiones prefrontales y el cingulado anterior posterior. Las interacciones (PPI) entre el cingulado anterior derecho y las otras partes del cerebro muestran una interacción con el lóbulo temporal izquierdo en sanos y una interacción amplia y difusa en pacientes
<b>Fakra y cols. (2008)</b>	Esquizos: 40 Controles: 40	Tareas con diferente demanda cognitiva: -Pareado de caras -Identificación de emociones	Conectividad funcional inversa entre las regiones prefrontales y la amígdala izquierda en los sujetos sanos, pero no se observan esos cambios en los pacientes

<b>MÉTODO: Autoregresivos multivariante – Causalidad de Granger (MAR – GC)</b>			
<b>Mechelli y cols. (2007)</b>	Esquizos: 11 Controles: 10	Palabras con diferencias en el origen de la fuente (propio o ajeno) y en la calidad acústica (diferente distorsión)	Los pacientes con alucinaciones escuchan su propia voz se observa una alteración en la integración funcional entre el cortex cingulado anterior y el temporal superior izquierdo.
<b>Demirci y cols. (2009)</b>	Esquizos: 57 Controles: 98	-Tarea de reconocimiento -Tarea auditiva (oddball)	Durante la tarea de reconocimiento, las redes de activación visual y cerebelar son las principales y se observan complejas interacciones entre ellas. Durante la tarea auditiva esas componentes son sustituidas por los lóbulos temporales y visuales. Se observan anomalías en los pacientes con esquizofrenia

**Tabla 2.3:** Tabla resumen de los artículos publicados en esquizofrenia, utilizando el métodos basados en conectividad efectiva para realizar el análisis de los resultados

## 2.5 LA EMOCIÓN

### 2.5.1 DEFINICIONES

La emoción es un proceso psicológico que nos prepara para adaptarnos y responder al entorno (Fernández-Abascal, 2010). Su función principal es la adaptación, que es la clave para entender la máxima premisa de cualquier organismo vivo: la supervivencia. Como tal proceso psicológico, no puede observarse directamente, sino que se deduce de sus efectos y consecuencias sobre el comportamiento. Su comprensión nos lleva a explicar qué nos pasa cuando reaccionamos ante determinados estímulos, sean éstos externos o internos y por qué lo hacemos.

La emoción como proceso implica una serie de condicionantes desencadenantes (estímulos relevantes), diversos niveles de procesamiento cognitivo (procesos valorativos), cambios fisiológicos (activación), y patrones expresivos y de comunicación (expresión emocional). Además, la emoción tiene efectos motivadores y su función primordial es la adaptación del individuo a un entorno en continuo cambio. Para la explicación de este proceso se ha originado una extraordinaria proliferación de modelos y planteamientos teóricos. Las distintas aportaciones proceden de la utilización de diferentes niveles de análisis: conductual, biológico y cognitivo. Por tanto, cada perspectiva se ha interesado por estudiar aspectos parciales, lo que ha dado origen a una terminología, metodología y principios explicativos propios. Las principales orientaciones atienden a los principios que las sustentan y al nivel de análisis predominante en cada una de ellas. En la orientación conductual, la contribución de los esquizofrénicos en el aprendizaje ha sido decisiva en la Psicología de la Emoción, ya que en su seno se han desarrollado las conceptualizaciones fundamentales que basan el proceso emocional en el propio proceso de aprendizaje. Las aportaciones más importantes se centran en el estudio del miedo y la ansiedad. La orientación biológica tiene sus antecedentes en principios evolucionistas y fisiologistas. Los principios evolucionistas se contemplan, respecto a la emoción, en el estudio del componente expresivo del proceso emocional y el elemento clave relacionado con la fisiología es la **activación**.

El estudio de los sistemas cerebrales implicados en el procesamiento de la información emocional se lleva a cabo desde un área multidisciplinar de investigación reconocida como *neurociencia afectiva*, cuyo **objetivo es delimitar los fenómenos emocionales, analizar los elementos diferenciados del proceso emocional y establecer los circuitos cerebrales asociados**.

La **amígdala** es una de las estructuras cerebrales implicadas en el procesamiento de la información emocional. Las contribuciones más significativas de la amígdala se han observado en los trabajos de investigación realizados en ratas sobre el condicionamiento de una respuesta de miedo. Los estudios realizados en humanos confirman la participación de la amígdala en la adquisición del miedo condicionado y en los procesos de aprendizaje emocional implícito. La amígdala desempeña también un papel relevante en la evaluación afectiva de estímulos relacionados con la amenaza y el peligro y actúa como un sistema muy rápido que nos alerta y nos permite responder de forma rápida y eficaz ante cualquier amenaza.

Las emociones humanas son fruto de una acción más deliberada que, además del estado emocional inmediato de nuestro organismo, tiene en cuenta otros factores, como la situación externa, el conocimiento previo adquirido, el repertorio de conductas emocionales y sobre todo nuestra habilidad para anticipar, hacer planes y tomar decisiones sobre nuestra conducta futura. Estos factores tienen mucho que ver con nuestras capacidades cognitivas y, por tanto, con la participación de sistemas localizados en la corteza cerebral y más concretamente en las áreas que conforman la corteza prefrontal. La disposición anatómica del córtex prefrontal, estrechamente conectado con regiones corticales de integración sensorial y con estructuras subcorticales emocionalmente relevantes, especialmente con la amígdala, ha llevado a suponer que determinados sectores del córtex prefrontal podrían ejercer

un efecto modulador o inhibitorio sobre la actividad de la amígdala. El córtex orbitofrontal y el córtex ventromedial son las regiones de la corteza prefrontal que están especialmente implicadas en la emoción.

La orientación cognitiva comparte la asunción de que la emoción es el resultado de los patrones subjetivos de evaluación de un antecedente o acontecimiento. La emoción, por tanto, será el resultado de los patrones evaluativos, fruto del procesamiento cognitivo de estímulos relevantes. La comprensión global del proceso emocional debe hacerse desde la integración de los datos aportados por los diferentes niveles de análisis.

### **2.5.2 NEUROIMAGEN DE LA EMOCIÓN**

Muchas de las cuestiones relativas a la naturaleza de las emociones se han descrito desde que la psicología surgió como un disciplina científica en el siglo XIX (Darwin, 1898; Dewey, 1895; Irons, 1897; James, 1884). Durante un siglo los científicos no pudieron medir las emociones en su origen, y solo se confiaba en medidas de comportamiento, experiencia y actividad en el sistema nervioso periférico para abordar las cuestiones fundamentales acerca de lo que son las emociones y cómo funcionan en nuestra mente. Si bien se ha aprendido mucho al respecto, las preguntas sobre la naturaleza de la emoción continúa sin resolver. La introducción reciente de las técnicas de neuroimagen, en particular la resonancia magnética funcional (RMf) y la tomografía por emisión de positrones (PET), proporcionan una nueva perspectiva de la emoción en el cerebro humano, y tienen el potencial para poder identificar qué áreas del cerebro están sistemática y específicamente asociadas con algún tipo particular de estado emocional. Durante los últimos años, en los estudios de neuroimagen, se han investigado la bases neuronales de las emociones básicas, incluidas las respuestas a estímulos afectivos con imágenes y olores, y la regulación de los eventos emocionales tales como la ira, el asco, el deseo, y la percepción de la emoción en los demás. Estos hallazgos tienen el potencial de arrojar una nueva luz sobre lo que las emociones son y cómo funcionan.

Se puede esbozar una hipótesis de “espacio de referencia neuronal” asociado a la emoción (Barrett, Mesquita, Ochsner, y Gross, 2007; Edelman y Tononi, 2001), que se refiere a él, como el conjunto de las estructuras del cerebro que están relacionadas con la creación de instancias de pensamiento y estados afectivos relacionados. A continuación, se examinan los resultados de los estudios de neuroimagen y cómo se contribuye a la comprensión de las bases cerebrales, tanto del afecto como de la emoción. Se utiliza como referencia para comparar con los resultados de esta tesis, un enfoque meta analítico, a través del estudio de 165 casos individuales para localizar las regiones más frecuentemente activadas a través de una serie de tareas relacionadas con la emoción (Handbook of Emotion chapter 15. Neuroimaging of Emotion). A este conjunto de regiones se le denomina “el espacio neuronal de referencia observado”. En primer lugar, los datos de este meta-análisis se utilizan para ser capaces de resolver cuestiones todavía abiertas en la literatura de la emoción. Se cuestiona si la experiencia y la percepción de la emoción producen diferentes patrones de activación cerebral. En segundo lugar, se desea comprobar si las experiencias agradables y desagradables se instancian en diferentes circuitos del cerebro humano. En tercer lugar, se pretende acometer la cuestión de si las técnicas metodológicas PET y RMf son adecuadas para el estudio de la emoción en el cerebro humano, en particular para las imágenes tomadas del tronco cerebral y las zonas del cerebro medio. Por otro lado, se pretende confirmar la importancia de la **amígdala** en la emoción, la representación y la lateralización en el cerebro, y por último validar la RMf como un medio de estudiar la experiencia emocional.

*El espacio neuronal de referencia hipotético para los fenómenos relacionados con la emoción.*

Los estudios actuales, tanto de lesión como de animales, guían y limitan las ideas actuales sobre los sistemas neuronales que dan lugar a la emoción. Los modelos animales pueden proporcionar detalles neurofisiológicos precisos, pero están limitados en cuanto a las teorías sobre los procesos mentales, y por otro lado, la neuropsicología proporciona evidencias únicas sobre los componentes cerebrales necesarios para los procesos emocionales en humanos sanos. Mientras la neuroimagen ofrece ventajas en la investigación de la función cerebral in vivo en humanos, la interpretación de los estudios de neuroimagen depende en gran medida de estos métodos complementarios. A continuación se ofrece algunas sugerencias de evidencias sobre el cerebro afectivo obtenidas por los estudios de neuroimagen. Se empieza revisando resultados desde las partes más antiguas del cerebro y pasando por los centros corticales que tanto nos diferencia a los seres humanos de otras especies.

*Tronco cerebral*

Los núcleos del tronco cerebral son la forma más antigua de centros relacionados con el procesamiento afectivo y generan una salida autonómica para regular el corazón, vasos y otros órganos. Los núcleos de estas regiones tienen conexiones, en general bidireccionales, con otras estructuras relacionadas con las emociones, tales como la corteza prefrontal media (MPFC), la ínsula y la amígdala (Amy) (Amaral, Price, Pitkanen, y Carmichael, 1992; Barbas, Saha, Rempel-Clower, y Ghashghaei, 2004; McDonald, 1998; Ongur, An, y Price, 1998; Ongur y Price, 2000). Una estructura de particular importancia es el mesencéfalo, sustancia gris periacueductal (PAG), que se considera que coordina las respuestas coherentes tanto fisiológicas como de comportamiento ante las amenazas (Bandler y Shipley, 1994; Holstege y Georgiadis, 2004, Van der Horst y Holstege, 1998). La estimulación de diferentes columnas longitudinales de PAG provoca los diferentes modos de respuesta de los organismos que reflejan las reacciones afectivas naturales provocadas por la amenaza. Por ejemplo, la estimulación de las columnas laterales defensivas provoca comportamientos como enfrentarse y alejarse de un posible atacante (Gregg y Siegel, 2001). Las respuestas autónomas como taquicardia, aumento de la presión arterial y el aumento del flujo sanguíneo en el rostro, dilatación pupilar, piloerección (Lovick, 1992) y la analgesia. Juntos, estos efectos son consistentes con una respuesta defensiva-emocional agresiva. Dado que PAG recibe proyecciones directas a partir de numerosas regiones corticales, como el córtex anterior cingulado (ACC), MPFC, ínsula anterior (aINS) y lóbulos temporales mediales (Shipley, Ennis, Rizvi, y Behbehani, 1991), se puede pensar en la PAG como un centro de integración emocional, que desempeña un papel central en algunas concepciones de la emoción (Panksepp, 1998). A pesar de su prevalencia en los modelos animales, los núcleos del tallo cerebral rara vez se discuten en estudios de neuroimagen, en parte debido a su pequeño tamaño y la dificultad de su localización. Muchos de los estudios informan de activaciones en estas áreas subcorticales, sin embargo se analiza la especificidad y la fiabilidad de estas activaciones en este meta análisis. En todo el PAG en humanos, se encuentran activaciones coherentes, en particular en los estudios de la experiencia emocional negativa. Estos resultados subrayan homologías entre los seres humanos y otros animales.

*Diencefalo*

El hipotálamo (Hy) y el tálamo (Thal) comprenden la mayor parte del diencefalo. Al igual que el PAG, el Hy tiene un papel importante en modelos de la emoción en animales. Regula la hipófisis y por lo tanto el sistema endocrino del organismo, desempeña un papel importante en la regulación de la conducta motivada y los procesos homeostáticos (Sewards y Sowards, 2003; Valenstein, Cox, y Kakolewski, 1970), e interactúa con el sistema nervioso autónomo a través de grandes conexiones recíprocas con el PAG y otros núcleos del tallo cerebral (Saper, Loewy, Swanson, y Cowan, 1976). El Hy lateral recibe



proyecciones de diversas estructuras límbicas y se proyecta sobre la zona del cerebro medio e hipotálamo medio. La zona media regula las funciones autónomas y de modo ascendente las formas de atención a través de conexiones a los núcleos del tronco cerebral, incluida la PAG, la formación reticular, núcleo parabraquial, el área tegmental ventral, núcleos del rafe, y los centros autonómicos de la columna vertebral. Y, por último, la zona medial regula la función endocrina, como la liberación de cortisol durante el estrés. Las activaciones en el Hy en humanos y las estructuras circundantes son fiables en todos los estudios y muestran una preferencia por la experiencia emocional positiva. El Thal aunque es principalmente conocido por su papel en el procesamiento sensorial, contiene más de 30 núcleos bien diferenciados cuyos bucles córtico-talámicos abarcan prácticamente toda la corteza cerebral. El núcleo dorsomedial (MD) y los núcleos intralaminares están más estrechamente relacionados con los procesos afectivos. Las activaciones talámicas observadas en los estudios de la emoción en humanos son fiables y algunas partes muestran preferencia por la experiencia emocional.

### *Telencéfalo subcortical*

Por encima del tronco cerebral y el diencefalo hay un grupo de áreas subcorticales que son generalmente identificadas como las principales estructuras límbicas. Estas estructuras incluyen la amígdala (Amy), córtex hipocampal (HCMP), colinérgicos basales, los núcleos del cerebro anterior (BF) y los ganglios basales. La Amy es conocida por su papel en la emoción, sobre todo el miedo, aunque también juega un papel destacado en los procesos del apetito (Braesickey cols., 2005; Waraczynski, 2006). El complejo basolateral desempeña un papel crítico en el condicionamiento del miedo, el aprendizaje de asociaciones entre determinados estímulos ambientales y en respuestas aversivas (Anglada Figueroa y Quirk, 2005; Davis, 1992; Goosens y Maren, 2001; LeDoux, 2000; Nader, Majidishad, Amorapanth, y LeDoux, 2001). El núcleo central, situado en el extremo dorsal de la amígdala, es importante para la expresión fisiológica y conductual de las respuestas condicionadas por el miedo (Davis, 1992; Feldman, Conforti, y Saphier, 1990; Kalin, Shelton, y Davidson, 2004). Sin embargo, el papel de estas estructuras en la experiencia emocional (por ejemplo, el sentimiento de miedo) es menos conocido, dado que las respuestas frente a estímulos amenazantes no siempre requieren de la amígdala. (Davis y Lee, 1998; Walker y Davis, 1997; Wallace y Rosen, 2001). Como veremos más adelante, los estudios por imágenes sugieren que las activaciones observadas en la amígdala humana es más probable que estén asociadas a estímulos visuales que indican significancia afectiva en lugar de experiencias negativas. La amígdala, al igual que muchas de las estructuras anatómicas en el ‘cerebro afectivo’, juega roles en los procesos afectivos, tanto positivos como negativos. Es fundamental para la evaluación de señales sensoriales asociadas con la recompensa y con la actualización del valor de la recompensa a corto plazo (Cador, Robbins y Everitt, 1989; Everitt, Cador, y Robbins, 1989; Everitt y cols., 1999), (Baxter y Murray, 2002; Schoenbaum, Chiba, y Gallagher, 1998; Schoenbaum, Setlow, Saddoris, y Gallagher, 2003).

Recientemente, Paton y cols. (2006) demostraron que las poblaciones de neuronas de la amígdala que responden a estímulos que predicen respuestas positivas y negativas son poblaciones separadas. En conjunto, todos los estudios de estas investigaciones, sugieren que la amígdala es importante para la evaluación de las señales sensoriales de relevancia para el organismo, y dirige al organismo para aprender más acerca de un estímulo con el fin de determinar mejor su valor predictivo para el bienestar y la supervivencia (Davis y Whalen, 2001; Kim, Somerville, Johnstone, Alexander, y Whalen, 2003; Whalen, 1998). Esto es consistente con la idea de que las activaciones de la amígdala en humanos, en estudios de neuroimagen, están relacionadas con la relevancia o el valor potencial de la información visual de los estímulos (Amaral, 2003; Liberzon, Phan, Decker, y Taylor, 2003; Whalen y cols., 2004).

Hay una gran variedad de grupos de células extendida por todo el cerebro anterior basal (BF), intercalada con los grupos de células a lo largo de toda la amígdala. Algunos, como el núcleo de la estría terminal

(BNST), es probable que sean importantes para el miedo y la ansiedad (Davis y Lee, 1998; Davis Y Shi, 1999; Walker y Davis, 1997). Otros núcleos sirven como proveedores de la acetilcolina al córtex y desempeñan un papel clave en la modulación de motivación de la atención (Sarter, Hasselmo, Bruno, y Givens, 2005) y la plasticidad sensorial (Bear y Singer, 1986; Weinberger, 1995).

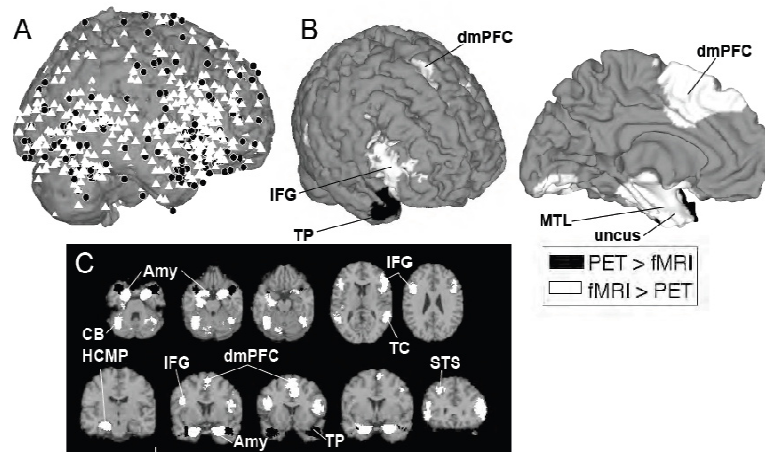
Estos u otros núcleos pueden ser importantes para la recompensa y el placer humano: estudios de estimulación temprana en humanos sugieren que la estimulación de la región del tabique en el BF puede producir respuestas placenteras (Heath, 1972; Heath, Cox, y Lustick, 1974), aunque estas primeras observaciones se han relacionado recientemente con un comportamiento de búsqueda o de apetencia relacionado con la estimulación del cuerpo estriado, más que con el “placer” en sí mismo. Más adelante se mostrará que la región frontal basal y la región septal muestran activaciones correlacionadas en los estudios de emoción mediante neuroimagen y que las diferentes partes de esta región son selectivas para el afecto positivo y negativo. Las estructuras de la línea media en torno a núcleo septal, se activan preferentemente con estudios de experiencia emocional positiva, mientras que las zonas más laterales alrededor de la BNST y la amígdala se activan preferentemente por los estudios de la experiencia emocional negativa. El hipocampo, zona posterior a la amígdala, ocupa un lugar destacado en la teoría afectivo-motivacional de Gray (1978) sobre la inhibición conductual en la ansiedad. Sin embargo, los últimos estudios que documentan el papel del hipocampo en la formación la memoria a largo plazo y su consolidación (Squire y Zola-Morgan, 1991) han llevado a los investigadores a sospechar que su papel en la conducta emocional está relacionada con la memoria. De acuerdo con este punto de vista, el hipocampo es importante para el condicionamiento del miedo contextual en los roedores (Maren, Aharonov, y Fanselow, 1997). En los seres humanos, las activaciones **del temporal medial y del hipocampo, son fiables en tareas relacionadas con la emoción**, pero parecen estar más relacionadas con la percepción de los estímulos afectivos que con la experiencia emocional. Los ganglios basales son un conjunto de estructuras subcorticales que son fundamentales para planificar e iniciar comportamientos relevantes desde el punto de vista emocional. Una vez queda claro que están relacionadas con el control motor, su papel funcional es probable que se extienda hasta la evaluación de valor afectivo en un sentido más general. El cuerpo estriado (Str) está compuesto por el Cau, el putamen (Put) y el núcleo accumbens (NAC) y el globo pálido que comprenden la mayor parte de los ganglios basales. Las partes ventrales del estriado (Str) incluido el NAC, en el estriado ventral, núcleo caudado ventral, (Cau) el putamen (Put) y pálido ventral (VGP) desempeñan un papel importante en la motivación, la recompensa y el aprendizaje. Junto con el VTA e Hy lateral, forman una red de regiones ricas en receptores dopamínicos y opiáceos que se podrían considerar el núcleo motivacional del cerebro (Berridge, 2004). Considerando que este sistema fue considerado originalmente como mediador en la hedónica o “respuestas de recompensa”, ahora hay pruebas sustanciales de que la señalización de la dopamina en esta red, sobre todo en la ruta meso límbico de VTA al NAC, está más estrechamente relacionada con la generación de la conducta motivada que con el placer por sí mismo (Berridge y Robinson, 1998; Salamone, Cousins, y Snyder, 1997). Estas áreas son algunas de las estructuras más frecuentemente activadas en los estudios de la emoción en humanos, y diferentes partes de estas estructuras son activadas preferentemente por experiencias emocionales positivas o negativas.

### Cortex Paralímbico.

“El cinturón” paralímbico es la parte del córtex filogenéticamente más vieja, con proyecciones grandes y directas a los núcleos subcorticales y el tronco cerebral. Estos incluyen el córtex frontal orbital (OFC), el córtex rostral frontal medial, ínsula anterior (AINS) y córtex temporal anterior (TC). La generación y la regulación inadecuada de los afectos se puede asociar a daños en el OFC que pueden adoptar la forma de aplanamiento afectivo, incremento en la expresión y emoción negativa, o emociones inapropiadas dado el contexto social, según el caso (Beer, Heerey, Keltner, Scabini, y Knight, 2003; Berlín, Rolls, y Kischka, 2004; Hornak y cols. 2003). El daño también se asocia con la

producción fisiológica reducida (por ejemplo, la frecuencia cardíaca y la conductividad de la piel (SW Anderson, Damasio, Tranel, y Damasio, 2000; Angrilli, Palomba, Cantagallo, Maietti, y Stegagno, 1999, Roberts y cols., 2004).

Las zonas ventrales de la pared medial tienen proyecciones directas al Hy y efectores autónomos de la parte baja del tronco cerebral (Saper, 1995). La zona cingulada subgenual (sgACC) y la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC) han sido relacionadas con el control visceromotor en una serie de estudios en animales (Vogt, Finch y Olson, 1992), y algunas subregiones parecen jugar papeles diferentes y quizá opuestos en la generación y la regulación o extinción de las respuestas al estrés hipotalámico-pituitario-adrenal (Sullivan y Gratton, 2002) y respuestas condicionadas al miedo (Milad y Quirk, 2002). El cingulado anterior rostral (RACC) también se ha asociado con diversas funciones relacionadas con el afecto, incluyendo la vinculación materna, el dolor y la emoción, y puede subdividirse en el futuro en más regiones rostrales relacionadas con el afecto y más regiones posteriores relacionadas con la respuesta selectiva (Nimchinsky, Vogt y Hof, 1995). En la neuroimagen de la emoción en humanos, se activan distintas subregiones del MPFC dorsal y ventral, RACC y la OFC. La región Dorsomedial PFC y múltiples regiones de la OFC son selectivas para los estudios de la experiencia emocional, pero el ACC no lo es. La región Medial OFC y la vmPFC son selectivas para las emociones positivas. La ínsula anterior (aINS), (figura 1.15), está conectada con diversas regiones subcorticales límbicas y se proyecta a los centros autónomos del tronco cerebral. Se ha asociado con la intercepción de estados corporales relacionados con el afecto, incluyendo la percepción del dolor y el picor (Craig, 2002) y con el control visceromotor (Yasui, Breder, Saper y Cechetto, 1991). La aINS se puede dividir en base a la citoarquitectura y función en las regiones ventral y dorsal (Mesulam y Mufson, 1982). La porción ventral, que es evolutivamente más antigua, es la ínsula granular (Ag) que es una región del núcleo paralímbico y contiene regiones corticales primarias para el procesamiento sensorial-afectivo del gusto (y olor) y se asocia en particular en los estudios de imagen humana con la emoción (Wager y Feldman, Barrett, 2004). La región dorsal, por el contrario, se activa ante un conjunto más diverso de tareas cognitivas y contiene la unión insular/percular, que está comúnmente activa en las tareas que requieren el empleo de la atención sensible al contexto (Thompson-Schill, D'Esposito, Aguirre y Farah, 1997; Wager, Reading y Jonides, 2004). En muchos estudios cognitivos la activación opérculo/insular se referencia como IFG. Esta distinción se vuelve importante para este tipo de análisis, dado que los estudios revisados en humanos muestran preferencia a través de la experiencia emocional positiva en el aINS ventral cerca de la OFC y del córtex primario del gusto y olor, y muestran preferencia para las experiencias emocionales negativas en las regiones dorsal aINS, que son las generalmente activadas que provocan emociones negativas. El TC medial y lateral anterior están densamente interconectados con OFC, y los primeros estudios de estimulación TC en humanos produjeron experiencias emocionales particularmente fuertes y vivas (Sem-Jacobsen, 1968). Estas experiencias a menudo tomaron la forma de revivir un periodo del pasado (por ejemplo, una escena de la infancia), como si en realidad se estuviera allí, con el comportamiento apropiado para la situación. Se encontraron activaciones fiables del TC anterior en estudios de experiencia emocional, con diferentes partes preferentemente activadas por emociones positivas y negativas. Hasta el momento se han resumido algunas de las funciones que se cree que deben desempeñar la diversas estructuras que conforman el cerebro afectivo.



**Figura 2.1:** (A) Se muestra activaciones por contraste, utilizando PET (círculos negros) y RMf (triángulos blancos). (B) Resultados del Meta-análisis muestran diferencias significativas en proporción absoluta de PET versus estudios RMf (negro) y RMf versus estudios PET (blanco). El análisis utilizado ha sido un test chi-cuadrado, controlado por la frecuencia de uso de cada método. (C) La comparación en C muestra cortes del cerebro asociados a localizaciones subcorticales.

En un estudio de meta-análisis realizado por el Profesor Tor D. Wager (Handbook of Emotion chapter 15. Neuroimaging of Emotion) se pudo comprobar cuales eran las regiones consistentemente activadas (figura 2.1) en diversos estudios de neuroimagen. En la figura 1.15 se muestran como coactivadas la superficie lateral derecha del cerebro (A), la superficie medial izquierda (B), el Cerebelo, el tronco cerebral y las regiones subcorticales prominentes (C).

Hubo una notable consistencia entre los espacios de referencia neuronales hipotéticos y observados en los fenómenos relacionadas con las emociones. Como se esperaba, se observó actividad consistente en áreas límbicas o estrechamente relacionadas con ellas. Una característica llamativa del mapa es la inclusión del tronco del encéfalo y el diencefalo, regiones que se han asociado en modelos animales al comportamiento afectivo, pero raramente se discuten en los estudios de neuroimagen en humanos. El tronco cerebral, PAG y VTA se activan consistentemente, mientras que los centros bajos del tronco cerebral en la protuberancia y bulbo raquídeo no están consistentemente activados. Las regiones diencefálicas consistentemente activadas incluyen el subtálamo, Hy y gran parte del tálamo dorsal, a pesar de que la máxima coherencia en el tálamo estaba en la zona medial central, alrededor de la “límbico MD” y núcleos CM. En el telencéfalo, grandes regiones se activaron de forma significativa en y alrededor de la amígdala, extendiéndose hacia el cerebro anterior basal, el NAC, el hipocampo y cuerpo estriado y pálido. En el cinturón paralímbico, se encontraron hallazgos consistentes, incluyendo vmPFC, múltiples sitios laterales OFC (42/121 y M; 131), los resultados de aINS y hallazgos consistentes en TC anterior y medial (pHCMP y TP). Las activaciones del cíngulo se limitan a la mitad rostral de la ACC, que corresponde a la denominada zona “afectiva” (Bush, Luu y Posner, 2000). Sorprendentemente, sin embargo, las activaciones en la pared medial se agruparon en al menos tres grupos distintos, que corresponden a pgACC, RACC, y sgACC.

El área de dmPFC superior, por encima del surco del cíngulo (BA 9 que se remonta a BA 32), siempre estuvo consistentemente activada y fue distinta de la activación del ACC. La contribución funcional de dmPFC todavía debe ser determinada con precisión, pero las investigaciones recientes y la teoría sugieren que estas áreas del cerebro contribuyen conjuntamente a hacer atribuciones sobre el estado mental (Adolphs, 2001; Blakemore, Winston y Frith, 2004; Lane y McRae, 2004), como por ejemplo cuando una persona realiza juicios sobre los estados psicológicos de otra persona, introspección o hace inferencias acerca de sus propios sentimientos (Mitchell, Banaji y Macrae, 2005b; Ochsner y cols., 2004).

También se observaron activaciones consistentes en regiones que tradicionalmente no se consideran parte del espacio de referencia neuronal de la emoción, incluidos los del córtex lateral frontal, TC, OCC, y CB. Estos hallazgos sugieren que hay otros procesos psicológicos que intervienen en las emociones relacionados con fenómenos que quizás no estén contemplados en los modelos neurocientíficos actuales.

Aunque algunos estudios individuales han informado de activaciones laterales frontales en localizaciones que abarcan la extensión del córtex, las únicas activaciones consistentes en todos los estudios se encuentran en el giro frontal inferior bilateral (IFG), extendiéndose desde la pars opercularis (área de Broca, BA 44) a través de la pars triangularis (BA 45) y la pars orbitalis sobre la convexidad frontal inferior (BA 47/12 l). La región activada se extendió también a la opérculo frontal y fue contigua con la activación de la OFC y AINS. Los estudios de neuroimagen de inhibición de la respuesta, de selección de respuesta, de cambio de tareas y de memoria de trabajo, han activado con frecuencia el área alrededor de BA 44/45 y el opérculo subyacente (Badre, Poldrack, Pare-Blagoev, Inslar y Wagner, 2005; Gabrieli, Poldrack y Desmond, 1998; A. Martín y Chao, 2001; Poldrack y cols., 1999; Wager, Jonides, Smith y Nichols, 2005; Wagner, Maril, Bjork y Schacter, 2001). Los estudios de meta-análisis han sugerido que la frontera del opérculo frontal insular contiguo con la aINS dorsal, más que la superficie lateral, es la zona más consistentemente activada en todos los estudios (Wager, Reading y cols., 2004; Wager y Smith, 2003). Un papel fundamental para BA 44/45 y el opérculo puede ser la selección basada en el contexto entre mapas de estímulo-respuesta (Thompson-Schill y cols., 1997). En los fenómenos relacionados con la emoción, esta región puede ser importante para los procesos de selección de información críticos para la procesado conceptual relacionado con los análisis del significado (tales como aquellos asociados con la evaluación). En apoyo de esta idea, la activación relacionada con la emoción y el dolor en IFG y el opérculo se modifica por manipulaciones del contexto en el que se presentan los estímulos afectivos (Benedetti, Mayberg, Wager, Stohler y Zubieta, 2005; Kong y cols., 2006; Wager, Rilling y cols., 2004) y la regulación voluntaria de las respuestas emocionales (Ochsner, Bunge, Gross y Gabrieli, 2002).

Las activaciones de STS / STG y el córtex de asociación temporal inferior y occipital, podrían estar relacionadas con la integración sensorial, pero su papel preciso en el procesamiento afectivo no está claro. Aunque la función del área cingulada posterior sigue siendo poco clara (Maddock, 1999), puede desempeñar un papel en la representación del contexto guiada por memoria, que es importante para el procesamiento conceptual de la emoción (Maddock, 1999; Mantani, Okamoto, Shirao, Okada y Yamawaki, 2005; Minoshima y cols., 1997). El área V1 también mostró una activación consistente, lo que sugiere que el procesamiento visual precoz es mayor cuando se compara con las condiciones de control.

La activación consistente del cerebelo que se observó, podría estar relacionada con la demanda creciente de planificación motora durante los estados afectivos y emocionales, pero hay evidencias acumuladas de un papel **más directo del cerebelo en los fenómenos relacionados con la emoción**. La estimulación eléctrica de los núcleos profundos del cerebelo en los humanos, en particular, el núcleo fastigial, se ha demostrado que inducen actividad en las áreas mesolímbicas relacionadas con el afecto (Heath, Dempsey, Fontana y Myers, 1978) y, en algunos casos, ha provocado estados de rabia profunda (Heath y cols., 1974).

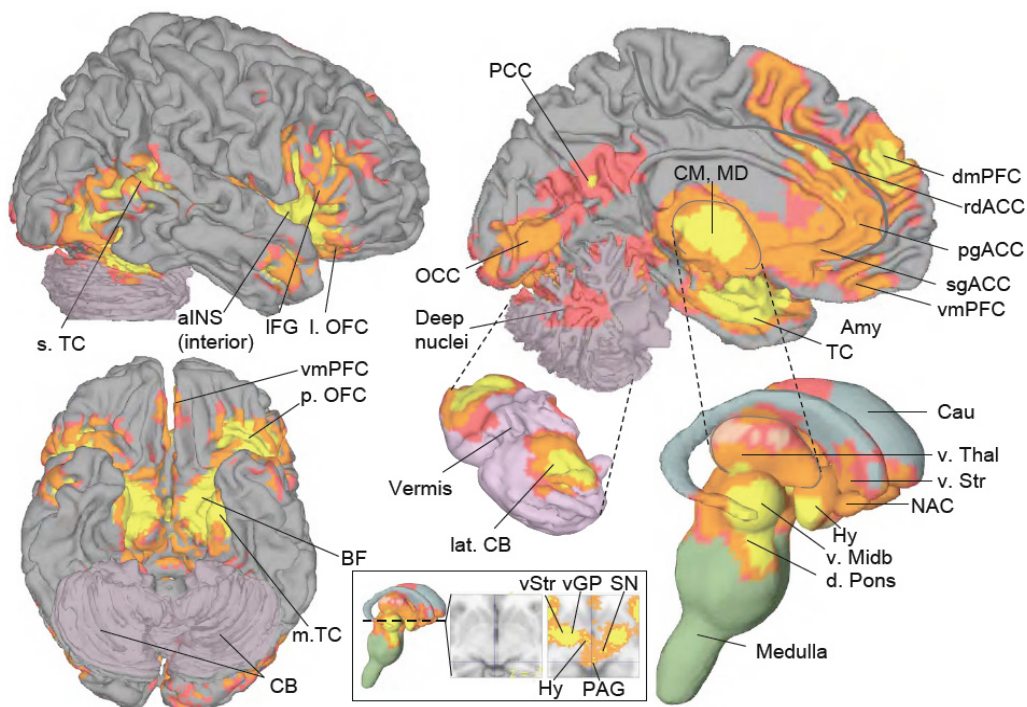
Por el contrario, el **daño en el cerebelo** a menudo produce lo que podría considerarse un trastorno de la regulación de las emociones, que se caracteriza por fluctuaciones entre el afecto aplanado y conductas sociales inapropiadas (Schmahmann y Sherman, 1998) que recuerdan a los déficit sociales y emocionales asociados con los daños de la OFC. El cerebelo está conectado con determinadas regiones prefrontales en mapas de circuitos recíprocos (Middleton y Strick, 1994, 2000) y con las regiones límbicas, incluido el Hy (Haines y Dietrichs, 1984), OFC (BA 12), dmPFC (BA 9 y 32), porciones de IFG (BA 46) y la convexidad frontal inferior (BA 46/12) (Middleton y Strick, 2001). Las eferencias cerebelosas a estas áreas pasan en gran parte a través del DM en el tálamo, que también sabemos que está consistentemente activado en las emociones humanas. Una hipótesis es que el cerebelo podría contribuir al procesamiento del contexto situacional

(Schmahmann y Sherman, 1998) como parte de un sistema complejo de reconocimiento de patrones (Albus, 1971).

La búsqueda de circuitos subcorticales: Comparando PET y estudios de RMf

La mayoría de las investigaciones relacionadas con la emoción en ratas y primates señalan las áreas del mesencéfalo y áreas del tronco cerebral como importantes en la conducta emocional, y hasta ahora los meta-análisis sugieren de que estas áreas son especialmente activas durante la experiencia de afecto y emoción.

En comparación con imágenes de PET, la RMf es menos adecuada para el estudio del telencéfalo basal y el tronco cerebral, debido a los artefactos de susceptibilidad magnética. La hipótesis, entonces, es que los estudios de RMf de fenómenos basados en la emoción podrían subestimar la contribución del mesencéfalo y el tronco cerebral al afecto y la emoción. Sin embargo, estas cuestiones podrían ser compensadas por la mayor precisión espacio-temporal y el mayor potencial para reunir más cantidad de datos con la RMf. Utilizando el análisis de chi-cuadrado, se compararon los mapas de densidad de los contrastes de PET y de estudios de RMf para determinar si un método de imagen era más probable que activara regiones del cerebro en términos absolutos más que en términos relativos. El análisis comprueba la proporción de contraste, utilizando cada método que activó a 10 mm de cada voxel, y por lo tanto controla las diferencias globales en la frecuencia de uso del PET y la RMf. El mapa de regiones con estadísticas de chi-cuadrado significativas, no revela diferencias importantes entre el PET y la RMf en el tronco cerebral, postencéfalo basal, striatum ventral o el OFC. Así, los beneficios de la RMf en la resolución espacial pueden compensar en parte el incremento de los artefactos, y por lo tanto la RMf puede ser una herramienta útil para examinar las áreas subcorticales. Las regiones corticales superiores, así como la amígdala y algunas otras regiones subcorticales, parecen ser más consistentes en los estudios de la amígdala aunque se sospecha que los efectos de la amígdala en particular pueden estar relacionados con el amplio uso previo de estas regiones más que con activaciones más fiables.



**Figura 2.2:** Regiones activadas consistentemente en estudios de neuroimagen en humanos de afecto y emoción, mostrado como regiones coloreadas.

## Conclusión del meta-análisis de la emoción

Los meta-análisis comentados hasta ahora se basan en los meta-análisis de emoción previamente publicados (Murphy y cols., 2003; Phan y cols., 2002; Wager y cols., 2003). En primer lugar, mientras estos análisis combinaron tanto percepción y experiencia de la emoción y el afecto, en el meta-análisis se compara los dos tipos de estudios y se puede observar que se pueden distinguir por sus concentraciones relativas de picos de activación: tronco del encéfalo, hipotálamo, y zona paralímbica para la experiencia y por otro lado, el complejo de la amígdala y el córtex posterior para la percepción. En segundo lugar, se han comparado los estudios de experiencias placenteras y experiencias desagradables y se encontró la zona de la experiencia agradable en la región de la línea media del tronco cerebral, en el hipotálamo, y región frontal ventromedial, y las zonas asociadas a la experiencia negativa en el tronco cerebral (PAG), en la ínsula, el estriado y región orbital cortical. En tercer lugar, de manera explícita se examina la idoneidad de RMf como método para explorar el tronco cerebral y el telencéfalo basal, **llegándose a la conclusión de que la RMf puede ser comparable a la de PET en su eficacia como herramienta para el estudio del tronco cerebral y las zonas subcorticales.**

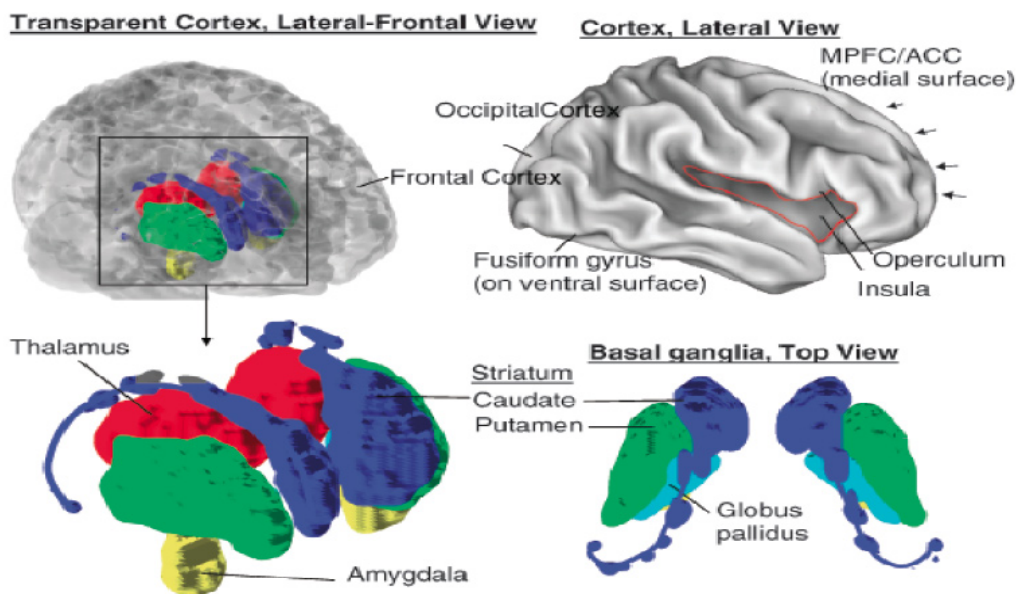
En cualquier caso, estos estudios tienen una serie de carencias. En primer lugar, los estudios de neuroimagen deben evitar referirse a regiones anatómicas amplias que pueden llevar a cabo funciones diferentes e incluso opuestas, lo cual puede llevar a confusión.

La utilización de datos de diferentes estudios para delimitar con precisión las diferentes regiones del cerebro, es un paso esencial hacia la construcción de un método más sistemático. Una vez que un conjunto de regiones se identifica para el estudio, se hace posible examinar su dinámica (por ejemplo, a través de los análisis de conectividad y modelos estructurales) de una manera mucho más significativa.

En segundo lugar, a la hora de interpretar los resultados de los meta-análisis, o de cualquier estudio de neuroimagen en general, es importante tener en cuenta que las áreas del cerebro que abarcan incluso unos pocos milímetros probablemente no están siempre dedicadas a un único proceso. Incluso una única neurona individual puede formar parte de una serie de circuitos funcionales, y las medidas de actividad de RMf, realmente integran la actividad de poblaciones de neuronas implicadas en procesos diferentes, incluyendo diferentes tipos de afecto (Paton y cols., 2006). El trabajo de Sem-Jacobsen, (1968) en humanos y de Valenstein en ratas (Valenstein, Cox y Kakolewski, 1968) ha mostrado, sorprendentemente, que la estimulación de las zonas del cerebro que están muy próximas (no más de unos pocos milímetros) pueden provocar respuestas emocionales muy diferentes. En palabras de Sem - Jacobsen (1976), *“Un electrodo a 0,5 - 1 cm de un punto positivo puede dar la respuesta emocional contraria con la misma intensidad emocional”*. Parece que existe este comportamiento dual en el área ventromedial del lóbulo frontal, la parte central del lóbulo temporal, así como en otras estructuras. En apoyo a esta idea, el resumen de los estudios de neuroimagen muestra regiones próximas con diferentes especializaciones funcionales en el telencéfalo basal, el ganglio basal ventral y el córtex frontal inferior.

Además, en los primeros estudios de emoción en humanos con estimulación eléctrica, mientras que la estimulación de la misma área llevaba a reproducir una misma experiencia emocional en la misma región, el transcurso del tiempo o la variación del contexto donde se realizaba la estimulación, afectaban a la respuesta emocional. La comprobación de este fenómeno en animales llevo a Valenstein a cuestionar la idea de los circuitos afectivos fijos (Valenstein y cols. 1970). Así pues, incluso con la precisión relativa de los electrodos implantados crónicamente, se podría aplicar al cerebro emocional la frase de Heráclito que dice *“Nunca te podrás bañar dos veces en el mismo río”* (Platón, 360 aC). Debido a estas consideraciones, dos tipos de cambio de paradigma son esenciales para avanzar en la neuroimagen de la emoción. **Uno de ellos es que los investigadores necesitan pasar de estudiar áreas**

**cerebrales aisladas a identificar circuitos interconectados y distribuidos.** Los análisis de la conectividad funcional pueden proporcionar información más precisa sobre el procesamiento cerebral relacionado con diversos eventos y estados afectivos, y restringir las inferencias acerca de activaciones regionales basadas en los patrones de conectividad. En este sentido, la neuroimagen juega una función única y complementaria a los estudios de lesión en los animales, porque solo la neuroimagen permite la medición simultánea de todo el cerebro y los patrones dinámicos de conectividad funcional a través de diversos sistemas. Por otra parte, los investigadores debieran ir más allá de asignar respuestas cerebrales a los distintos fenómenos psicológicos para hacer inferencias sobre los estados psicológicos basados en la actividad cerebral. La neuroimagen proporciona información única y valiosa sobre la organización del cerebro humano, lo que está en juego aquí es la capacidad de aprender sobre la organización de la mente a partir de datos del cerebro. Hacer inferencias psicológicas a partir de la actividad cerebral es una tarea extremadamente difícil, y las inferencias funcionales en estudios de neuroimagen con frecuencia han sido realizadas en una manera “ad hoc”. Una inferencia psicológicamente válida requiere la comparación de activaciones a través de una serie de estados psicológicos; el metanálisis anteriormente presentado es una forma de llevar a cabo estas comparaciones. Una inferencia formal sobre los estados psicológicos a partir de datos de neuroimagen se puede llevar a cabo utilizando sistemas de clasificación y esto es una nueva línea de trabajo muy prometedora. En general, durante los últimos 15 años se ha visto una explosión en la aplicación de métodos de imágenes cerebrales a los fenómenos emocionales. El campo emergente de la neurociencia afectiva se ha embarcado en la búsqueda de respuestas a dos cuestiones interdependientes, acerca de la ubicación de las regiones del cerebro que representan la información afectiva y las distinciones psicológicas que definen las condiciones para su activación. Dado que la información se acumula, se pueden realizar asignaciones específicas entre los estudios de las poblaciones humanas normales, los estudios psicológicos de patología cerebral, y los modelos animales. La neuroimagen allana el camino para la sinergia entre estos campos muy dispares, al referirse al lenguaje común del cerebro. Cuando los datos de distintos estudios de neuroimagen se acumulan, aparece una remarcable y a veces subestimada consistencia entre los trabajos de estimulación en animales y humanos. Como estos datos están acumulados, unos mapas más elaborados y refinados entre la actividad cerebral y los procesos afectivos, llevarán a una mayor sinergia entre las neurociencias.



**Figura 2.3:** Regiones cerebrales claves implicadas en los procesos relacionados con la emoción. Se muestra el córtex insular (rojo); Tálamo (rojo); amígdala (amarillo); ganglios basales, compuestos por el caudado (azul), putamen (verde), y globo palido (cian); la superficie medial del córtex prefrontal (MPFC) y el córtex cingulado anterior (ACC).



## **2.6 CONCEPTOS GENERALES DE RMf**

En este apartado se van a describir los conceptos clave relacionados con la Resonancia Magnética funcional, técnica utilizada en la realización de esta tesis.

### **2.6.1 BREVE EVOLUCIÓN HISTÓRICA**

En los años 40 los equipos de Bloch y Pucell sentaron las bases físicas del fenómeno de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (Bloch, 1946; Purcell y cols., 1946). Ambos investigadores compartieron el Premio Nobel de Física en 1952 por este descubrimiento (Bloch, 1952; Purcell, 1952). En 1967, Jasper Jackson comenzó a aplicar en organismos vivos los descubrimientos logrados hasta entonces. En los años 70, autores como Lauterbur o Mansfield introdujeron la aplicación de gradientes para obtener información sobre la estructura tridimensional de los compuestos, surgiendo lo que actualmente se conoce como imagen por Resonancia Magnética (RM). En 1972 Paul Lauterbur, en la Universidad estatal de Nueva York, logró crear una imagen de los protones en una muestra de agua, después obtuvo reproducciones de vegetales y animales, llegando por fin a probarlo con seres humanos (Lauterbur, 1973). La imagen por resonancia magnética fue introducida con propósitos clínicos en los años 80, lo que supuso una gran revolución en el campo de la medicina, en especial en las neurociencias.

### **2.6.2 DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA**

En líneas generales, el fenómeno de RM consiste en que determinados núcleos atómicos, cuando se someten a la acción de un campo magnético intenso, pueden absorber energía selectivamente en forma de radiación electromagnética de radiofrecuencia (RF). Este fenómeno se denomina resonancia magnética y es el que da nombre a la técnica de imagen por RM.

Para retornar al estado de equilibrio inicial, los núcleos atómicos deben devolver la energía que han captado. Este proceso se conoce como relajación, y en él los núcleos inducen una señal eléctrica que se registra en una antena receptora y proporciona las imágenes y la señal espectroscópica de RM.

La señal que se recoge proviene de los protones de hidrógeno, por lo que su intensidad depende principalmente de la densidad de estos protones, pero puede verse profundamente modificada por el entorno de los mismos. El campo magnético creado por un electroimán actúa sobre los protones de hidrógeno de los tejidos y hace que éstos se orienten formando ángulos específicos con la dirección del campo al que están sometidos. En este estado, se administran impulsos de radiofrecuencia mediante una bobina. Estos pulsos cambian la orientación de los protones. Cuando se interrumpe el pulso, los protones vuelven a su posición original de equilibrio, liberando energía en forma de señales de radio que son captadas por un receptor y analizadas por un ordenador que las transforma en imágenes. Es justamente la señal de la relajación (el retorno espontáneo de los protones a su estado de equilibrio) la que aporta la información sobre la composición de los tejidos estudiados. Bloch formuló dos hipótesis para explicar las modalidades por las que los momentos magnéticos de los protones vuelven a su posición de equilibrio tras una excitación. De las ecuaciones de Bloch se deriva que la componente del vector de magnetización de los protones aumenta en el eje paralelo al campo principal de la máquina (eje z) y disminuye en el plano transversal (plano xy) según constantes (denominadas T1 y T2, respectivamente) diferentes; siendo la disminución en el plano transversal mucho más rápida que la restauración en el eje paralelo al campo magnético de la máquina (Desgrez y cols., 1991; Birn y cols., 1999).

En un experimento típico, se coloca al sujeto objeto del estudio en la máquina de resonancia y se le aplica un paradigma de estimulación, consistente en realizar una tarea intercalando periodos de reposo.

Durante todo el experimento, se adquieren sucesivas imágenes de todo el cerebro en un tiempo muy corto. Con la secuencias de pulsos adecuadas se pueden captar cambios de señal que tienen lugar gracias a la acción de una serie de contrastes que pueden afectar tanto a la magnetización longitudinal o T1 como al tiempo de relajación transversal o T2 de aquellas áreas estimuladas. Según sea la fuente de contraste externa o interna, los efectos serán sobre T1 o T2 (Piñeiro y cols., 2000).

Posteriormente, para determinar aquellas áreas donde se ha producido una variación significativa de la señal, se aplican diferentes procesamientos con el fin de incrementar la relación señal-ruido y se procede a comparar el periodo de activación con el de reposo, utilizando diversos métodos estadísticos.

Para la realización de un experimento utilizando RMf se necesita:

- a. Equipo de resonancia y estimulación. Dependiendo del mismo se seleccionarán la secuencia de pulsos con la que vamos a detectar la señal.
- b. Un paradigma, que determina la forma de aplicación del estímulo a estudiar.
- c. Equipo informático para el procesado de la señal, análisis estadístico y presentación de los resultados.

### 2.6.3 CAMPOS MAGNÉTICOS QUE INTERVIENEN EN LA IRM

Los campos magnéticos que intervienen en Imagen de Resonancia Magnética (IRM) son:

- a. El campo principal ( $B_0$ ), suele ser de 0.5, 1, 1.5, 2 o 3 Tesla (1 Tesla es una medida de intensidad magnética equivalente a  $10^4$  Gauss; el campo terrestre es de 0.5 Gauss, es decir de  $5 \cdot 10^{-5}$  Tesla), que está producido por bobinas eléctricas colocadas a temperatura del helio líquido (4oK) para asegurar el estado de superconductividad.
- b. Gradientes de campo: Variaciones lineales en función del espacio que se añaden transitoriamente al campo principal  $B_0$ , para poder localizar las señales que corresponden individualmente a cada vóxel (unidad mínima de volumen). Suelen ser del orden de un Gauss por cm. Debido a su intensidad, los esfuerzos mecánicos que sufren las bobinas que los generan dan lugar a los clásicos “martillos” (ruido intermitente que pueden llegar a alcanzar hasta los 100 dB en las secuencias Eco planares) percibidos.
- c. Campo oscilante de alta frecuencia: Constituye el agente exterior que provoca la resonancia. Sus oscilaciones no son más que la traducción local del paso de una onda electromagnética del espectro de las radiofrecuencias. Estas ondas están producidas por corrientes eléctricas que recorren unas bobinas generalmente llamadas antenas emisoras. Dado que la duración de las emisiones es muy breve (del orden de milisegundos), se las suele llamar impulsos.

Los componentes fundamentales de un equipo de Imagen por RM son, por lo tanto:

- a. Imán, creador del campo electromagnético
- b. Bobinas de gradiente
- c. Antena emisora/receptora de radiofrecuencia
- d. Ordenador

Estos electroimanes cuentan con potentes sistemas de refrigeración que aseguran la superconductividad de manera que se pueda tener una corriente eléctrica continua circulando permanentemente sin gasto relevante de energía por el electroimán que genera el campo magnético constante y estable en el tiempo (B0).

El equipo de RM se encuentra dentro de un cuarto recubierto de cobre en su interior para evitar la interferencia de ondas de radiofrecuencia que pudieran llegar del exterior (“Jaula de Faraday”).

#### **2.6.4 RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL Y CARACTERÍSTICAS DEL CONTRASTE BOLD**

Se entiende por Resonancia Magnética Funcional (RMf, en inglés fMRI funcional Magnética Resonance Imaging), una modalidad particular de IRM por la cual es posible medir las variaciones en la imagen de la intensidad de la señal asociadas a los cambios metabólicos y/o hemodinámicos, que acompañan a la activación celular desencadenada por una tarea o estímulo determinado (Piñeiro y cols., 2000).

Hasta los años 80, la relajación transversal de la señal de magnetización asociada a inhomogeneidades propias del campo magnético (llamada T2) era considerada como una señal artefactuosa y de poca utilidad. Para solucionar esta salvedad, se utilizaba o bien la técnica denominada “eco de espín” (*spin-echo*) donde un segundo impulso de radiofrecuencia eliminaba los desfases debidos a las inhomogeneidades del campo; o bien se reducía al máximo el tiempo en la obtención de la señal, lo que permitía la obtención de una imagen o corte en menos de 100 ms la primera y alrededor de 1 segundo la segunda (como por ejemplo en las secuencias denominadas FLASH, *Fast Low-Angle Shot*) (Haase, Frahm, y cols., 1986). Fue entonces cuando se constató que la presencia de sustancias paramagnéticas (aquéllas que bajo la influencia de un campo magnético crean un campo magnético local de igual sentido) en la sangre podrían actuar como un marcador de contraste vascular. El contraste utilizado en los primeros estudios funcionales fue externo, concretamente un compuesto de gadolinio. Una fracción de un milimol de contraste por kilogramo de peso era suficiente para dar una pérdida de señal alrededor del vaso sanguíneo. Los primeros en aplicar esta técnica en el estudio de la activación cerebral en humanos fue el equipo de Belliveau. En un artículo publicado en 1991 compararon la imagen obtenida durante una situación de estimulación visual en la que se inyectó contraste paramagnético; con la imagen obtenida con los sujetos en reposo y en oscuridad. Hallaron un incremento del volumen sanguíneo en el área visual primaria (Belliveau y cols., 1991). Trabajando en experimentación animal, Ogawa y cols. (1990) y Turner y cols. (1991), por separado, observaron que se podían obtener resultados de contraste similares a los de Belliveau simplemente observando cambios en estado de oxigenación de la sangre. Esta observación provenía del hecho, descrito por Faraday y medido por Pauling y Coryell (1936), de que la deoxihemoglobina es más paramagnética que la oxihemoglobina, por lo que la deoxihemoglobina podía considerarse como un medio de contraste interno cuando se utilizaran secuencias sensibles a las inhomogeneidades del campo magnético. Thulborn y cols. (1982) demostraron que el porcentaje de señal de la deoxihemoglobina decaía más rápidamente que el de la oxihemoglobina.

Finalmente, en 1992, los equipos de Kwong en el Massachusetts General Hospital en Boston y Ogawa en Minesota, publicaron los primeros experimentos en humanos que demostraron que los cambios en deoxihemoglobina en el córtex visual, cuando el sujeto es estimulado por la luz de una linterna, eran suficientes para medir cambios en las imágenes de resonancia magnética de cortes de la cisura calcaria. La técnica se denominó “Contraste dependiente del nivel de oxigenación en sangre” (BOLD, *Blood Oxygenation Level-Dependent Contrast*) y supuso la posibilidad de estudiar la activación cerebral sin emplear agentes de contraste externos, ni dosis radiactivas y con la resolución espacial de

la IRM. La señal observada indicaba un descenso relativo de la concentración de deoxihemoglobina. Entonces surgió la técnica de RMf, basada en el estudio del nivel de oxigenación de la sangre para evidenciar la activación neuronal.

Según el acoplamiento neurovascular, toda neurona cuya actividad aumenta requiere mayores cantidades de energía (glucosa) y oxígeno para funcionar adecuadamente; por lo tanto, la activación cerebral se acompaña de un incremento de la perfusión vascular regional (Jueptner y Weiller, 1995; Heeger y Ress, 2002). Este incremento sanguíneo hacia el área activada excede largamente el consumo habitual de oxígeno (Fox y Raichle, 1986), como consecuencia, una gran parte de sangre oxigenada pasa a la fase de retorno venosa (se produce una arterialización de la sangre venosa (Fox y Raichle, 1986; Fox y cols., 1988; Malonek y Grinvald, 1996; Malonek y cols., 1997; Vanzetta y Grinvald, 1999). La presencia de oxihemoglobina (sustancia con propiedades diamagnéticas, es decir sin efecto acusado sobre el campo magnético) en el lecho capilar “amortigua” las inhomogeneidades de campo (debidas a la deoxihemoglobina, paramagnética), con lo que el desfase de los espines (y en consecuencia la disminución de señal T2) no se produce y se recoge una señal mayor en el área activada que la que se produciría en condiciones de reposo.

Para evaluar la activación cerebral, se compara la señal recogida en una condición de reposo con la recogida en una condición de activación. En los estudios de RMf se recogen un gran número de imágenes cerebrales de manera consecutiva. Durante la adquisición se presentan estímulos en periodos apropiados. Los estímulos pueden ser sensoriales, motores, tareas cognitivas, actividad mental requerida por parte del sujeto e incluso actividad mental espontánea que el sujeto no puede controlar. Las imágenes adquiridas en ausencia de tales estímulos son utilizadas como control. Las imágenes adquiridas durante la respuesta a la estimulación se comparan con estas imágenes control. La evidenciación de actividad cerebral mediante RMf se basa en esta comparación de señal de RM que se obtiene en al menos dos situaciones diferentes (Ogawa y cols., 1998). Dado que durante una tarea cualquiera pueden darse procesos cerebrales adicionales al que se pretende evaluar, es importante seleccionar cuidadosamente las tareas que van a servir como activación y como control (Sunaert y cols., 1998).

Con el surgimiento de la RMf en los años 90, se inició una nueva era en lo relativo al estudio de la función cerebral, disponiéndose por vez primera y en un mismo equipo, del instrumental necesario para obtener imágenes de alta resolución espacial, útiles para la práctica clínica diaria y la posibilidad de realizar estudios funcionales “in vivo” de una forma no invasiva, con una relativa alta resolución temporal.

El resultado final de un estudio de RMf es un mapa en el cual cada unidad espacial de información, o voxel, viene representada por un valor estadístico que indica el grado de probabilidad de que en ese lugar se produjese un cambio de señal por azar (no relacionado con el paradigma de estimulación).

### **2.6.5 REALIZACIÓN DEL EXPERIMENTO Y ANÁLISIS DE LA SEÑAL EN RMF**

Una vez decidida qué se pretende estudiar, se deben elegir los siguientes parámetros:

- El paradigma: Una tarea que el sujeto ha de realizar mientras se adquieren las imágenes. Habitualmente se elige un estado de reposo, donde el sujeto permanece sin realizar ningún tipo de actividad y un periodo de activación en el que el sujeto realiza una actividad determinada.
- Los pulsos de secuencia: Dependerán de nuestro equipo y de la resolución espacio - temporal.

- El protocolo de análisis: Debe permitir tratar la señal para minimizar las posibles fuentes de ruido y aumentar la relación señal ruido, proceder al análisis comparativo entre ambos períodos y poder superponer el resultado obtenido sobre una imagen estructural de alta resolución, para poder localizar la actividad.

### **2.6.6 PARADIGMA: ELEMENTOS A TENER EN CUENTA**

La elección del paradigma depende de la función cerebral a estudiar. Se compara entre dos situaciones diferentes cuyos cambios obtenidos van a ser pequeños, por lo que se debe intentar mejorar al máximo la relación señal – ruido. Lo habitual y más simple, es alternar periodos de reposo con periodos de activación, durante los cuales se presenta un estímulo o se realiza una tarea (diseño en bloques).

Las consideraciones que se deben tener en cuenta son fundamentalmente la duración del periodo de control y activación (dependerá en parte de la rapidez de adquisición o TR), y el número de veces que se debe de repetir la prueba para obtener un suficiente poder estadístico. No hay una duración considerada óptima de los diferentes períodos, pero sí es necesario recordar dos cosas:

- El retraso entre el comienzo de la activación y la génesis de la señal.
- El consiguiente retraso en alcanzar el nivel basal después del cese de la señal (que es algo más prolongado que el primero).

Por lo tanto, si se escogen períodos demasiado cortos ( $< 5$  s) puede que no se obtenga ningún resultado. Períodos de activación demasiado largos pueden dar lugar a cansancio y a un aumento del movimiento, así como la tendencia del ruido de baja frecuencia a enmascarse con las fases de activación (McCarthy y cols., 1996).

Si el TR es mayor que la duración de la respuesta hemodinámica, se puede tener contaminación por el ruido de baja frecuencia (respiración y latido cardíaco). Puede que exista un fenómeno de habituación, por lo que, después de determinado tiempo, la intensidad de la señal caiga.

Teniendo todo esto en cuenta, puede que con periodos de entre 10 y 30 segundos sea suficiente (dependiendo de la función estudiada), aunque no existe ningún consenso o normalización en cuanto a esto (Obrig y cols., 1997; Skudlarski y cols., 1999).

En cuanto al segundo punto, para incrementar la relación señal-ruido se procede a una promediación de las respuestas, repitiendo la prueba una serie de veces durante el mismo experimento. El número de repeticiones varía según el análisis posterior, pero tampoco hay nada establecido a este respecto.

### **2.6.7 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA SEÑAL**

El fin último de cualquier experimento utilizando la neuroimagen funcional es determinar la distribución espacial de la respuesta cerebral ante un determinado estímulo, con objeto de saber qué áreas se encuentran activadas y en qué medida (cuantificación de la activación). Para ello es necesario procesar y analizar la señal. Se han propuesto diferentes métodos de análisis, lo que indica que ninguno de ellos es óptimo para todos los propósitos. Cada uno de ellos tiene sus ventajas e inconvenientes y el éxito de todos ellos radica en conocer sus limitaciones, para poder aplicarlos correctamente.

Básicamente, se pueden encontrar dos aproximaciones diferentes del análisis de la señal.

1. Realización de inferencias estadísticas a partir del modelo construido: Uno de los modelos más exitosos para procesar la señal es intentar ajustar el resultado obtenido a una serie de combinaciones lineales de variables experimentalmente controlables. La construcción del modelo estadístico es un procedimiento complejo, ya que existen una serie de factores importantes cuya exacta naturaleza se desconoce. Así por ejemplo, el patrón temporal que sigue la señal no es del todo conocido (la señal en RMf es compleja); el ruido, que contamina la señal debido al pequeño porcentaje de variación con respecto a la línea basal, tiene una estructura complicada y tampoco esta bien caracterizada (hay que considerar fuentes no uniformes de ruido que son difíciles de describir con los modelos generales de estadística), puede variar de unas estructuras cerebrales a otras y puede presentar componentes periódicos debido a artefactos fisiológicos. Los métodos de procesamiento y análisis en RMf fueron, en su origen, heredados de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y adaptados para su utilización en RMf. Básicamente consisten en la aplicación de una serie de algoritmos matemáticos para mejorar la relación señal – ruido, realizar el análisis estadístico y presentar los resultados. El método de análisis más ampliamente empleado se basa en el Modelo Lineal General (General Linear Model o GLM o regresión multilínea) en el cual, un conjunto de variables  $Y$  (que representaría la variación de la intensidad de la señal en cada voxel) se pueden correlacionar o explicar mediante una combinación lineal de una serie de variables predictoras  $X$ , más un error.

$$Y = Xb + error \quad (2.1)$$

Posteriormente se podrían comprobar uno o varios coeficientes del sistema lineal en cada vóxel, resultando una distribución espacial de parámetros estadísticos o mapa paramétrico de estadísticos (Statistical Parametric Maps o SPM) (Acton y cols., 1998; Friston, Frith y cols., 1995; Friston, Holmes y cols., 1995; Worsley y cols., 1995).

El diseño experimental y el modelo utilizado para testar la respuesta de las variables controlables es lo que se denomina “diseño de la matriz”. Finalmente, se hacen una serie de inferencias (generalmente basadas en la hipótesis nula) utilizando correlaciones, t-test o valores  $z$  ( $z$ -scores). Este sistema hace varias asunciones, como por ejemplo la linealidad del sistema, que no varía con el tiempo, que los vóxeles son independientes y que señal y ruido tienen una distribución gaussiana. Si se comprueba que lo anterior es cierto, entonces los datos pueden analizarse bajo la teoría del campo aleatorio Gaussiano (GRF o Random Field Theory) (Worsley y cols., 1998).

2. Métodos no inferenciales : Entre ellos tenemos el análisis de componentes principales (PCA o principal component analysis), el análisis de componentes independientes (ICA o independent component analysis) y el modelo de subperfil de escala (SSM o scale subprofile model). En general nos permiten examinar genéricamente el comportamiento de la señal y comprobar que nuestro modelo de análisis cumple las asunciones establecidas ayudando a construir o elegir el modelo estadístico (Peterson y cols., 1999).

## 2.7 CONCEPTOS GENERALES DE CONECTIVIDAD

Santiago Ramón y Cajal demostró que el sistema nervioso y el cerebro estaban formados por células, al igual que el resto de los tejidos vivos (Cajal, 1909). Esas células fueron llamadas neuronas y las conexiones entre ellas, las sinapsis, son la base para su funcionamiento y la comunicación entre ellas. Todo lo que ocurre dentro del cerebro puede describirse como un entramado de descargas eléctricas y reacciones bioquímicas entre neuronas. Las neuronas están organizadas en circuitos microscópicos

que a su vez se ordenan en sistemas sucesivos cada vez más complejos.

A partir del siglo XIX la observación y estudio de síndromes o enfermedades debidas a lesiones cerebrales, juega un gran papel en el desarrollo de las ciencias del cerebro. Por primera vez era posible establecer algunas correlaciones entre determinadas partes del cerebro y funciones mentales. El médico francés Paul Broca fue uno de los pioneros en el descubrimiento de la localización cerebral de algunas funciones. Tras varias autopsias a pacientes que habían sufrido un deterioro en su lenguaje, pudo determinar una relación entre la expresión oral y la tercera circunvolución del lóbulo frontal izquierdo. Investigaciones posteriores han confirmado que en esa zona se localiza la capacidad de expresión verbal.

Durante los últimos años, esta tendencia a asignar áreas cerebrales a tareas específicas ha continuado a medida que se ha ido conociendo el cerebro con mayor nivel de detalle. Gracias a las investigaciones que se apoyan en neuroimágenes, se han determinado áreas del cerebro responsables de funciones superiores como el aprendizaje, la memoria o el cálculo (Russell y cols., 2007). Sin embargo, el análisis de la actividad cerebral global ha determinado que muchas tareas tienen un patrón particular de conexiones neuronales que implica diversas áreas del cerebro, de tal manera que no son sólo importantes unas determinadas áreas del encefalo, sino también cómo están conectadas entre sí (Russell y cols., 2007). Por consiguiente, cada tarea está caracterizada por un patrón propio de activación cerebral y mediante este patrón determinado se puede reconocer la tarea (Sporns, 2008).

Estos hallazgos abren una amalgama de tareas cerebrales que pueden ser clasificadas en función de su patrón de conexiones neuronales (Sporns, 2008). Este hecho ha conducido a la investigación sobre técnicas que permiten analizar funciones mentales de orden superior, tales como el razonamiento abstracto. Es de esperar que estas técnicas que se centran en el estudio de la conectividad entre áreas cerebrales permitan mejorar de forma directa los diagnósticos y, de forma indirecta, los tratamientos de desordenes mentales como el autismo, la depresión y la esquizofrenia.

En esta tesis se describen las diferentes técnicas que se han desarrollado para estudiar la conectividad anatómica (o estructural), funcional y efectiva del cerebro. Se enfatiza la posibilidad de que futuras estrategias puedan ser utilizadas para entender las interacciones entre las diferentes regiones cerebrales integrando los modelos anatómicos con los funcionales.

Antes de abordar con detalle estas metodologías, es necesario introducir los conceptos de segregación e integración funcional, transferencia de información y conectividad.

### **2.7.1 SEGREGACIÓN FUNCIONAL E INTEGRACIÓN FUNCIONAL EN EL CEREBRO**

En el cerebro concurren dos principios complementarios de organización funcional, la segregación y la integración funcional (L. Lee y cols, 2003).

El concepto de **segregación funcional** parte de la base de que determinadas funciones cognitivas se encuentran ubicadas en regiones cerebrales concretas. Los trabajos de Paul Broca y sus contemporáneos marcaron un hito en esta materia y empezaron a considerar la existencia de asociaciones entre determinadas localizaciones y funciones específicas. La caracterización de la actividad cerebral en términos de especialización funcional de las áreas del cerebro superiores cognitivas y sensoriales, ha sido el enfoque principal de la neuroimagen funcional. Sin embargo, la actividad cerebral caracterizada en términos de especialización funcional no revela nada sobre cómo las diferentes áreas cerebrales se comunican entre sí, proporcionando una visión limitada del sustrato de los procesos investigados.

A partir de determinadas investigaciones, se ha podido determinar que estas regiones no trabajan de forma independiente, sino que interactúan entre ellas creando circuitos neuronales que son dependientes de alguna función cognitiva más compleja y por ello se han desarrollado distintos enfoques para investigar la integración de las áreas funcionales especializadas.

Como se ha podido comprobar en multitud de estudios de conectividad, muchas actividades mentales no presentan una ubicación clara. Esto ocurre con frecuencia en cualquier actividad mental más compleja, la cuál se subdivide y se reparte por distintas localizaciones cerebrales. Es el caso, por ejemplo, de los cálculos matemáticos o de la acción de reconocer un rostro. Para abordar estas tareas se activan muchas zonas del cerebro y no solamente una. Estos procesos cognitivos no pueden entenderse solamente como específicos de una región ya que el cerebro no actúa de forma aislada (Mesulam, 1990).

Cada vez es más evidente que el cerebro ejecuta muchas funciones en paralelo, relacionadas entre sí pero que ocurren en lugares diferentes. Estas funciones están ligadas de manera dinámica y no como una sucesión jerárquica. Los procesos en el cerebro no convergen en un solo lugar, sino que ocurren de forma paralela y en una estructura distribuida. Este concepto se engloba en el término **integración funcional**.

### 2.7.2 TRANSFERENCIA DE INFORMACIÓN

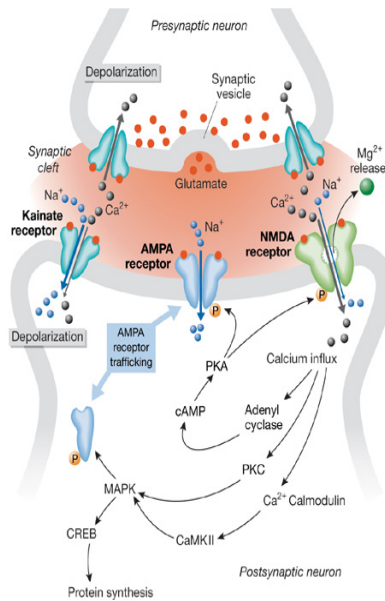
El conocimiento de las conexiones directas entre dos neuronas o áreas de la corteza es importante, pero una descripción más completa de estas conexiones incluye la información y cómo se transmite.

Esta transferencia de información, a nivel biológico, se traduce en una transmisión de señales entre las neuronas que se produce habitualmente por la liberación de un neurotransmisor en la sinapsis. Este neurotransmisor es capaz de unirse a una proteína situada en la membrana de la célula postsináptica. En este acoplamiento, el neurotransmisor se acopla con su receptor, abre un canal de iones en la membrana que permite la entrada o salida de iones (dependiendo del neurotransmisor del que se trate), y provoca un cambio en la diferencia de potencial en la membrana, que se transmite a lo largo de la neurona. De esta forma, se transmite la señal nerviosa tanto en el cerebro como en el resto del sistema nervioso.

En definitiva, para introducir el concepto de conectividad en toda su extensión, entendiendo la importancia de la función, se debe definir el concepto de información y su transferencia como la dependencia del estado de un sistema sobre el estado de otro sistema, o sea, su causalidad.

Por último, cabe resaltar en este apartado, que el potencial para realizar la transferencia de información depende del número de axones, número de sinapsis, detalles de función de transferencia sináptica, etc.



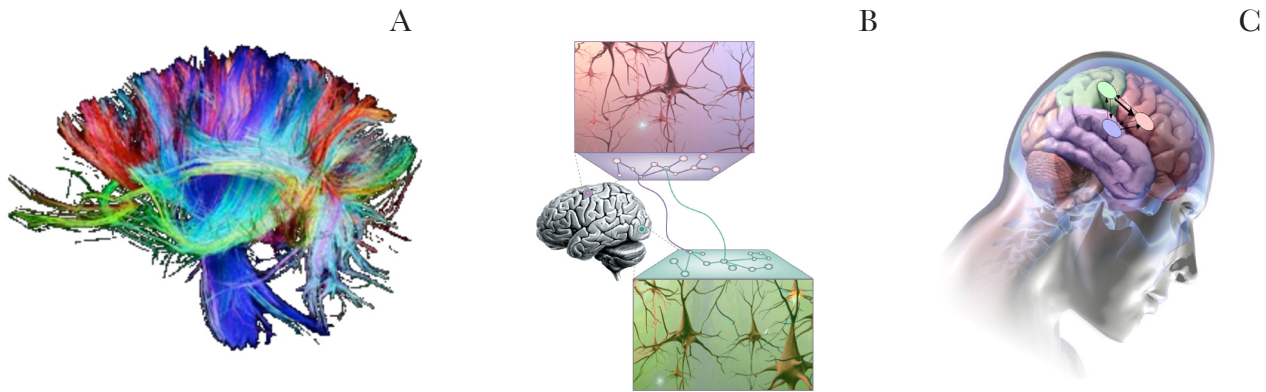


**Figura 2.4:** receptor en la sinapsis (AMPA vs NMDA). Extraído y modificado de (L. Lee y cols, 2003)

### 2.7.3 CONECTIVIDAD

Según los conocimientos actuales en neurociencias, se considera que (el procesamiento de información) está determinado por la manera en que las poblaciones celulares del cerebro interactúan entre sí, en lo que se denomina “conectividad funcional”. Tal conectividad está, hasta cierto punto, determinada por la conectividad anatómica (o estructural), pero el hecho de que dos áreas cerebrales estén conectadas anatómicamente no significa que siempre vayan a participar en los mismos estados cognitivos. Se puede pensar en la anatómica como la conectividad estática y la funcional como la dinámica, que está determinada por las actividades celulares de los circuitos neurales. Hay gran interés actualmente en estudiar la dinámica de la conectividad funcional, tanto en procesos cognitivos normales como en enfermedades.

Se puede clasificar la conectividad en función de la transferencia de información. Por un lado se estudiará la conectividad en función del potencial para la transferencia de información, es lo que se denomina **conectividad Anatómica o Estructural**, que es equivalente a estudiar las condiciones o entorno físico en los que se realiza la transferencia de información. Por otro lado, se estudiará la conectividad relativa a la transferencia de información, que engloba tanto la **conectividad Funcional** como la **conectividad Efectiva**. La conectividad funcional es equivalente al término estadístico de **correlación y coherencia**. En cambio, la conectividad efectiva es equivalente al término **causalidad y transferencia de información**.



**Figura 2.5:** A) La conectividad Estructural se refiere a las rutas de fibras y las conectividades anatómicas y sinápticas B) Conectividad Funcional se refiere a las dependencias estadísticas e interrelaciones no dirigidas C) La conectividad Efectiva describe las interacciones dirigidas entre regiones y puede interpretarse como una combinación de la conectividad estructural y funcional. Extraído y modificado de Nature Reviews Neuroscience 2, 229-239 (Abril 2001).

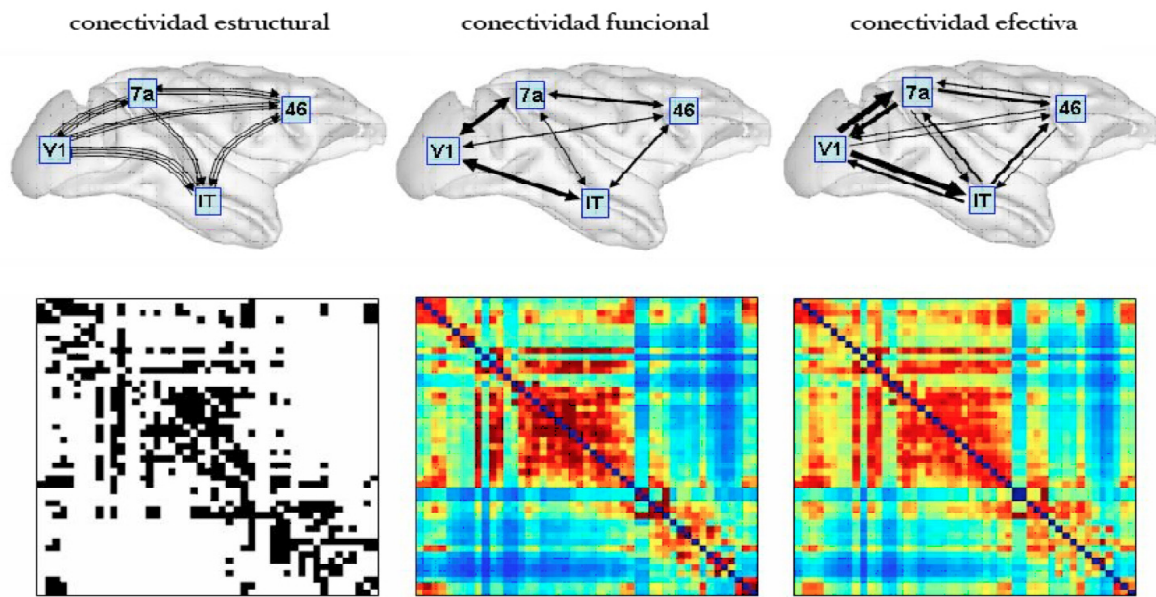
### CONECTIVIDAD CEREBRAL Y SUS TIPOS

El concepto de conectividad cerebral engloba aspectos tales como la diferencia e interrelaciones de la organización cerebral (Horwitz, 2003). Existen, por lo tanto, diferencias fundamentales entre la conectividad estructural, la conectividad funcional y conectividad efectiva (Friston, 1994) en cuanto a qué conceptos de la conectividad cerebral explican (figura 2.5).

La **Conectividad Anatómica o estructural** consiste en una red de conexiones físicas de conjuntos de neuronas enlazadas (red sináptica), así como sus atributos biofísicos estructurales asociados, caracterizados por parámetros como fuerza sináptica o efectividad. Sólo las técnicas invasivas, como por ejemplo la disección, ofrecen la posibilidad hoy en día de establecer cuáles son las conexiones axonales reales. Sin embargo las técnicas de imagen de RM potenciadas en difusión con Imágenes de Tensor de Difusión (DTI), aunque carecen del mismo nivel de detalle, son imprescindibles como marcadores “in vivo” para determinar la existencia y los cambios temporales en los tractos de fibra.

La **Conectividad Funcional** es fundamentalmente un concepto estadístico. En general, la conectividad funcional captura desviaciones desde la independencia estadística entre unidades neuronales que pueden ser espacialmente remotas. La dependencia estadística se puede calcular a partir de medidas de correlación, covarianza o coherencia espectral. La conectividad funcional se calcula a menudo entre todos los elementos de un sistema, independientemente de si estos elementos están conectados por vínculos estructurales directos. A diferencia de la conectividad estructural, la conectividad funcional es altamente dependiente del dominio del tiempo. Los modelos estadísticos entre elementos neuronales fluctúan en múltiples escalas de tiempo, algunos tan sólo en decenas o cientos de milisegundos. Cabe señalar que la conectividad funcional no hace ninguna referencia explícita a los efectos direccionales específicos (causa-efecto) o a un modelo estructural subyacente.

La **Conectividad efectiva** pretende describir los efectos direccionales de un elemento neuronal sobre otro. En principio se pueden inferir efectos causales a través de las perturbaciones de los sistemas, o cómo las causas preceden a los efectos en el tiempo, y esto se puede observar a través del análisis de las series temporales BOLD. Algunas técnicas para la extracción de conectividad efectiva requieren de la especificación de un modelo en el que se incluyan parámetros estructurales. Por el contrario, se pueden utilizar otras técnicas denominadas de “modelo libre”, por ejemplo aquellas que implican la aplicación de medidas de causalidad de las series temporales, como causalidad de Granger (Granger y cols., 1969) (Ding, M., Chen, Y., y Bressler, S.L. 2006).



**Figura 2.6:** En la parte superior se ilustran los distintos tipos de conectividad en el cerebro de un macaco. La conectividad estructural o anatómica (vía fibras) representa simplemente la presencia de conexiones axonales. Las forma de poder medirlo en vivo se realiza a partir de Imagen de Tensor de Difusión (DTI) y tractografía. La conectividad funcional (correlaciones) se define como las dependencias estadísticas de las series temporales entre distintas áreas, pero no es direccional, y analiza simplemente de correlaciones. Por último, la conectividad efectiva (flujo de información) que describe la influencia causal entre poblaciones de neuronas, por lo tanto específicamente cómo una región influye en otra. Entre otras técnicas, el Modelo Dinámico Causal es la herramienta que nos permite investigar la conectividad efectiva en humanos. En la parte inferior se muestran las matrices de conexiones estructurales binarias (izquierda), correlaciones simétrica (centro) y de la transferencia no-simétrica (derecha). Extraído y modificado de Sporns 2007, *Scholarpedia*.

Por último cabe, resaltar que los patrones de conectividad del cerebro pueden representarse en grafos o formato matricial (figura 2.6). La Conectividad estructural del cerebro constituye en estos casos un grafo disperso y dirigido. El grafo puede estar ponderado con pesos que representan las densidades de conexión o eficacia, o bien puede ser binario, con elementos que indican la presencia o ausencia de una conexión. En el caso de la conectividad funcional, la representación del cerebro forma una matriz completa y simétrica, en el que cada uno de los elementos de codificación viene dado por la dependencia estadística. Tales matrices pueden ser umbralizadas para producir grafos binarios no dirigidos, donde se puede controlar el grado de dispersión mediante el umbral. Por otra parte, la conectividad efectiva del cerebro, ofrece una matriz no simétrica completa.

Se presenta un cuadro resumen de las distintas técnicas que se explicarán a continuación. Se muestra en la tabla 2.4:

Tipos de Conectividad Cerebral	Técnica	Característica principal de la técnica	Limitaciones
Estructural	Clásica de disección	Gran precisión anatómica	Post mortem
	Mapas histológicos	Gran precisión anatómica	Post mortem
	DTI y Tractografía	Técnica in-vivo	No pondera la fuerza de las conexiones; no es una medida directa de la conectividad cerebral
Funcional	PCA	Patrones en función de variabilidad	Componentes sub o sobreestimadas
	ICA Group ICA, tensor ICA	Patrones distribuidos e independientes	Componentes sub o sobreestimadas
	Análisis semilla (SCA)	Interacción Bivariada	Influencia en el rdo. en función de la ubicación de la ROI
	Meta-Análisis	Inferencias poblacionales precisas	Hay que ponderar los distintos estudios para que tengan la misma representatividad
Efectiva	PPI	Moderador individual de la conectividad de dos variables	A la hora de representar sistemas neuronales, ya que las interacciones son una a una
	MAR – GC (Granger Causality)	Interacción Bivariada, time lag HRFs.	Método exploratorio
	DCM	Una herramienta potente en el modelado de la actividad multi-región	Cuando se definen modelos de complejidad baja.
	SEM	Una herramienta potente en el modelado de la actividad multi-región	Necesidad de conocimiento de modelos neurobiológicamente plausibles

**Tabla 2. 4:** Cuadro resumen que recopila distintas técnicas que abordan la conectividad

## 2.8 CONECTIVIDAD ANATÓMICA O ESTRUCTURAL

Como se ha visto anteriormente, la conectividad anatómica se define como un conjunto de conexiones físicas o estructurales entre las unidades neuronales (Olaf Sporns, 2002), así como sus atributos biofísicos asociados. El modelo físico de conexiones anatómicas es relativamente estable en escalas de tiempo cortas (segundos o minutos), pero a escalas mayores de tiempo (días) es probable que esté sujeto a cambios morfológicos significativos debido a la plasticidad de los patrones estructurales de conectividad. Es importante tener en cuenta que en la actualidad sólo los estudios de seguimiento invasivo, como las técnicas de disección, son capaces de demostrar de manera fehaciente conexiones axonales directas, es por ello que estas técnicas, comparadas con las de exploración in vivo, ofrecen un mayor nivel de detalle.

En todo análisis estructural de los patrones de conexión neuronal, la elección del análisis a realizar dependerá del nivel de la escala espacial que se utilice. En la actualidad el avance de las técnicas de RM de alta resolución hace posible examinar el córtex humano in vivo a resoluciones de 300

micras e incluso mayores (Walters y cols., 2007). Estas escalas se están aproximando a las resoluciones obtenidas mediante análisis histológico, lo cual permite contrastar la información obtenida con mapas cito-arquitectónicos para lograr una mejor parcelación de las imágenes obtenidas mediante RM.

A continuación se describen las principales técnicas que emplean este paradigma.

### **2.8.1 TÉCNICAS CLÁSICAS DE DISECCIÓN**

Existen diferentes procedimientos histológicos que tienen como finalidad la preparación del tejido nervioso para su observación al microscopio. El primer paso que se debe realizar es la fijación del tejido nervioso para impedir su rápida degradación. Una vez fijado el encéfalo, se secciona en finas láminas mediante un microtomo o criostato (figura 2.7). Las secciones se montan sobre portaobjetos de vidrio y se tiñen sumergiendo los portaobjetos en diversas soluciones químicas. Finalmente las secciones teñidas se cubren con una fina lámina de cristal.



**Figura 2.7:** Bloque cerebral completamente fijado (izquierda), bloque seccionado para su posterior observación al microscopio (centro y derecha)

### **2.8.2 MAPAS HISTOLÓGICOS CITOARQUITECTÓNICOS Y MIELOARQUITECTÓNICOS**

Dos posibles enfoques para estudiar la correlación entre morfología y función cerebral son, por una parte, estudiar las fibras mielinizadas del cerebro (mieloarquitectura) y, por otro lado, la estructura de las neuronas corticales (citoarquitectura). Esto plantea abordar el cerebro realizando una división fibro-sistemática, es decir, analizar los diferentes sistemas de fibras y dividir la corteza según sus conexiones con ella, o bien una división anatómica a partir de la propia estructura cortical.

Por consiguiente, se pueden establecer mapas citoarquitectónicos en los que el córtex cerebral se subdivide en distintas zonas dependiendo de las características celulares (tamaño, forma de las células, densidad celular en diferentes capas corticales, anchura de capas). Por otra parte, el córtex cerebral también se puede subdividir mediante mapas mieloarquitectónicos, basándose en las características de la mielinización (diferencias de densidad de las fibras mielinizadas y haces de fibras en diferentes capas corticales) (Toga y cols., 2006).

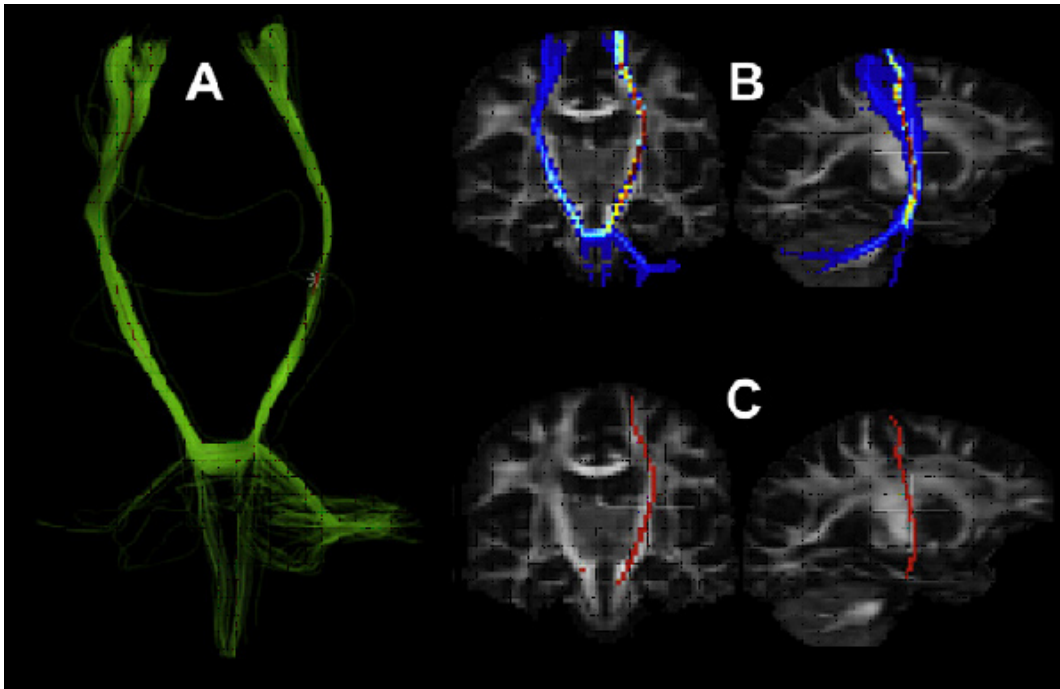
Los mapas citoarquitectónicos son una herramienta útil para la localización (por superposición) de regiones cerebrales activadas mediante estudio de imagen funcional. Sin embargo, la obtención de estos datos requiere de la observación de muestras post-mortem. Estos mapas solo pueden utilizarse de manera fiable para la comparación de datos funcionales, tras una normalización espacial a un espacio de referencia común. No se ha realizado hasta la fecha el análisis completo de la arquitectura de un cerebro individual in vivo, debido al problema del volumen parcial en las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética, ya que no está del todo clara la división entre sustancia blanca y sustancia gris y su posible asociación con los mapas cito y mieloarquitectónicos de las secciones histológicas (Eickhoff y cols., 2005).

### 2.8.3 IMAGEN DE RM POTENCIADA EN DIFUSIÓN. TRACTOGRAFÍA

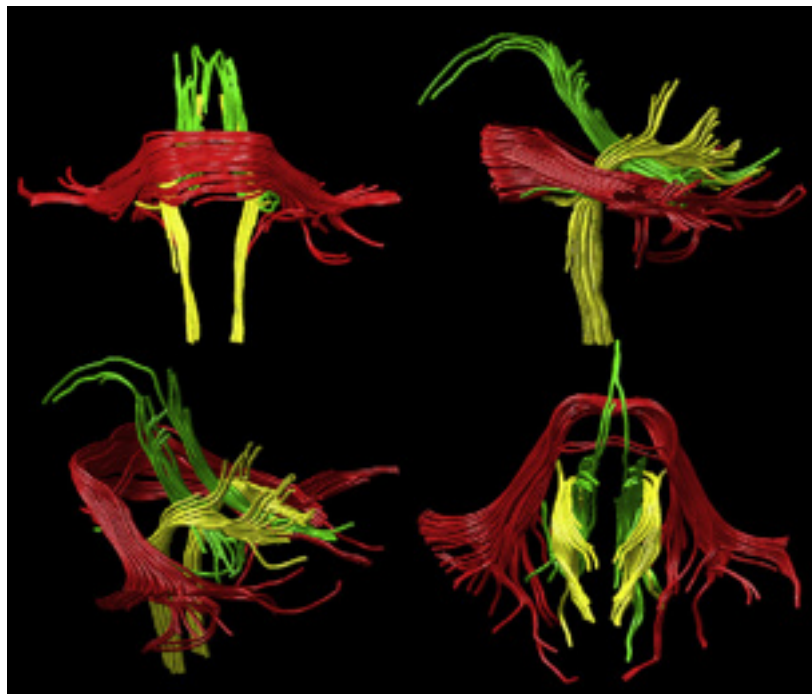
En la actualidad las técnicas de imagen de RM basadas en difusión son la única técnica no invasiva que permite estudiar la conectividad anatómica del cerebro humano (Derek K. Jones, 2008). Muchos grupos de investigación han demostrado que, reconstruyendo los principales circuitos de sustancia blanca, es posible visualizar de manera tridimensional haces de fibras significativamente similares a los obtenidos en la disección post-mortem. Sin embargo, mediante el trazado de tractos y la modelización mediante tensores es imposible reconstruir de manera totalmente detallada las principales rutas o caminos neuronales, especialmente cuando las fibras se ramifican o se cruzan. Los diversos métodos que han sido desarrollados para resolver el problema del cruce de fibras mejoran parcialmente las limitaciones del modelado por medio de tensores, sin embargo, todavía hay mucho trabajo por hacer. Actualmente es imposible diferenciar entre dos fibras que se cruzan o se “besan” en un mismo vóxel. De manera similar, un único haz de fibras que cambia su dirección dentro de un vóxel, introduce múltiples orientaciones de fibras que pueden ser reconstruidas a través de diversos métodos como una función de densidad de la orientación de las fibras, con algunos picos apuntando a caminos que las fibras finalmente no siguen. Es más, no siempre está claro qué pico debe seguirse para trazar un camino a través de estas arquitecturas complejas y el enfoque habitual es adoptar reglas intuitivas sobre la elección del pico que propicia el ángulo menor. Por tanto, aunque estos métodos son una mejora de la información ofrecida por el modelo de tensores, no son una solución completa y es necesario un mayor desarrollo de estos métodos para que puedan resolverse de manera unívoca las ambigüedades topológicas presentes en la sustancia blanca del cerebro humano.

En términos generales, la tractografía no acaba de ofrecer la posibilidad de ponderar la fuerza de las conexiones funcionales entre redes. Esto quizás explica la prevalencia del término conectividad cuando es utilizado en los estudios de tractografía de fibras, con áreas donde los voxels que marcan una alta probabilidad en los mapas de tractos, pueden ser considerados como anatómicamente muy conectados con el punto semilla (figura 2.8). Incorporar información sobre el cruce de fibras ayuda a reducir falsos negativos, pero no siempre falsos positivos (Behrens y cols., 2007). Es por ello que no debe confundirse sensibilidad con especificidad. Para establecer de manera robusta los caminos de sustancia blanca necesitamos de ambas propiedades. Incluso aun teniéndolas, tendremos que interpretar cómo un mapa probabilístico de tractos se correlaciona con el concepto de conectividad que estamos intentando cuantificar y cuáles son las consecuencias funcionales de los cambios en ese mapa probabilístico.

Unos de los principales problemas a resolver es la normalización de distancias. Considérese, por ejemplo, la parte del tracto córtico-espinal que evoluciona a ambos lados del punto semilla de la figura 2.9, desde el corte hasta el puente de Varolio. En esta sección solo hay un camino de sustancia blanca, por lo que los caminos no pueden ramificarse para unirse a otras redes. Por lo tanto, cualquier información que transcurra a lo largo de esa ruta o camino será transportada a lo largo de toda su longitud y, así pues, la conectividad funcional a lo largo de esta ruta es siempre la misma. Sin embargo, el mapa probabilístico sugiere que la conectividad anatómica (si es así como decidimos interpretar el mapa) cae a ambos lados del punto semilla. Las consecuencias biológicas y funcionales de tal fenómeno son difíciles de interpretar. Mientras que los algoritmos probabilísticos pueden revelar patrones de ramificación que no nos ofrecen los enfoques deterministas, debe interpretarse con precaución la disminución de probabilidad de un voxel en una ramificación. Por ejemplo, cuando mil tractos llegan a un punto de ramificación y se dividen en dos ramas al 50%, la conectividad resultante nunca sería mayor que el 50% de la obtenida antes de llegar al punto de ramificación. Estos problemas están planteados en la comunidad científica pero todavía no se ha encontrado solución.



**Figura 2.8:** Ejemplo de reconstrucciones artefactuosas. (A) Muestra las líneas individuales reconstruidas a partir de un algoritmo probabilístico originadas a partir del punto semilla indicado con una estrella. (B) Muestra los mapas de intersección de voxels umbralizados al  $\geq 1\%$ . Tanto en (A) como en (B), la ruta más visitada por debajo del punto semilla está entre el Puente y el tracto corticoespinal contralateral (C) Muestra que la umbralización con alta confiabilidad ( $\geq 50\%$  de intersección) elimina estos falsos positivos de las reconstrucciones. Extraído y modificado de Cortex 44 (2008) 936-952)

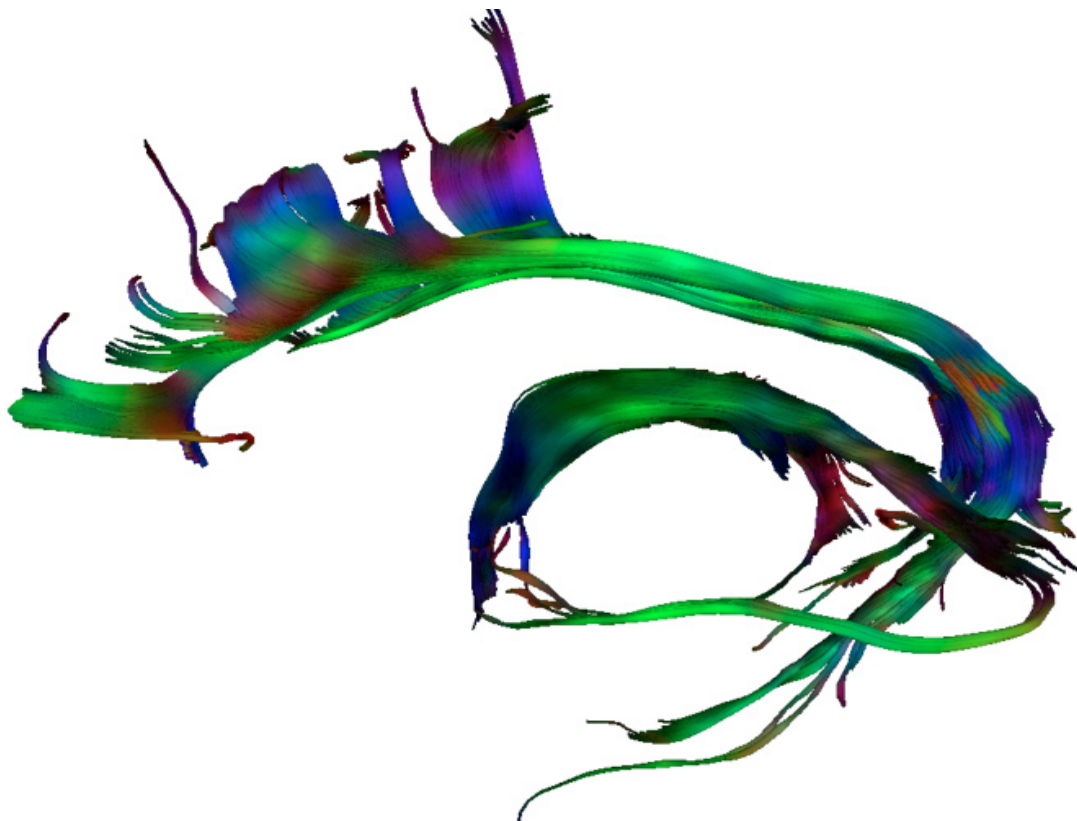


**Figura 2.9:** Reconstrucciones mediante tractografía con semilla en el pedúnculo cerebelar inferior (amarillo), medio (rojo), y superior (verde). La reconstrucción anatómica es incorrecta dado que la sección del tracto que une los pedúnculos cerebelares izquierdo y derecho a través del puente (líneas rojas) es un artefacto. Extraído y modificado de Dr MarcoCatani, Institute of Psychiatry.

Sorprendentemente, a pesar de la gran cantidad de trabajo realizada para desarrollar y refinar los algoritmos de encaminamiento, hay poco trabajo realizado para comparar las reconstrucciones

de tractos obtenidas mediante los métodos de difusión no invasivos, con los obtenidos mediante la disección neuroanatómica clásica. Una excepción son los trabajos de Lawes y cols. (2007a, y 2007b). Las comparaciones directas entre la disección virtual in vivo y las disecciones clásicas neuro-anatómicas, tal como ha realizado Lawes, son esenciales para conseguir una mejor comprensión sobre la precisión de los falsos negativos y los falsos positivos.

En conclusión, el establecimiento de los caminos de sustancia blanca a partir de métodos de imagen basados en difusión ha recorrido un largo camino desde que se observó por primera vez la difusión anisotrópica (Moseley y cols., 1990b). Sin embargo, la tractografía no ofrece una medida directa de la conectividad del cerebro humano, aunque bajo determinadas circunstancias puede ofrecernos información que está relacionada con la conectividad cerebral subyacente.



**Figura 2.10:** Reconstrucción mediante tractografía del sistema límbico. Imagen cedida por Ángel Alberich-Bayarri. *Cuantificación Quirón Valencia*

## 2.9 CONECTIVIDAD FUNCIONAL

La conectividad funcional se basa en el estudio del patrón de las correlaciones temporales que existe entre las distintas unidades neuronales (Olaf Sporns, 2003) (Friston 1993,1994). Tales correlaciones son con frecuencia el resultado de las interacciones neuronales a lo largo de conexiones anatómicas. En algunos casos las correlaciones observadas pueden deberse a una entrada común de una fuente neuronal externa o un estímulo. Las desviaciones de la independencia estadística entre los elementos neuronales se reflejan en una matriz de covarianza (o matriz de correlación) que, bajo ciertos supuestos estadísticos, puede ser interpretada como una representación de la conectividad funcional del sistema. Aunque las correlaciones temporales son quizás las más utilizadas para representar los patrones estadísticos en redes neuronales, otras medidas como la coherencia espectral o la consistencia en las relaciones relativas de fase (Bressler y cols., 2001) también pueden servir como indicadores de la conectividad funcional. Se trata en definitiva, de la asociación no dirigida entre dos o más series



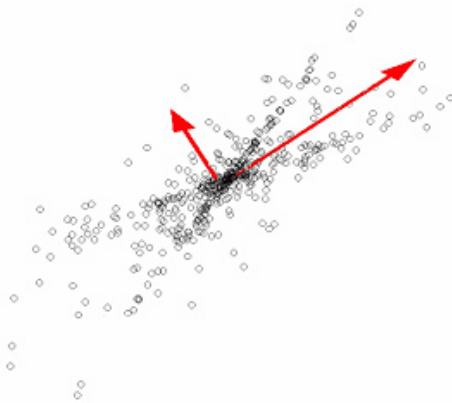
temporales de RMf.

Los primeros análisis para estudiar la integración funcional utilizaban el Análisis de Componentes Principales (PCA) para descomponer los datos de neuroimagen en un conjunto de componentes no correlacionadas mutuamente ni en el espacio ni en el tiempo. Las componentes están ordenadas en función de la varianza explicada (Ramnani y cols., 2004). Se puede identificar un sistema funcional distribuido relacionado con la tarea comparando la serie temporal de las primeras componentes con la variación de la tarea experimental (Friston y cols., 1993). En el contexto del análisis de imágenes propias se realiza una utilización de PCA más sofisticada (Friston y cols., 1997), en la que la componente principal está máximamente expresada en alguna condición/población experimental y mínimamente expresada en otras. Más recientemente, el análisis de componentes independientes (ICA) ha sido utilizado para identificar componentes que describen la actividad en una red ampliamente dispersa (McKeown y cols., 1998). Los métodos basados en PCA/ICA están ligados directamente con el análisis de conectividad funcional, ya que se trata de métodos de transformación dirigidos por los datos que no hacen suposiciones sobre la biología subyacente. Son, por tanto, especialmente útiles cuando no se conoce qué regiones están implicadas en una tarea determinada o no se conoce la conectividad estructural implícita.

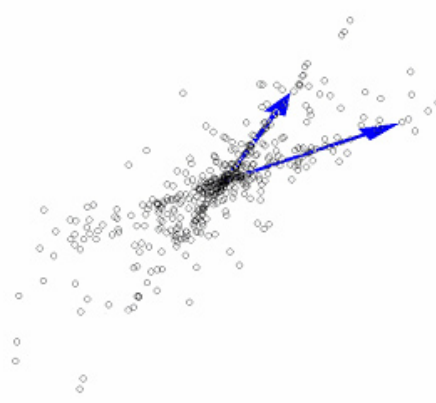
A continuación se describen las principales técnicas que se emplean para el estudio de la conectividad funcional: PCA, ICA, vóxel semilla, meta-análisis.

### **2.9.1 ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES (PCA)**

El análisis de componentes principales (PCA) descompone una matriz de imágenes en componentes (Rogers y cols., 2007). PCA puede aplicarse a un único sujeto, extrayendo los datos de los dinámicos asociados a una secuencia temporal de RMf, o bien a varios sujetos promediando las componentes, tales como los cambios en el valor medio de la señal BOLD para condiciones experimentales específicas. La dirección de máxima variación se considera la primera componente, donde la variación espacial de la señal se representa mediante una imagen llamada imagen propia y la variación temporal a lo largo de un conjunto de sujetos se representa con un vector asociado, el vector propio. Las siguientes direcciones de varianza en orden decreciente ortogonales a la anterior, se recogen en las subsiguientes componentes. PCA consiste, por tanto, en una transformación de los datos a un nuevo sistema de coordenadas definido por las direcciones de mayor varianza de los datos. Las imágenes propias pueden parecer similares a los mapas de activación RMf estándar, pero el análisis está dirigido por los datos y no dependen de ningún modelo de los efectos del estímulo en la señal, por tanto, no están dirigidos por ninguna hipótesis previa. Por el contrario, las imágenes propias, capturan características intrínsecas de los datos, que se manifiestan en múltiples regiones que constituyen una amplia red funcional (Friston y cols., 1993). El vector propio de cada componente muestra cómo la actividad de la red varía a través del tiempo, dependiendo de las condiciones experimentales, el sujeto, o el grupo. PCA está dirigida por la covarianza, ya que las imágenes propias se producen a partir de una descomposición de valores singulares de la matriz de covarianza de datos de la imagen. Existen dos desventajas principales en PCA, una es la dificultad de interpretar la gran cantidad de imágenes propias producidas a partir de los datos generados por RMf, generalmente uno por punto temporal. La segunda dificultad es la tendencia a que una sola característica de interés aparezca dividida en múltiples componentes, complicando interpretaciones posteriores.



**Figura 2.11a:** PCA busca direcciones de máxima varianza utilizando estadísticos de segundo orden.



**Figura 2.11b:** ICA busca direcciones que maximicen independencia usando estadísticos de orden superior.

### 2.9.2 ANÁLISIS DE COMPONENTES INDEPENDIENTES (ICA)

Al igual que PCA, la técnica ICA está basada en un modelo de análisis dirigido por los datos. Imaginemos que nos encontramos en una sala de conciertos escuchando a una orquesta sinfónica. Si nos concentramos lo suficiente en el sonido que procede de un determinado instrumento, podremos conseguir discernirlo sobre el resto de la orquesta, independientemente de que todos los instrumentos estén sonando armoniosamente. De alguna forma, nuestro cerebro está aplicando una técnica de separación en la que es posible concebir cada instrumento como una fuente independiente.

Supongamos ahora que colocamos un conjunto de  $M$  micrófonos distribuidos por toda la sala de conciertos. Cada uno de ellos nos permitirá obtener una grabación de la orquesta al completo, que podemos llamar  $x_i(t)$  con  $i = 1..M$ , y que serán nuestras observaciones, donde cada  $x_i$  representa una amplitud y  $t$  representa el tiempo. Por otro lado, supongamos que la orquesta está compuesta por  $N$  instrumentos, cada uno de los cuales vamos a considerarlo como una fuente y llamarlo  $s_i(t)$  con  $i = 1..N$ . Las señales de cada micrófono (observaciones) son una suma ponderada del sonido emitido por cada instrumento de la orquesta (fuentes) por lo que es posible expresar las señales registradas por los micrófonos como:

$$\begin{aligned}
 x_1(t) &= a_{11}s_1 + a_{12}s_2 + \dots + a_{1n}s_n \\
 x_2(t) &= a_{21}s_1 + a_{22}s_2 + \dots + a_{2n}s_n \\
 &\dots\dots\dots \\
 x_m(t) &= a_{m1}s_1 + a_{m2}s_2 + \dots + a_{mn}s_n
 \end{aligned}
 \tag{2. 2}$$

Donde  $a_{11}, \dots, a_{MN}$  son unos parámetros que podemos considerar dependientes de la distancia de cada micrófono a los instrumentos aunque, de momento, no vamos a considerar retardos temporales de las señales, no linealidades, ni ningún otro factor extra en este modelo simplificado de mezcla instantánea lineal

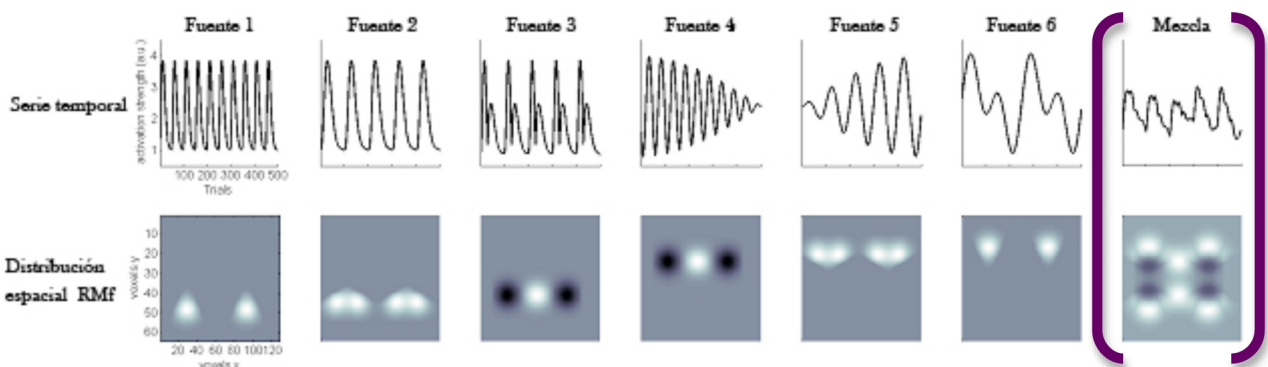
La mezcla de las señales (matriz de mezcla) como ya hemos comentado en nuestro ejemplo, depende de la localización de los micrófonos y de las propiedades acústicas del entorno. Sería muy útil poder estimar las señales de las fuentes originales e incluso la forma en que han sido mezcladas a partir de las señales registradas (o de mezcla). Hablando en términos de acústica, esto

se denomina el problema del efecto “cocktail”, que nosotros podemos llamar también el problema de la separación ciega de fuentes.

Si, por ejemplo, consideramos la señal fuente como procedente de cuatro instrumentos musicales diferentes. Aplicando el modelo más sencillo, se podría haber obtenido cuatro grabaciones de cuatro micrófonos, mediante el proceso de mezcla lineal de las fuentes. El problema, desde el punto de vista de separación ciega de fuentes consiste en recuperar la información de las fuentes originales utilizando solamente la información de las observaciones, aunque aparentemente no resulta obvio a priori estimar las fuentes originales desde las fuentes observadas.

La idea principal de este método es poder obtener las señales de las fuentes originales a partir de las fuentes observadas con completo desconocimiento de la mezcla y sin ninguna información acerca de las señales observadas. Este método se denomina Separación Ciega de Fuentes, “Blind Source Separation” (Cardoso, 1990, Jutten and Herault, 1991).

Este método es probablemente el más ampliamente utilizado para realizar la separación ciega de fuentes, y realizar una estimación de los parámetros  $a_{ij}$  basándose en la información sobre su independencia. ICA se implementa mediante diversos algoritmos, que exploran tanto las propiedades algebraicas de las fuentes como la estructura y geometría de su distribución. Entre estos podemos destacar Fastica (Hyvärinen, 1999) o Infomax (Bell y Sejnowski, 1995; Amari y cols., 1996). Este último se basa en la presunción de que las fuentes de las señales son estadísticamente independientes.

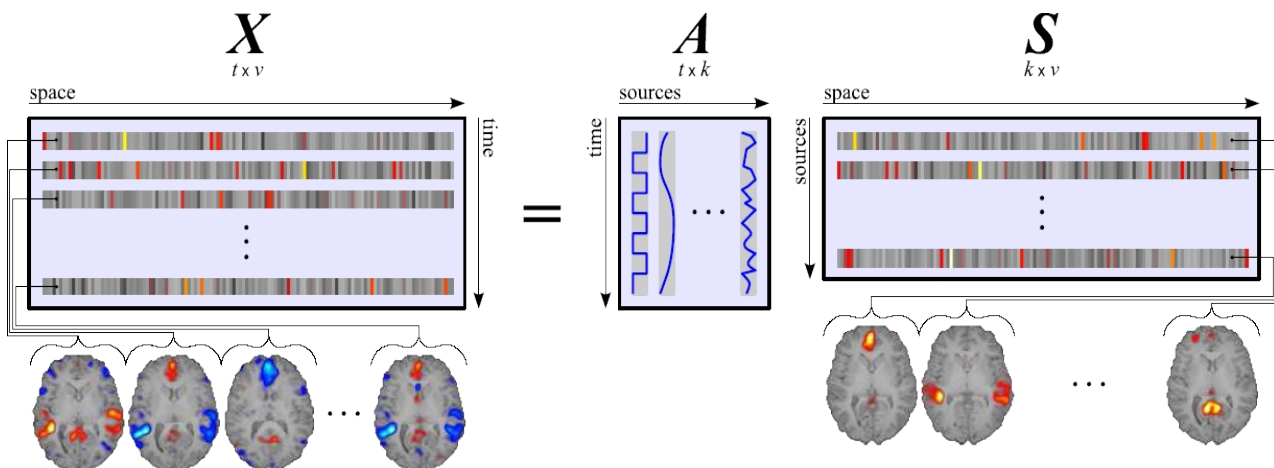


**Figura 2.12 :** En la figura se ilustra el concepto de separación de fuentes mediante una simulación aplicable al contexto de RMf. Las seis primeras figuras muestran las señales que son las fuentes de distribución espacial originales de la activación (figuras inferiores) con su secuencia temporal asociada (figuras superiores). En la última figura (señalada entre paréntesis) se muestran las señales de la mezcla observadas. Extraída y Modificada T. Eichel, 2007

## Modelo de Mezcla

El modelo utilizado en ICA es un modelo estadístico generativo, en el sentido de que describe cómo se generan las observaciones a partir de las fuentes. Las fuentes son variables latentes, de observación directa imposible, tan solo se dispone de una mezcla lineal instantánea de variables aleatorias y sin ruido. Simplificando el modelo, las señales de mezcla se representan como una matriz de datos  $X$  y el modelo de mezcla se expresa tal como vemos a continuación:

$$X = AS \tag{2.3}$$



**Figura 2.13:** Descomposición de imágenes BOLD en estado de reposo en componentes independientes espacio-temporalmente utilizando ICA. Extraída y modificada de Ylipaavalniemi J. Thesis.

Cada fila  $s_k$  de la matriz de fuentes  $S$  contiene una componente independiente y cada columna  $a_k$  de la matriz de mezcla  $A$  contiene los pesos de la mezcla correspondiente para un total de  $k$  fuentes. Se trata simplemente de la forma matricial de un modelo lineal de pesos (o suma ponderada)  $X_t = a_{t1}s_1 + \dots + a_{tk}s_k$ . En donde  $a$  son los pesos o parámetros que podemos considerar dependientes de la distancia de cada micrófono a los instrumentos.

Al ser  $A$  y  $S$  desconocidos, tanto el signo como el escalado de las fuentes puede no identificarse. Hay que añadir también que el orden de las fuentes no es fijo. Afortunadamente, las ambigüedades del modelo no son cruciales. Por ejemplo, el signo y el escalado de las componentes son normalizados después de realizar ICA.

### Estimando Independencia

La independencia estadística significa que las fuentes no comparten ninguna información entre ellas. En otras palabras, la función de densidad de probabilidad de las fuentes es factorizable sobre sus densidades de probabilidad marginales  $p(s_1, \dots, s_k) = \prod_i p(s_i)$ . Una forma de solución al problema de ICA debería requerir únicamente la determinación de las funciones de densidad de probabilidad (pdf's), las cuales generalmente no se encuentran disponibles. Las fuentes tienen que ser estimadas por medio de aproximaciones de la independencia a través de una función objetivo. Esta función objetivo puede estar basada en conceptos tales como la información mutua o negentropía (Hyvärinen y Oja, 2000) y medidas que estimen la no-Gaussianidad de las fuentes (curtosis).

Una forma de definir la conexión entre independencia y no-Gaussianidad es a través de medidas de estadística basadas en la teoría de la información. Un tipo de estas medidas son las basadas en la Información Mutua, término que versa sobre la cantidad de información compartida entre dos variables aleatorias, y que puede ser utilizado de forma natural para medir la independencia. El concepto de Información Mutua, de hecho, es muy parecido a la negentropía, la cual básicamente compara una densidad dada con una Gaussiana. También se puede medir independencia directamente desde las observaciones, mediante la utilización de medidas de no-Gaussianidad, tales como la curtosis y el sesgo, que corresponden a cumulantes de tercer y cuarto orden respectivamente. Por ejemplo, la curtosis se define como:

$$kurt(s) = E\{s_4\} - 3E\{s_2\}^2 \tag{2.4}$$

Otra explicación más intuitiva para la obtención de independencia de fuentes se ofrece a través del Teorema Central del Límite. Básicamente, el estado de la distribución de una mezcla de variables aleatorias independientes tiende a ser más gaussiano que las señales originales. Esto significa que, cuanto más No-Gaussianas son las fuentes, más independientes serán.

Antes de realizar la estimación de las componentes independientes, los datos  $X$  observados deben ser *blanqueados*, esto se puede realizar a través de una transformación lineal sobre  $X$  aplicando Análisis de Componentes Principales (PCA), ya que decorrela la muestra (covarianzas igual a cero) y convierte sus varianzas a uno. El análisis mediante componentes principales (PCA) es una técnica estadística muy útil que permite encontrar correlaciones en conjuntos de datos de alta dimensionalidad y proyectar dichos datos en otro sistema de coordenadas con nuevas variables latentes, con el fin de que este nuevo conjunto de variables estén decorreladas. Una forma de encontrar todos los componentes principales está basada en la realización de una descomposición de los valores propios (Eigen Values Decomposition, EVD) de la matriz de covarianza de los datos, obteniéndose dos matrices, una matriz diagonal  $D$ , que contiene los valores propios, y una matriz  $V$ , en donde se encuentran los correspondientes vectores propios.

Las direcciones de las componentes principales definen la decorrelación base (covarianzas igual a cero) y las varianzas correspondientes proporcionan el escalado aplicado a la transformación del blanqueado. Esto implica que la matriz mezcla es factorizable en un producto matricial tal como se puede observar a continuación:

$$A = D^{-1/2} V^T \tilde{A} \quad (2.5)$$

Es más fácil estimar las Componentes Independientes a partir de los datos blanqueados de la matriz  $X$ , ya que el número de parámetros libres se reduce. Por ejemplo, la matriz de mezcla  $A$  es ortonormal y con ello conseguimos que su inversa  $W$  sea fácil de calcular. Si el blanqueado se hace utilizando PCA, se reducen grados de libertad excluyendo el componente principal más débil y con ello la dimensión de los datos se reduce de forma óptima preservando más información, con lo que mejora el ratio señal-ruido de los datos en la señal RMf.

ICA, al basarse en la curtosis, es capaz de identificar la dirección de la componente mucho mejor que PCA, que se basa en la varianza. La componente principal también se puede identificar tal como hemos mencionado antes, sin embargo, las direcciones de mayor varianza generalmente no identifican las componentes independientes, ya que las componentes principales se restringen a un espacio ortogonal.

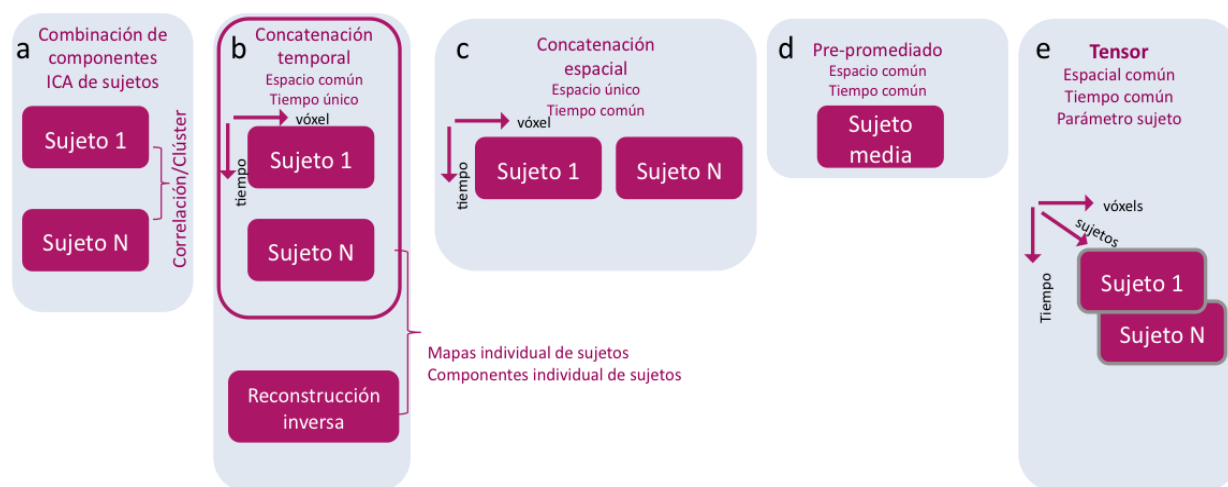
Por último comentar que, dada la naturaleza especial de las distribuciones de densidad Gaussiana, si más de una de las fuentes originales es Gaussiana, tendremos el hándicap de que estas fuentes no podrán separarse utilizando ICA.

Para obtener los resultados es necesario aplicar un algoritmo. Entre ellos, los más utilizados son:

- JADE. Como función de coste utiliza la curtosis o cumulantes de orden superior y como algoritmo de optimización utiliza gradiente descendente.
- FASTICA. Como función de coste utiliza la negentropía y como algoritmo de optimización utiliza iteración de punto fijo.
- INFOMAX. Como función de coste utiliza máxima entropía y como algoritmo de optimización utiliza gradiente descendente.

## Aplicación a datos de RMf

El primer autor en utilizar ICA para el análisis de datos de RMf fue McKeown y cols. (1998) y, desde entonces, la aplicación de esta técnica se ha ido incrementando paulatinamente. Su aplicabilidad ha abierto las puertas a nuevas posibilidades en el diseño de estudios y de análisis de medidas en neuroimagen funcional. Esta aplicabilidad presenta algunas restricciones y limitaciones (McKeown y Sejnowski, 1998). La metodología de la técnica ha sido analizada por diferentes autores y existen diferentes variaciones del método (figura 2.14) (Calhoun y cols., 2003; McKeown y cols., 2003). El grupo de Calhoun y sus colaboradores ha sido precursor en el análisis grupal de los datos, siendo ésta una línea de trabajo vigente en la actualidad (Escartí y cols., 2010).



**Figura 2.14:** Cuadro resumen de los distintos enfoques en análisis de grupo con ICA. a. Calhoun y cols. b. Beckmann y cols. c. Exposito y cols. d. Schmithorst y cols. e. Svensen y cols. 7.

### 2.9.3 ANÁLISIS DE CORRELACIONES CON VÓXEL SEMILLA

El método de análisis de correlación basado en vóxel semilla (en inglés SCA de “seed-based correlation análisis”), se basa en el hecho de que existe una coherencia en las fluctuaciones espontáneas de la señal BOLD para bajas frecuencias (Biswal y cols., 1995). Este método requiere de la selección a priori de un vóxel, o grupo de vóxeles o región de interés (ROI), de la que se extraen las series temporales. Estos datos se utilizan posteriormente como un regresor en un análisis de correlación lineal, a fin de calcular en todo el cerebro los mapas de la conectividad funcional entre vóxeles (comparándolos dos a dos), que covarían con la región semilla. La técnica SCA se ha utilizado por muchos grupos (Greicius y cols 2003; Fox y cols., 2005; Margulies y cols., 2007). La principal ventaja de SCA respecto a otros métodos es que este enfoque proporciona una respuesta directa a una pregunta directa: ¿qué regiones de la red están más vinculadas funcionalmente al vóxel semilla?. Esta interpretabilidad directa, en relación con otros métodos, hace de SCA un enfoque muy atractivo para muchos investigadores.

#### 2.9.3.1 Estudio de la dinámica de la Conectividad Funcional mediante medidas de sincronía neuronal de largo alcance por medio de las series temporales ICA

Pérez Velazquez es uno de los muchos autores que ha hecho hincapié sobre la importancia de la sincronía neuronal y el desarrollo de las redes corticales:

*“La actividad coordinada entre distintas áreas cerebrales determina cómo el cerebro procesa la información y también el comportamiento individual. Sus alteraciones resultan en desviaciones del comportamiento. Específicamente, hay indicios de que los patrones de sincronización cortical son diferentes entre individuos con autismo comparados con no autistas” (Pérez Velázquez, 2009).*

Esta misma afirmación sobre el autismo resulta extensible al conjunto de enfermedades neuropsiquiátricas (Schinitzler, A. Y Gross, J., 2005).

Se ha observado que las diferencias en los circuitos de conectividad funcional están implicadas en los diferentes procesos patológicos. Algunas patologías, como por ejemplo la epilepsia, normalmente caracterizada por crisis violentas según el grado de la enfermedad, son una disfunción extrema de la conectividad funcional que da lugar a una sincronía superior a la que debe haber en un cerebro que procese la información de forma normal (Pérez Velázquez y Wennberg, 2004; García Domínguez y cols., 2005).

Utilizando registros de la actividad electromagnética cerebral, con técnicas como por ejemplo EEG y MEG, se puede determinar la sincronización entre diversas partes de la corteza cerebral (Pérez Velázquez et al., 2009). Esta sincronización es una medida de la conectividad funcional del cerebro que se utiliza mucho en la actualidad y se calcula en bandas de frecuencia.

La actividad coordinada entre diversas partes del sistema nervioso permite procesar la información y crear una realidad, tanto en la percepción como en la acción, y a su vez es posible que estas alteraciones en la actividad coordinada sean la base de diversas patologías. Se podría llegar a considerar que algunas patologías tienen su origen en disfunciones de la conectividad funcional, de tal forma que el comportamiento de los psicópatas podría estar condicionado por la anormalidad de sus circuitos cerebrales. Por todo esto, el estudio de la sincronización de la conectividad funcional resulta clave para el estudio de muchas psico-patologías, como puede ser en nuestro caso la esquizofrenia.

El enorme número de neuronas del cerebro humano está conectado formando unidades funcionalmente especializadas. La capacidad de procesamiento del cerebro reside en la comunicación local y de largo alcance entre estas unidades. Incluso las tareas cognitivas, motoras o sensoriales más simples, dependen de la coordinación precisa de diversas áreas cerebrales. Las recientes mejoras en los métodos de estudio de la comunicación de largo alcance permiten, a día de hoy, abordar cuestiones importantes, como son (i) los mecanismos que rigen la comunicación local y de largo alcance, así como su relación con la estructura del cerebro; (ii) cómo la sincronización oscilatoria favorece la comunicación neuronal y (iii) cuáles son las consecuencias de la sincronización anormal (Schinitzler, A. Y Gross, J., 2005).

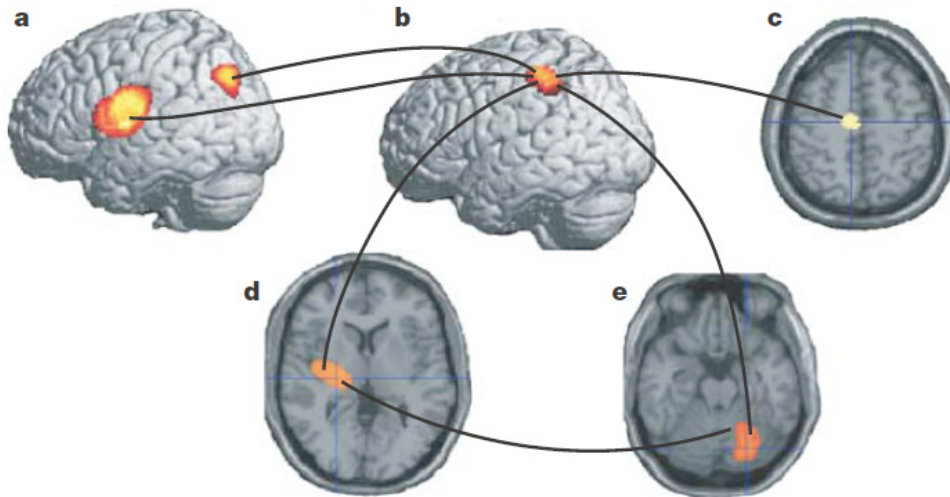
Interpretando de una manera amplia la definición de comunicación neuronal, podemos decir que un elemento neuronal (una sola neurona o una población de neuronas) transmite ciertos aspectos de su estado funcional a otro elemento neuronal. La comunicación neural depende de los componentes anatómicos que conectan las neuronas individuales (estructura) y el proceso de transmisión de información (función). Ambos aspectos afectan al rendimiento global del sistema.

Desde el punto de vista estructural, la característica neuroanatómica más impactante del cerebro es la gran conectividad entre neuronas, lo que refleja la importancia de la comunicación neuronal.

Desde el punto de vista funcional, las oscilaciones son una de las características más destacadas de la actividad neuronal, y la sincronización de oscilaciones (que refleja la precisa interacción temporal de las actividades neuronales) es un mecanismo verosímil para la comunicación neuronal.

Se puede introducir el concepto de **sincronización neuronal de largo alcance** como el proceso generado por una estructura distribuida de áreas involucradas en una tarea con un patrón de sincronización determinado.

El artículo de A. Schinitzler y J. Gross (2005) repasa los resultados recientes y perspectivas en el concepto emergente de la sincronización neuronal de largo alcance y la desincronización en tareas motoras y cognitivas bajo condiciones fisiológicas y patológicas. Estos resultados indican que la sincronización oscilatoria de largo alcance desarrolla una comunicación coordinada entre las diversas regiones en el cerebro.



**Figura 2.15; Sincronización de largo alcance en la enfermedad de Parkinson.** Mapas espaciales normalizados de coherencia cerebro-muscular y cerebro-cerebral promediados sobre 4 pacientes con temblor en reposo en el lado derecho. Aparece coherencia cerebro-muscular al doble de la frecuencia del temblor en el córtex motor primario contralateral (b). La coherencia cerebro-cerebral se calculó con la referencia de la región del córtex primario motor y promediada para todos los pacientes. Las áreas de coherencia consistente son el área premotora lateral (a) y medial (c) el cortex somatosensorial secundario (a), el córtex parietal posterior (a) así como el ganglio talamo-basal (d) contralateral a la mano del temblor y el cerebelo (e) ipsilateral a la mano del temblor. Debido a la mayor distancia a los sensores del MEG, la localización de las dos áreas subcorticales no es tan precisa como las de nivel cortical. Extraída y modificada de Nature reviews, (2005) Neuroscience, vol 6, 285-296.

La estructura citoarquitectónica específica y la conectividad de las áreas cerebrales individuales dotan a cada región con la capacidad de realizar tareas específicas. Esta especialización es importante para el procesamiento óptimo de la información, pero este procesamiento requiere de integración por medio de la comunicación a largo alcance entre los grupos neuronales.

En general las neuronas en el cerebro están estrechamente interconectadas. La gran cantidad de conexiones de corto alcance es la base estructural para el desarrollo de las redes locales funcionales (segregación funcional). Por otra parte, un mínimo porcentaje de conexiones de largo alcance es suficiente para reducir drásticamente la longitud del camino mínimo entre dos neuronas cualesquiera (Strogatz, S.H., 2001; Sporns, O., y cols., 2004; Buzsaki, G., y cols., 2004). Este patrón de conectividad estructural resulta óptimo para la umbralización selectiva entre las redes de comunicación locales y globales (Chklovskii, D. B., y cols., 2002; Laughlin, S. B. y Sejnowski, T. J., 2003). Aunque los cambios en las necesidades de comunicación llevan a su vez a cambios en la conectividad anatómica (Chklovskii, D. B., 2004).

Los procesos de sincronización anormal están asociados con diversos desórdenes, tanto neurológicos como psiquiátricos, entre los que se encuentran la epilepsia (Timofeev, I. y Steriade, M., 2004; Traub, R. D. 2003), la esquizofrenia (Van der Stelt, 2004), la demencia (Jeong, J., 2004) y el Parkinson (Hutchison, W. D. y cols 2004). En el caso del Parkinson, estos resultados son coherentes con la idea de



que el temblor en estado de reposo típico del Parkinson está originado por una sincronización anormal tálamo-cortical, que se dirige hacia el córtex primario motor, mientras que cuando el movimiento es voluntario son las áreas premotoras las que ejercen su influencia sobre el córtex motor. Todos estos indicios corroboran la importancia de los fenómenos de sincronización de largo alcance córtico-subcorticales. Y esto ejemplifica cómo el análisis de la sincronización oscilatoria puede contribuir al entendimiento de la fisiopatología del comportamiento motor anormal y puede ayudar al desarrollo de nuevas estrategias para nuevos tratamientos.

Las últimas evidencias indican que los déficits cognitivos observados en Alzheimer están asociados con la desconexión funcional de las redes neuro-cognitivas. Cabe destacar que también en el **estudio de la esquizofrenia** se han encontrado anomalías en la sincronización neuronal, donde se ha observado un problema para sincronizar las altas frecuencias (Spencer, K. M. y cols. 2003, 2004). Posibles causas de esta sintomatología serían las anomalías en la sustancia blanca, una entrada excitatoria reducida a las células piramidales, la interrupción de las entradas talámicas y por último, la reducción de la neurotransmisión inhibitoria. Los últimos estudios sobre **esquizofrenia** y demencia realizados de manera conjunta han mostrado claramente anomalías en la sincronización de largo alcance para este tipo de desórdenes. Sin embargo, se necesita más investigación para conocer qué tipo de estructuras anatómicas están involucradas en estos procesos, conjuntamente con la especificidad y la importancia fisiopatológica de estos hallazgos.

Para concluir, la sincronización oscilatoria de largo alcance constituye un mecanismo fundamental para llevar a cabo la comunicación coordinada entre redes neuronales locales distribuidas en el espacio. Desde este punto de vista, el concepto de sincronización neuronal debe desempeñar un papel importante en la mediación de la comunicación coordinada entre los diferentes subsistemas neuronales.

En la actualidad, como base metodológica, se están desarrollando procedimientos estadísticos (basados en técnicas de permutación) que preservan la identidad de la conectividad funcional específica de cada tarea. Estas aportaciones serán importantes a la hora de complementar la información sobre los patrones de conectividad estructural específicos de cada área cortical ('conectional fingerprint' Passingham, R. E., y cols., 2003) con una descripción más detallada de su conectividad funcional asociada a la tareas (task-related). La combinación de información procedente de la conectividad anatómica a partir de imágenes de tensor de difusión, junto con los análisis de sincronización MEG-EEG, ofrecerán un enfoque muy potente para conseguir este objetivo. Debido a la naturaleza no lineal de las señales cerebrales, es evidente que la medición de transmisión de señales no lineales y sus interacciones tendrá un papel importante. La investigación de la interrelación entre diferentes frecuencias añade otra dimensión a la, ya de por sí compleja, identificación de las redes neuronales temporales específicas de frecuencia, lo cual requerirá técnicas apropiadas para la reducción de la dimensionalidad del problema (por ejemplo PCA).

El significado funcional de las oscilaciones de las señales cerebrales, sigue siendo un misterio décadas después de su descubrimiento. En la actualidad las evidencias disponibles indican que es un factor importante para la comunicación neuronal en general.

#### **2.9.4 META-ANÁLISIS**

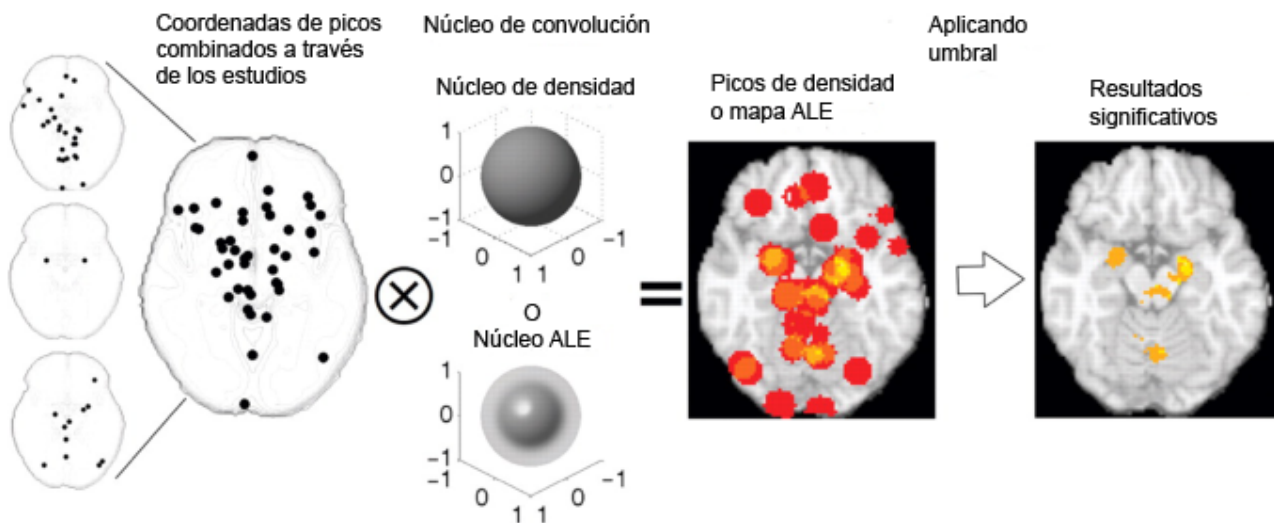
Para poder resumir los resultados entre los muchos estudios de neuroimagen y así poder extraer conclusiones comunes entre los distintos resultados en un campo determinado de estudio, por ejemplo la esquizofrenia, se plantea la técnica de meta-análisis como una valiosa herramienta que poco a poco se está popularizando (Wager y col., 2007). Uno de los objetivos es la utilización de esta técnica para establecer un consenso sobre la ubicación de regiones funcionales y desarrollar nuevas hipótesis sobre

la correspondencia entre estructura y función. Este tipo de análisis es particularmente útil en estudios de neuroimagen, porque la mayoría de estudios no corrigen adecuadamente las comparaciones múltiples, basadas en umbrales estadísticos. Se estima que aproximadamente entre un 10 y un 20% de las activaciones que se presentan a la comunidad científica en los distintos estudios publicados son falsos positivos. Con el fin de establecer una mayor coherencia entre los estudios, se presenta un resumen de algunos de los meta-enfoques analíticos más populares y sus limitaciones.

### Métodos para resumir las activaciones consistentes

El objetivo de los análisis descritos a continuación es localizar regiones consistentemente activadas (si existen) en un conjunto de estudios relacionados con el mismo estado psicológico. Los métodos funcionan básicamente por conteo del número de picos de activación en cada área local del tejido cerebral y comparando el número de picos observados con una distribución de hipótesis nula (basado en una distribución uniforme en todo el cerebro) para establecer un criterio de significancia. Se presenta en primer lugar una comparación de dos métodos publicados utilizados con frecuencia: análisis de densidad de núcleos, (Kernel Density Analysis, KDA) y estimación de la verosimilitud de la activación, (Activation Likelihood Estimate, ALE). Por último, se describe una extensión revisada de KDA que elimina alguna de las suposiciones y defectos de estos métodos.

El objetivo de estas técnicas es conseguir una imagen paramétrica representativa de todas las activaciones coherentes de todos los estudios que se analizan. El primer paso consiste en contar el número de picos de un área local, que equivale a crear un histograma 3D de localización de los picos y suavizarlo con un núcleo, como se muestra en la figura 2.16.



**Figura 2.13:** Ejemplo de meta-análisis utilizando análisis (Kernel Density Analysis, KDA) o (Activation Likelihood Estimate, ALE) en tres estudios. Los tres mapas de la izquierda muestran picos de cada estudio para un corte determinado del cerebro. Los picos de diferentes estudios se unen en un mapa combinado que es suavizado con un núcleo esférico (KDA) o gaussiano (ALE). El mapa de densidad de picos resultante (en medio) o mapa ALE, es umbralizado, obteniéndose un mapa de resultados significativos (derecha). En esta ilustración, las regiones con 3 o más picos en 10mm de distancia fueron consideradas significativas. En la práctica, los análisis utilizan Monte Carlo para determinar un umbral adecuado, aunque la interpretación de los resultados significativos sea diferente entre KDA y ALE. Extraído y modificado de Wager, 2007.

En el método KDA, el núcleo suavizante es una función esférica con radio igual a  $r$ , dando el histograma suavizado una interpretación equivalente a “el número de picos en un radio de  $r$  milímetros”. En el método ALE, el núcleo es una gaussiana con una anchura especificada por el valor FWHM (Full Width High Max, la altura media de la gaussiana). El radio del núcleo  $r$  o FWHM es seleccionado por el analista. Los núcleos que mejor se ajustan a la resolución espacial natural de los datos son los más potentes desde el punto de vista estadístico. La comparación entre núcleos de KDA

indica que usualmente los mejores resultados se alcanzan al escoger  $r=10$  o  $15$  milímetros (Wager y cols., 2004), proporcionando la evidencia de que esa es la dispersión natural de la localización de los picos a través de diferentes estudios. Para ALE, es habitual un valor de FWHM de  $10$  mm (Turkeltaub y cols., 2002).

### ***Interpretación de los valores estadísticos del meta-análisis***

En el método KDA el histograma suavizado representa la densidad estimada de picos próximos observados en cada voxel cerebral. Utilizando procedimientos de Monte Carlo (llamados test no paramétricos, aunque realmente es un test de aleatorización) se puede establecer un umbral para la significatividad estadística. La interpretación del meta-análisis estadístico KDA con un valor  $x$  es: “ $x$ - picos están a un radio de  $r$  mm de este vóxel”. Típicamente este valor se divide por el volumen del núcleo y en ese caso,  $x$  puede ser interpretada como la densidad en  $r$  mm (en picos por  $\text{mm}^3$ ), dado que dividir por esta constante cambia solo la escala, pero no la significatividad estadística.

En el método ALE se realiza un paso adicional. En lugar de tratar los histogramas suavizados de coordenadas de picos como una medida de frecuencia de activación local, los picos suavizados son tratados como estimación de la probabilidad de que cada pico esté activado en ese entorno, y se calcula la unión de esas probabilidades. Esto se puede conseguir asumiendo que los picos estudiados son espacialmente independientes (la localización de cada pico es independiente de los otros), aunque esta suposición es cuestionable, porque los estudios tienden a mostrar múltiples picos de cada región significativamente activada (los llamaremos “blobs”). El método KDA también hace esta suposición problemática, y se tratará este asunto más adelante.

Aunque las matemáticas de las probabilidades ALE son directas dada la suposición de independencia estadística, a través de ejemplos conceptuales puede obtenerse una clara interpretación de la estadística ALE. Al calcular la unión de probabilidades, la estadística ALE refleja la probabilidad de que uno o más picos realmente estén en ese vóxel. Como ejemplo simplificado, imaginemos un meta-análisis de tres picos a estudiar. Un pico se activa en el vóxel ‘v’ y los otros están cerca de él. Si el suavizado FWHM se aproxima a 0 entonces el valor estadístico del meta-análisis ALE será 1, lo cual es correcto, porque sabemos con certeza que como mínimo un pico estaba verdaderamente en ese vóxel. Así pues, el mapa del meta-análisis es simplemente una reafirmación de la localización de los picos. Si el suavizado FWHM no es cero, entonces la estadística ALE será equivalente a la máxima altura del núcleo suavizado. Esto es conceptualmente diferente de la estadística del método KDA, que resume la densidad de los picos sin asumir que representan probabilidades directamente. En la tabla 2.5 se resume la interpretación de la estadística de ALE y KDA y otros puntos relevantes de comparación.

Propiedad	KDA	ALE	Multinivel KDA
Núcleo	Esférico	Gausiano	Esférico
Interpretación de la estadística	Número de picos próximos al voxel	Probabilidad de que al menos un pico este en el voxel	Número de mapas de estudios activados cerca del voxel
Hipótesis nula	Los picos no son espacialmente coherentes	Ningún pico está realmente activado en este voxel	Las activaciones a través de todos los estudios no son espacialmente coherentes
Interpretación de resultados significativos	Hay más picos junto al voxel que los esperados por azar .	Hay uno o más picos en este voxel	Una alta proporción de estudios están activados junto al voxel más allá de lo esperado por el azar
Múltiples comparaciones	FWER	FDR	FWER (recomendada) o FDR
Ponderación	Ninguna o pesos ponderados por el valor de z	Ninguna	El peso de los estudios en función del tamaño de muestra y efecto del análisis fijo/aleatorio
Generalizado a	Nuevos picos de los mismos estudios	Nuevos picos de los mismos estudios	Nuevos estudios
Suposiciones	El estudio es de efecto fijo: No hay diferencias entre estudios. Los picos son espacialmente independientes bajo la hipótesis nula	El estudio es de efecto fijo: No hay diferencias entre estudios. Los picos son espacialmente bajo la hipótesis nula	Los “blobs” de activación son espacialmente independientes bajo la hipótesis nula.
Analiza diferencias a través de tipos de tarea	Si	Si	Si

**Tabla 2. 5:** Cuadro resumen de los métodos de Meta-análisis

### Significancia del meta-análisis e hipótesis nula

Tanto el método KDA como ALE utilizan la simulación de Monte Carlo para establecer los umbrales de significancia estadística. En el método KDA, la hipótesis nula consiste en que las coordenadas de los n-picos del conjunto de estudios a analizar están distribuidas a través de la sustancia gris de manera aleatoria y uniforme. La hipótesis nula se rechaza en los voxels donde el número de picos próximos es mayor que el esperado por el azar. Por tanto, podemos estar seguros de que, en las regiones significativas una agrupación de picos no se debe a un fondo espacialmente difuso de falsos positivos.

En el método ALE, la hipótesis nula es que las coordenadas de los n-picos están distribuidas uniformemente en el cerebro y, dado que la estadística ALE refleja la probabilidad de que al menos un pico verdadero esté en la región, la hipótesis nula se rechaza en los voxels donde hay suficientes picos para tener la evidencia de que al menos uno de ellos se encuentra verdaderamente dentro del voxel. En las regiones significativas se puede confiar en que al menos un pico está verdaderamente en el voxel.

En ambos métodos el procedimiento de Monte Carlo genera n-picos en ubicaciones aleatorias y ejecuta la operación de suavizado para generar una serie de mapas estadísticos bajo la hipótesis nula<sup>1</sup>. Es recomendable generar como mínimo 5000 mapas, dado que las inferencias usualmente se hacen sobre las colas de la distribución de hipótesis nula y son necesarias muchas iteraciones para conseguir estabilidad. Cuanto más grande es la región incluida en la hipótesis nula, más se dispersan los picos nula y el umbral para la significancia se vuelve más bajo, por tanto, la máscara de solo sustancia gris es más apropiada que una máscara del cerebro completo, a menos que los picos de sustancia blanca

1 La hipótesis nula significa que en un punto no hay activación. Se genera una mascara con 50 puntos al azar con Monte Carlo (especie de ruido blanco) y al mapa de activación se le resta esa mascara. La diferencia son las zonas activadas mas allá del azar.

sean de interés.

Los dos métodos se diferencian en la forma en que corrigen las múltiples comparaciones entre los voxels del cerebro. El método KDA busca establecer un umbral que controle las posibilidades de ver falsos positivos en cualquier lugar del cerebro con  $p < 0,005$ , corregido (FWER). FWER no es el único tipo de corrección que permite que cada región significativa sea interpretada como un resultado verdadero. En este caso, la interpretación es que en esta región hay más picos de los que se podrían esperar bajo la hipótesis nula en cualquier lugar del cerebro. Para conseguir esto, en cada simulación de Monte Carlo se guarda el máximo estadístico KDA obtenido en todo el cerebro, y el umbral crítico es el valor que sobrepasa el máximo de todo el cerebro en un 95% de los mapas generados por el método Monte Carlo. El uso de una distribución de máximos es un método asentado para la corrección de múltiples comparaciones usando enfoques no paramétricos (Nichols y Holmes, 2002).

El método ALE, por el contrario, intenta identificar voxels en donde la unión de probabilidades de picos sobrepase la esperada por el azar. La interpretación de un resultado significativo es “al menos un pico de los estudios reportado, realmente cae en esta región”. En recientes implementaciones del enfoque ALE (Laird y cols., 2005), las estadísticas ALE están sometidas a una corrección de falsos positivos (FDR) (Genovese y cols., 2002), lo que asegura que con  $p < 0,05$  corregido, en promedio, el 5% de los voxels son falsos positivos (es decir, ningún pico realmente cae en ese vóxel). Este procedimiento es generalmente más sensible que el control FWER, pero no es posible asegurar cuales de los resultados son falsos positivos. Se puede decir con confianza que la mayoría de ellos son verdaderos, pero no se puede estar completamente seguro de ningún único resultado.

### **Premisas**

Ambos métodos están limitados por el hecho de realizar varias suposiciones que limitan seriamente la capacidad inferencial del meta análisis. Primero, el analista asume que las coordenadas de los picos son representativas de los mapas de activación de los que provienen. Segundo, debido a los procedimientos en todos los estudios del ensanche de las coordenadas de los picos, la identidad del estudio es tratada como un efecto fijo. Por tanto, el analista asume que son cero las diferencias inter–estudio en el número y localización de picos, suavizado, tasas de falsos positivos y potencia estadística. Esta suposición es crítica porque (i) permite la posibilidad de que un resultado significativo en meta-análisis sea debido a un único estudio, y (ii) esta suposición se viola en cada meta-análisis de neuroimagen.

Las dificultades de tratar los efectos aleatorios como efectos fijos han sido discutidas ampliamente en estadística (Neter y cols., 1996; Shayle y cols., 2006) y en psicología (Clark, 1973). Tratar el estudio como un efecto fijo implica que el meta-análisis no se puede utilizar para toda una población de estudios (quizás unas de las características potencialmente más atractivas del meta análisis) y las inferencias están restringidas al conjunto de picos localizados. Esto también significa que un único estudio puede dominar el meta-análisis y crear resultados extrapolables, lo que ignora uno de los propósitos iniciales del meta análisis. Por ejemplo, si se examinan los picos de la figura 2.14. estos provienen de tres estudios mostrados por los tres pequeños mapas a la izquierda. Debido a que el estudio es tratado como un efecto fijo, la información sobre qué estudio contribuyó a cada uno de los picos no se preserva, y todos los picos son agrupados en el análisis. El estudio 1 (arriba) contribuye con 26 picos al meta análisis, algunos de ellos muy próximos entre sí, mientras que el estudio 2 (medio) contribuye solo con 2 picos. Cuando el mapa KDA se genera (medio) y se umbraliza (derecha), para conseguir significancia en el meta-análisis son necesarios tres picos en 10mm. El estudio 1 tiene picos suficientes junto a la amígdala para generar resultados significativos en algunas regiones por sí mismo. Las condiciones problemáticas que se muestran aquí de (i) desigual número de picos y (ii) la agrupación de picos en estudios únicos, son la regla más que la excepción en los

estudios de meta-análisis de neuroimagen.

A pesar de estos aspectos de los datos de neuroimagen, una tercera hipótesis de los análisis KDA y ALE es que los picos son espacialmente independientes a través de los estudios bajo la hipótesis nula. Por tanto, cualquier agrupación de puntos tiende a ser interpretada como una correspondencia significativa (incluso si la agrupación proviene de un único estudio). Esta suposición es necesaria para que el cálculo de la probabilidad de ALE sea válido. Además, es necesario tener una línea base significativa obtenida mediante simulaciones de Monte Carlo para poder aplicar la hipótesis nula. Sin embargo, una inspección sobre los mapas de estudio individual de la figura 1.16 muestra que los estudios tienden a aportar múltiples picos próximos, asociados con la dispersión del mismo “blob” de activación en el cerebro. Por tanto, esta suposición es violada con frecuencia y la consecuencia de esto es que un solo estudio puede tener una influencia indebida en los resultados del meta-análisis si aporta muchos picos próximos. Esto es problemático porque los procedimientos para decidir cuantos picos seleccionar y cómo de próximos deben estar, no se han evaluado rigurosamente y de forma estandarizada y, como Turkeltaub y cols. (2002) indican, con frecuencia los estudios con menos control, que utilizan umbrales menos restrictivos o los que imponen un suavizado de los datos menos arbitrario, son los que aportan más picos.

### ***Un nuevo y mejorado método KDA***

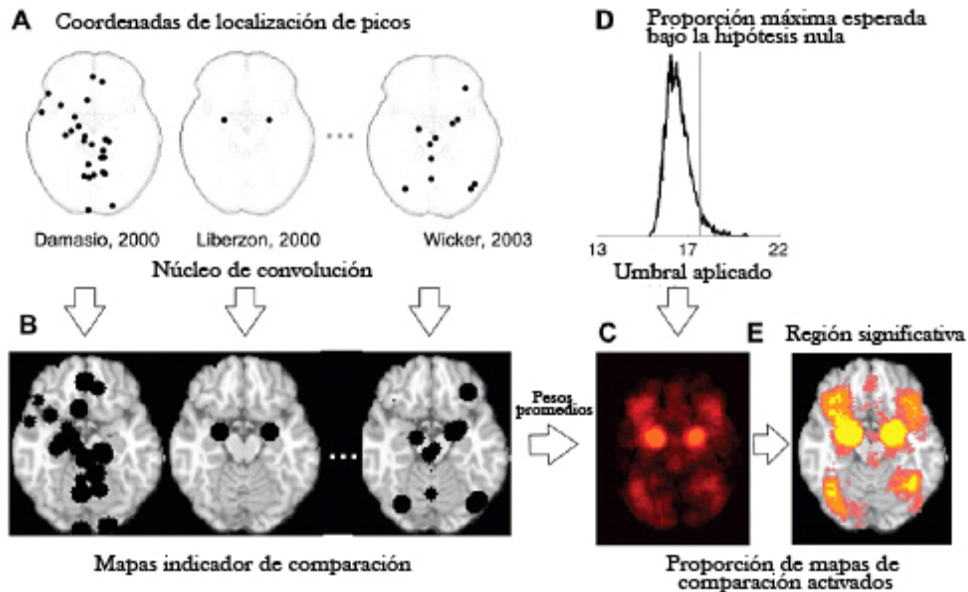
El método MKDA (figura 2.17) se basa en que el test estadístico es la proporción de estudios que activa una región y no el número de picos, de esta manera, ningún estudio contribuye de manera desproporcionada al resultado final.

En este análisis, los picos de cada mapa de comparación se convolucionan separadamente con el núcleo para generar mapas de indicadores de comparación (CIM). Los CIM's tienen un valor máximo de 1, por tanto los valores de los voxels del cerebro pueden ser 1 o 0. Los CIM's se promedian para obtener la proporción de mapas de estudios de comparación que activan cada voxel<sup>2</sup>. Esta ponderación permite que aquellos estudios más rigurosos y con más sujetos estudiados tengan más peso en el meta análisis. Al mapa resultante de los CIM's se le aplica una umbralización vía Monte Carlo, pero con algunas diferencias respecto a los métodos anteriores.

En definitiva se trata de un método que pondera los estudios según la calidad de su información y permite resumir las áreas de activación entre diferentes estudios sin que los estudios que aportan más picos contribuyan desproporcionadamente.

Para concluir, el meta-análisis ofrece una oportunidad única para asegurar potencia predictiva en un amplio rango de diferentes condiciones de tareas. Esta técnica ofrece una nueva vía para la utilización de la calidad de los datos que proporciona la literatura de neuroimagen para hacer inferencias en procesos y enfermedades mentales.

<sup>2</sup> Cada CIM se encuentra ponderado por el producto de la raíz cuadrada del tamaño de la muestra y factor de descuento (usualmente 0,75, o sea 4 estudios de EF equivalen a 3 de EA) según el tipo de análisis siendo un factor mayor si se tratan los sujetos como efectos fijos que si se tratan como efectos aleatorios.



**Figura 2.17:** Ejemplo de procedimientos para MKDA para estudios en neuroimagen en la emoción. (A) muestra las coordenadas de los picos de 3 de los 437 mapas de comparación incluidos en el meta análisis. Las coordenadas de los picos de cada mapa se convolucionan separadamente con el núcleo, generando CIM's como se ve en (B). La media ponderada de los CIM's (C) se umbraliza en función de la distribución de la máxima proporción de mapas de comparación activada esperados bajo la hipótesis nula (D), para producir resultados significativos. Los voxels amarillos están FWER corregidos con  $p < 0,05$ . Otras regiones coloreadas se corrigen mediante FWER para una amplitud espacial con  $p < 0,05$  con niveles primarios alfa de 0,001 (naranja) 0,01 (rosa) y 0,05 (púrpura). Extraído y modificado de Wager, SCAN, 2007.

## 2.10 CONECTIVIDAD EFECTIVA

La conectividad efectiva trata de la influencia directa de una región del cerebro en la actividad fisiológica que se registra en otras regiones del mismo (Stephan y Karl J Friston., 2007). El análisis de la conectividad efectiva se realiza utilizando modelos estadísticos que hacen suposiciones fundamentadas en la anatomía del cerebro, lo cual restringe las características de las redes que vayamos a inferir a un subconjunto de regiones de interés que previamente hayamos seleccionado. Por lo tanto, se trata de **métodos dirigidos por hipótesis** y no por los datos, y se aplican cuando es posible especificar un conjunto completo de las áreas funcionales que previamente hemos considerado relevantes para la tarea especificada.

Para entender la función cerebral son necesarios los modelos de conectividad efectiva, es decir, los modelos de las interacciones causales entre las poblaciones neuronales, que ayudan a explicar los efectos regionales observados en términos de conectividad interregional.

El cálculo de la conectividad efectiva es ambicioso. Tal como se ha definido, la conectividad funcional captura patrones de dependencia estadística, mientras que la conectividad efectiva intenta extraer las redes de influencias causales de un elemento neuronal sobre otro, es decir, no solo se pretende extraer una medida de correlación entre señales, sino establecer relaciones causa-efecto entre distintas áreas cerebrales partiendo de un conocimiento a priori. Son diversas las técnicas que han sido propuestas para el cálculo de la conectividad efectiva. Una es la conocida como “Modelado de Ecuaciones Estructurales” que asigna puntos fuertes de conexión efectiva a las vías anatómicas que mejor coinciden con las covarianzas observadas ante una tarea determinada (McIntosh y González-Lima, 1994). Una generalización de este enfoque es el llamado “Modelo Dinámico Causal” (Friston y cols., 2003) que opera en un marco Bayesiano para estimar y hacer inferencias sobre influencias dirigidas entre variables. Otro enfoque encaminado a identificar las regiones cerebrales altamente interactivas y sus interacciones direccionales que además implica el uso de información efectiva, es una medida que utiliza una aproximación perturbacional para capturar el grado en que dos regiones cerebrales (o sistemas) se influncian causalmente entre ellas (Tononi y Sporns, 2003).

La conectividad efectiva también se puede calcular basándose en el análisis de series temporales. Algunos de estos métodos se fundamentan en interpretaciones o adaptaciones del concepto de causalidad de Granger. Cabe resaltar el hecho de que la extracción de la causalidad a partir de los datos de las series temporales es sensible a decisiones de tipo técnico como pueden ser la elección de la velocidad de muestreo, o la amplitud de la ventana temporal (Kaminski y cols., 2007).

A continuación se describen las principales técnicas que emplean este paradigma.

### 2.10.1 INTERACCIONES PSICO-FISIOLÓGICAS

Las interacciones psico-fisiológicas (PPI) son unos de los modelos más simples de los que se dispone para determinar las interacciones funcionales a partir de datos de neuroimagen (Friston y cols. 1997). Dada una serie temporal de referencia escogida  $y_0$  (obtenida a partir de un vóxel o región de referencia), PPI calcula mapas de conectividad del cerebro completo del vóxel tomado de referencia con respecto al resto de voxels  $y_i$  de acuerdo con la ecuación de regresión.

$$y_i = ay_0 + b(y_0 \times u) + cu + X\beta + e \quad (2.6)$$

Donde  $a$  es la intensidad de la conectividad intrínseca (independiente del contexto) entre  $y_0$  e  $y_i$  término bilineal  $(y_0 \times u)$  representa la interacción entre la actividad fisiológica  $y_0$  y una variable



psicológica  $u$  que puede ser interpretada como una entrada contextual en el sistema que modula la conectividad entre  $y_0$  e  $y_i$  ( $x$  representa el producto de Hadamard, es decir la multiplicación elemento por elemento). El tercer término representa la intensidad  $c$  con la que la entrada  $u$  determina la actividad de manera directa en  $y_i$  (independientemente de  $y_0$ ). Por último,  $\beta$  representa un valor de amplitud para los efectos de no interés  $X$  (confusión) y  $e$  es un término de error gaussiano.

A pesar del hecho de que se trata de un modelo no dinámico, éste contiene los elementos fundamentales para describir un sistema. Sin embargo, dado que solo contempla interacciones una a una de manera independiente y no como un todo, este modelo está muy limitado a la hora de representar sistemas neuronales (Friston y cols. 1997). Aunque PPI no es propiamente una herramienta para modelar un sistema, se ha mostrado especialmente útil a la hora de analizar las interacciones funcionales de una determinada región cerebral con el resto del cerebro. Esta naturaleza exploratoria guarda alguna similitud con los análisis de conectividad funcional. A diferencia de los análisis de conectividad funcional, PPI modeliza la modulación contextual de la conectividad ( $u$ ), y esta modulación tiene un carácter direccional, es decir que comprobar un PPI de  $y_0$  a  $y_i$  no es equivalente a comprobar un PPI de  $y_i$  a  $y_0$ . Esto se debe a que realizar la regresión de  $(y_0 \times u)$  sobre  $y_i$  no es equivalente a realizar la regresión  $(y_i \times u)$  sobre  $y_0$ .

### 2.10.2 MODELADO ESTRUCTURAL DE ECUACIONES

El modelado estructural de ecuaciones (Structural Equation Modeling, SEM) es una técnica estadística muy consolidada en las ciencias sociales, pero comenzó a utilizarse aplicada a neuroimagen a principios de los noventa por McIntosh y Gonzalez-Lima (1991). Se trata de una técnica multivariante dirigida por hipótesis que está basada en un modelo estructural en el que se representan las hipótesis de las relaciones causales entre las variables. (McIntosh y Gonzalez-Lima 1994, Büchel y Friston 1997, Bullmore y cols. 2000 and Penny y cols. 2004a). En el contexto de RMf, estas variables son las series temporales BOLD (dependientes del nivel de oxígeno en sangre)  $y_1 \dots y_n$  de  $n$  regiones cerebrales y las hipotéticas relaciones causales se basan en conexiones anatómicamente plausibles entre las regiones. La intensidad de cada conexión  $y_i \rightarrow y_j$  se determina por un “coeficiente de camino” que, por analogía con un coeficiente de regresión parcial, indica cómo la varianza de  $y_j$  depende de la varianza de  $y_i$  cuando todas las demás influencias sobre  $y_j$  permanecen inalteradas.

El modelo estadístico para la implementación estándar de SEM en datos de neuroimagen se puede representar mediante la siguiente ecuación

$$y = Ay + u \quad (2.7)$$

donde  $y$  es una matriz de dimensión  $n \times s$  de  $n$  series temporales específicas de una área con  $s$  muestreos de cada una de ellas,  $A$  es una matriz  $n \times n$  de coeficientes de camino (con ceros para las conexiones no existentes), y  $u$  es una matriz de dimensión  $n \times s$  de términos de error gaussiano de media cero, que dirigen el sistema modelado. Cabe resaltar que el modelo en el que se basa el SEM es un caso particular de la ecuación general para sistemas lineales no autónomos (con la excepción de que SEM es un modelo estático y las entradas para el sistema modelado son ruido aleatorio). La estimación de los parámetros se consigue minimizando la diferencia entre la matriz de covarianza  $\Sigma$  observada, y la que se obtiene mediante modelización (Bollen 1989). Para un conjunto de parámetros dado,  $\Sigma$  se puede calcular transformando la ecuación anterior.

$$y = (I - A)^{-1} u \quad (2.8)$$

$$\Sigma = yy^T = (I - A)^{-1} uu^T (I - A) \quad (2.9)$$

Donde  $I$  es la matriz identidad y  $T$  es el operador trasposición. La primera línea de la ecuación se puede entender como un modelo generativo de cómo la función del sistema se ve influenciada por la estructura conexional: las series temporales medidas  $y$  obtenidas aplicando una función de la matriz de conectividad interregional  $(I - A)^{-1}$  al termino gaussiano  $u$ .

En el caso específico de RMf, los “coeficientes de camino” de SEM (es decir los parámetros de  $A$ ) describen la conectividad efectiva del sistema a lo largo de toda la sesión experimental. En cualquier caso, sería preferible conocer cómo cambia el acoplamiento entre determinadas regiones en función del contexto controlado experimentalmente, es decir, diferencias de acoplamiento entre dos tareas diferentes. Cabe resaltar que SEM no tiene en cuenta el orden temporal: si todas las series temporales regionales fueran permutadas del mismo modo, los parámetros estimados no cambiarían. En el caso del diseño en bloques, esto hace posible trabajar como si se dispusiera de datos PET, es decir, dividir las series temporales en subseries específicas de cada condición y realizar un ajuste de SEM de manera independiente para cada una de ellas. Estas SEM's pueden entonces compararse estadísticamente para buscar diferencias dependientes de las condiciones específicas en la conectividad efectiva (Büchel y cols. 1999; Honey y cols. 2002). Un enfoque alternativo es aumentar el modelo con términos bilineales que representan la modulación de una conexión determinada mediante variables controladas experimentalmente (Büchel y Friston 1997; Rowe y cols. 2002). En este caso, un único SEM se ajusta a todas las series temporales.

Una limitación de SEM es la restricción a la hora de utilizar modelos estructurales de complejidad relativamente baja dado que los modelos con conexiones recíprocas y bucles con frecuencia son no identificables (Bollen 1989). Existen heurísticas para tratar con modelos complejos que utilizan múltiples pasos de ajuste en los que algunos parámetros se mantienen constantes mientras otros varían (McIntosh y cols. 1994)

### 2.10.3 MODELOS AUTORREGRESIVOS MULTIVARIANTES

En comparación con SEM, los modelos autorregresivos dirigen explícitamente los aspectos temporales de causalidad en las series temporales. Los modelos autorregresivos multivariantes (MAR) tienen en cuenta la dependencia causal del pasado en el presente: cada punto de una serie temporal de un área concreta se puede expresar como combinación lineal de los puntos precedentes al tiempo actual de una misma área. Los modelos MAR extienden este enfoque a  $n$ -regiones cerebrales, modelando el  $n$ -vector de las series temporales regionales en un tiempo  $t(y_t)$  como una combinación lineal de  $p$  vectores de datos anteriores cuyas contribuciones están ponderadas por las matrices de parámetros  $A_i$ :

$$y_t = \sum_{i=1}^p y_{t-i} A_i + u_t \quad (2.10)$$

Los modelos MAR representan, por tanto, influencias directas entre un conjunto de regiones cuyas interacciones causales son inferidas por su mutua precedibilidad a partir de puntos de tiempo de instantes anteriores. Aunque MAR es una técnica estadística consolidada, las implementaciones específicas para neuroimagen solo han sido propuestas recientemente.

Harrison y cols. (2003) sugirieron una implementación de MAR que permite la inclusión de variables bilineales que representan los efectos moduladores de las variables contextuales sobre las conexiones y usaron un esquema de estimación de parámetros bayesianos específicamente desarrollado para los modelos MAR (Penny y Roberts 2002). En este esquema bayesiano, resulta importante establecer correctamente el orden óptimo del modelo, es decir, el número de estados anteriores  $p$  en la ecuación anterior que deben ser considerados por el modelo. Un enfoque complementario de MAR basado en la idea de “Granger Causality” (Granger 1969), fue propuesto por Goebel y cols. (2003). En este contexto, dadas dos series temporales  $y_1$  e  $y_2$ , se considera que  $y_1$  es causada por  $y_2$  si se puede realizar una mejor predicción de su dinámica cuando se emplean valores pasados de  $y_1$  e  $y_2$ , que cuando se emplean valores pasados únicamente de  $y_1$ .

#### **2.10.4 MODELO DINÁMICO CAUSAL**

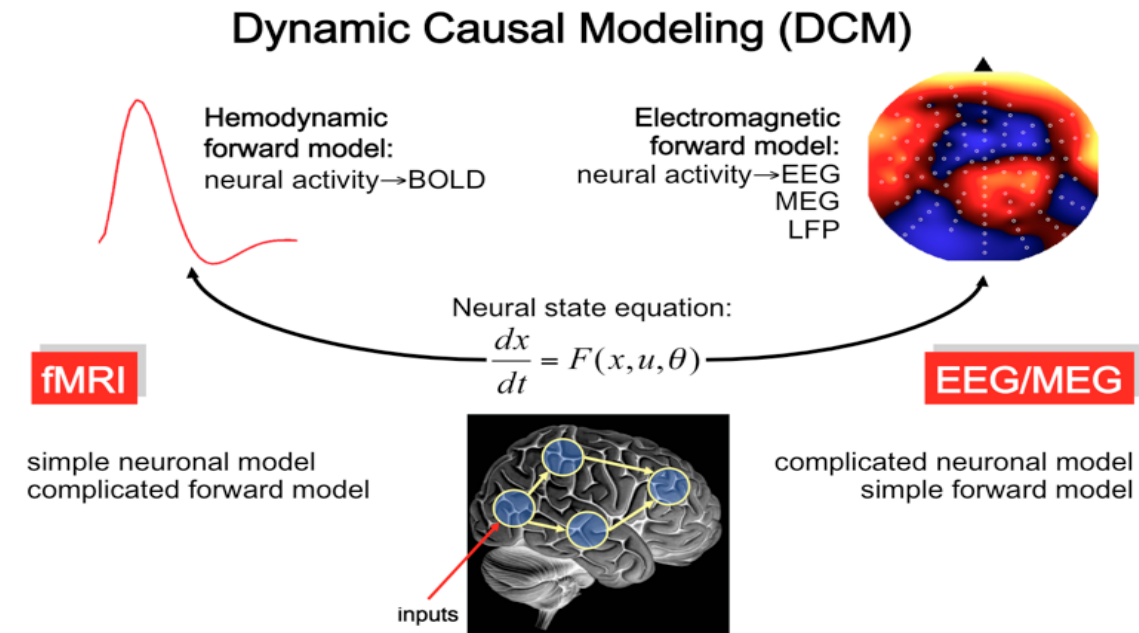
La idea básica del Modelo Dinámico Causal (DCM) es emplear una ecuación de estado bilineal<sup>3</sup> para modelizar un sistema cognitivo a nivel neuronal, tarea que no podemos abordar utilizando RMf y, con este planteamiento, la dinámica neuronal modelada se transforma en señales BOLD específicas de una región mediante un modelo hemodinámico predictivo. Esta idea es equivalente a especificar el modelo lineal general en un análisis estándar y convolucionarlo con la función de respuesta hemodinámica, pero de una forma más sofisticada. El objetivo principal del DCM es estimar los parámetros neuronales en las que las señales BOLD medidas y modelizadas tienen una máxima similitud.

Una importante limitación de los modelos comentados hasta el momento es que operan sobre las señales medidas. Tomando el ejemplo de RMf, los parámetros del modelo son ajustados a series BOLD que se obtienen a partir de una convolución hemodinámica de la actividad neuronal subyacente. Cualquier deducción acerca de la conectividad interregional obtenida por PPI, SEM o MAR solo es indirecta porque estos modelos no incluyen el vínculo en el modelo predictivo de la actividad neuronal y los datos hemodinámicos medidos.

Por el contrario, en el caso del Electroencefalograma (EEG), este modelo predictivo implica que hay una gran diferencia entre las señales medidas en cada electrodo y la actividad neuronal subyacente: los cambios de la actividad neuronal en las diferentes áreas cerebrales implican cambios en los potenciales eléctricos que se superponen linealmente. Los electrodos en el cuero cabelludo registran una mezcla, con ponderación desconocida, de los potenciales generados por un número indeterminado de fuentes diversas.

La arquitectura causal del sistema que sería deseable identificar se expresa como dinámica neuronal. Por lo tanto, para establecer inferencias sobre la conectividad de unidades neuronales son necesarios modelos que combinen dos características: (i) Un modelo simple pero neurobiológicamente plausible de la dinámica de la población neuronal, y (ii) un modelo predictivo biofísicamente plausible que describa la transformación de la actividad neuronal en la señal medida. Los modelos que cumplan estas características harán posible ajustar conjuntamente los parámetros del modelo neuronal y del modelo predictivo, ya que las series temporales predichas son similares a las series temporales observadas. En principio, cualquiera de los modelos descritos anteriormente podría combinarse con un modelo predictivo específico de la modalidad, es más, los modelos MAR ya han sido combinados anteriormente con modelos predictivos lineales para explicar datos de EEG (Yamashita y cols. 2004). Sin embargo DCM es el único enfoque en el que la unión entre los modelos de dinámica neuronal y los modelos predictivos biofísicos se convierte en un componente necesario. El DCM ha sido implementado para datos RMf (Friston y cols. 2003) y datos de EEG/MEG (David y cols. 2006; Kiebel y cols. 2006).

<sup>3</sup> Se trata de la suma de dos sistemas lineales  $\dot{x} = Ax + Cu$ , con  $\theta = \{A, C\}$  donde  $A$  caracteriza los estímulos externos y  $C$  los estados anteriores.



**Figura 2.18:** Esquema que juxtapone las propiedades de DCM para RMf y ERP, respectivamente. Se observa que DCM combina un modelo de dinámica de población neuronal con un modelo biofísico predictivo específico de modalidad. Dada una formulación apropiada del modelo predictivo y neuronal, DCM puede aplicarse a cualquier tipo de técnica de medida. Extraído y modificado de Stephan y cols, 2008.

## 2.11 REDES CEREBRALES COMPLEJAS

En la actualidad se suele llamar red a cualquier conjunto de regiones coactivadas en presencia de un estímulo concreto. Se puede especificar que una red es un conjunto de regiones interconectadas donde se produce transferencia de información entre ellas. En la actualidad existe un creciente interés en este tipo de análisis que describen cómo las distintas regiones interactúan y cómo dichas interacciones dependen de las condiciones experimentales.

En el año 2005 Olaf Sporns (Sporns y cols.,2005), profesor de neurociencias en la Universidad de Indiana (EE.UU.), publicó un artículo haciendo notar que uno de los principales problemas de la investigación en neurociencias se debía a la falta de una descripción anatómica de base del cerebro. Es decir, era necesario realizar un mapa detallado de éste. Sporns, inspirándose en el proyecto del genoma humano, propuso llamar a este mapa “el conectoma”. El proyecto Conectome consiste por tanto, en establecer un atlas sistemático y detallado de todas las conexiones cerebrales. En la actualidad los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos (NIH) han lanzado este proyecto con el propósito de tener en el año 2015 un mapa completo de un cerebro adulto sano (Sporns, 2005).

### 2.11.1 PROYECTO CONECTOME

El cerebro humano se suele dividir en varios cientos de pequeñas áreas a las que se atribuyen funciones altamente especializadas. Muchas de estas áreas presentan patrones celulares visibles al ser observadas al microscopio. Cada una de estas áreas está conectada por millones de proyecciones neuronales que forman haces de axones. Estas conexiones entre áreas especializadas son las que permiten que se desarrollen los procesos cerebrales (figura 2.19).

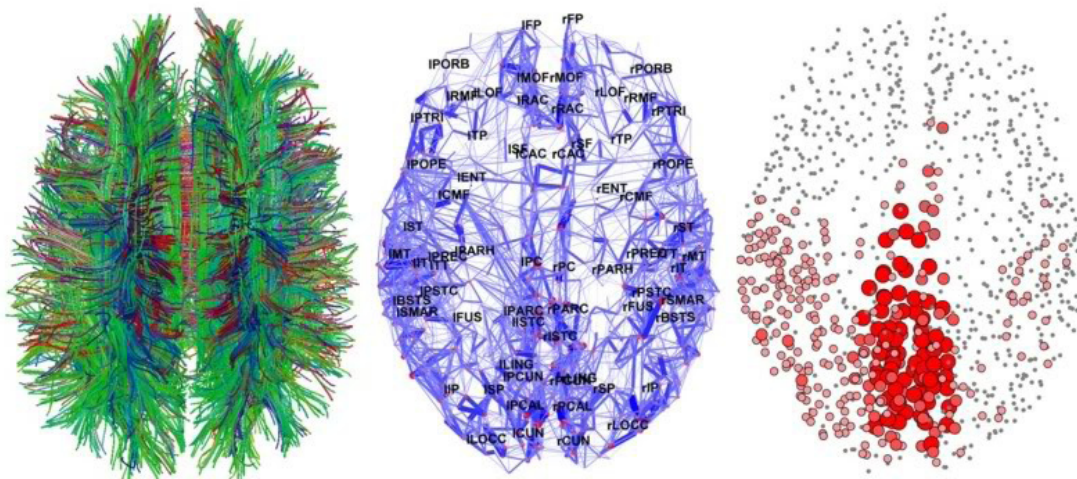
El proyecto Conectome parte de la idea de que las áreas cerebrales tienen diferentes características funcionales dependiendo de sus conexiones. La funcionalidad de las neuronas está condicionada por sus entradas y salidas. Es por ello que la estructura es fundamental para estudiar la función, dado que

resulta lógico que las neuronas que se encuentren próximas en el espacio procesen el mismo tipo de información. Y a su vez, la conectividad entre estas regiones más pequeñas nos permitirá conocer la dinámica bajo la que actúan procesos más diversificados en distintas áreas cerebrales.

Existe otro planteamiento del proyecto Conectome, en el que en vez de relacionar distintas áreas cerebrales a gran escala, se pretende trazar un mapa del cerebro humano a nivel neuronal llegando al máximo nivel de detalle. Dado que este proceso resulta en la actualidad inabordable, se ha tomado como referencia el estudio del nematodo *Caenorhabditis elegans*, que dispone de un sistema nervioso de 302 neuronas. A partir de este sencillo ejemplo se pretende ir estudiando sistemas neuronales cada vez más complejos con el propósito de alcanzar algún día, dependiendo del avance tecnológico, la capacidad de mapear el cerebro humano.

En cualquier caso, ambos planteamientos, más tarde o más pronto, convergerán y al final, la microescala y la macroescala se encontrarán en un enorme conjunto de datos, idealmente con cada capa de complejidad informando a la siguiente.

El proyecto “Conectome” permitirá conocer cómo y por qué ciertos microcircuitos funcionan mal en el cerebro, pudiendo tal vez abordar el sustrato de alteraciones psiquiátricas como el autismo, la esquizofrenia y la depresión.



**Figura 2.19:** La imagen de la izquierda muestra la estructura de fibras del cerebro obtenida mediante imágenes de tensor de difusión –izquierda-, una reconstrucción de las redes cerebrales –centro-, y la localización del núcleo operativo del cerebro, los centros más densamente conectados –derecha-. Extraídas y modificadas de Sporns O. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. PLoS Biology 6,159.

## 2.12 MARCO TEÓRICO DE LAS TÉCNICAS UTILIZADAS EN ESTA TESIS

En el siguiente apartado la mayoría de los conceptos estadísticos y matemáticos que se describen se pueden encontrar en algunos capítulos del libro “*Independent Component Analysis*” de Aapo Hyvärinen, Juha Karhunen y Erkki Oja y artículos de revisión crítica “*Causal Influence: Advances in Neurosignal Analysis*” pertenecientes a Maciej Kaminski y Hualou Liang. Es necesario realizar un examen exhaustivo de estos conceptos. A continuación se presentan una introducción teórica al concepto de Análisis de Componentes Independientes (ICA) (*Independent Component Analysis*), concluyendo con una introducción exhaustiva de los modelos autoregresivos multivariantes (MAR) .

### 2.12.1 ANALISIS DE COMPONENTES INDEPENDIENTES

El análisis de componentes independientes (ICA) se desarrolló originalmente para tratar los problemas que están estrechamente relacionados con el efecto “Cocktail-Party”, el cual se produce cuando varios locutores hablan al mismo tiempo, y cuyo objetivo final consiste en separar cada una de esas señales de voz para poder escucharlas sin las influencias de las otras. El creciente interés sobre ICA queda claramente reflejado en sus muchas otras aplicaciones interesantes. Se puede considerar, por ejemplo, las grabaciones eléctricas (impulsos nerviosos) de la actividad cerebral que vienen dados por la electroencefalografía (EEG). Los datos obtenidos del EEG consisten en grabaciones de potenciales eléctricos en diferentes localizaciones de la zona cortical. En cada electrodo se detecta una combinación de algunos componentes subyacentes de la actividad cerebral. Como ya se ha comentado, esta situación es bastante similar al problema del “Cocktail-Party”. Se desea encontrar los componentes originales de la actividad cerebral, pero lo único que se observa es la combinación de los componentes. ICA revela información interesante en la actividad cerebral, ofreciendo acceso a sus componentes independientes, dado que lo que pretende la técnica ICA es, a partir de una información “mezclada”, reconstruir la información original.

#### Definición de ICA

Para definir rigurosamente ICA (Jutten, 1991; Comon, 1994), se utiliza un modelo estadístico de variables latentes, es decir, que no pueden observarse directamente. Se asume que se observan  $n$  combinaciones lineales  $x_1, \dots, x_n$  de  $n$  componentes independientes. Esta idea se puede formalizar mediante la siguiente ecuación

$$x_j = a_{j1}s_1 + a_{j2}s_2 + \dots + a_{jn}s_n, \text{ para todo } j. \quad (2.11)$$

donde  $x_j$  representa la combinación lineal y cada  $s_k$  representa las componentes independientes o fuentes. Se asume que cada combinación  $x_j$ , así como cada componente independiente  $s_k$ , es una variable aleatoria. Sin pérdida de generalidad, se puede considerar que ambas variables tienen media cero. Si esto no se cumpliera, entonces las variables observadas  $x_j$  siempre pueden centrarse restándoles la media muestral. A lo largo del todo el capítulo se utilizará la notación matricial de ICA. Así, se denotará por  $x$  el vector aleatorio cuyos elementos son las combinaciones lineales  $x_1, \dots, x_n$  y asimismo por  $s$  el vector aleatorio que contiene las componentes independientes  $s_1, \dots, s_n$ . Por último, se denotará como  $A$  la matriz con elementos  $a_{ij}$ . De esta forma, se expresa el modelo ICA de la siguiente manera:

$$x = As \quad (2.12)$$

Si se denotan las columnas de la matriz  $A$  como  $a_j$ , escribimos el modelo como:

$$\forall j \rightarrow x_j = \sum_{i=1}^n a_{ji}s_i \quad (2.13)$$

El modelo ICA es un modelo generativo, lo que significa que describe cómo los datos observados se generan por un proceso de combinación de los componentes  $s_i$ . Los únicos datos que se observan en este modelo son los del vector aleatorio  $x$ , y se considera que la matriz  $A$  es desconocida, por lo que se debe estimar tanto  $A$  como  $s$  utilizando dicho vector  $x$ . Para empezar, se deben tener en cuenta las siguientes hipótesis: que las componentes  $s_i$  son estadísticamente independientes, y que las

componentes independientes tienen una distribución no-gaussiana. Por simplicidad, se puede considerar que la matriz desconocida  $A$  es cuadrada; entonces una vez estimada esta matriz (mediante técnicas de factorización), se puede calcular su inversa,  $W$  y obtener las componentes independientes mediante:

$$s = Wx \quad (2.14)$$

En la práctica, se debe asumir que hay algo de ruido en las medidas (Hyvärinen, 1998a; Hyvärinen, 1999b), lo que significa que se debería incluir un término de ruido en el modelo.

### 2.12.2 DEFINICIÓN DE INDEPENDENCIA. PROPIEDADES

Para definir el concepto de independencia, se consideran dos variables aleatorias (escalares)  $y_1$  e  $y_2$ . Las variables  $y_1$  e  $y_2$  son independientes si la información del valor  $y_1$  no da ninguna información sobre el valor  $y_2$ , y viceversa. Éste es el caso de las variables  $s_1$  y  $s_2$ , no ocurre con  $x_1$  y  $x_2$ . Técnicamente, la independencia puede ser definida a partir de la densidad de probabilidad. Denotando por  $p(y_1, y_2, \dots, y_n)$  la función de densidad de probabilidad conjunta de  $y_1, y_2, \dots, y_n$  y  $p_i(y_i)$  la función de densidad de probabilidad marginal de  $y_i$  para  $i = 1..n$ . Entonces se puede decir que  $y_i$  son independientes si y sólo si la función de densidad de probabilidad conjunta puede ser factorizada de la siguiente manera:

$$p(y_1, y_2, \dots, y_n) = p_1(y_1)p_2(y_2)\dots p_n(y_n) \quad (2.15)$$

Una de las propiedades más importantes a tener en cuenta en la independencia de las variables aleatorias es que, dadas dos funciones  $h_1$  y  $h_2$ , siempre se cumple

$$E\{h_1(y_1)h_2(y_2)\} = E\{h_1(y_1)\}E\{h_2(y_2)\} \quad (2.16)$$

Es importante también resaltar que las variables incorreladas sólo son “parcialmente” independientes. Si las variables son independientes, entonces se cumple que son incorreladas; basta tomar  $h_1(y_1) = y_1$  y  $h_2(y_2) = y_2$  en la Ec. 2.16. Se puede decir que  $y_1$  e  $y_2$  son incorreladas si su covarianza es cero:

$$E\{y_1 y_2\} - E\{y_1\}E\{y_2\} = 0 \quad (2.17)$$

En cambio, la incorrelación no implica independencia. Esto hace que la independencia estadística sea mucho más restrictiva que la correlación (que sólo recoge relaciones lineales), ya que se pueden tener variables incorreladas, pero que no son independientes. Muchos métodos ICA limitan la estimación, de modo que siempre dan estimaciones incorreladas de los componentes independientes.

### 2.12.3 PRINCIPIOS DE LA ESTIMACIÓN DE ICA

Se deben definir algunos conceptos para la estimación de ICA.

- **Medidas no-gaussianas o de no-normalidad**

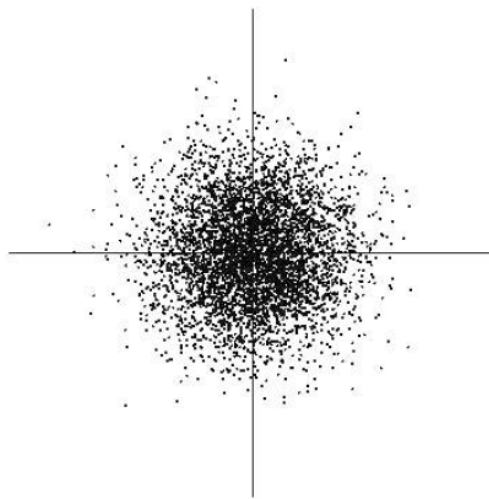
La no-gaussianidad es la clave fundamental para la estimación del modelo ICA, de hecho, con una distribución normal es imposible la estimación. Como máximo sólo una de las componentes independientes puede ser gaussiana.

- **¿Por qué no-gaussianas?**

Si consideramos la matriz  $A$  ortogonal y  $s_i$  gaussianas y con varianza unidad, entonces  $x_1$  y  $x_2$  son gaussianas, incorreladas y con varianza unitaria. Su función de densidad conjunta vendría dada por:

$$p(x_1, x_2) = \frac{1}{2\pi} \exp\left(-\frac{x_1^2 + x_2^2}{2}\right) \quad (2.18)$$

Esta distribución viene ilustrada en la (figura 2.20). En ella se puede observar que la densidad es completamente simétrica, por lo tanto no existe ninguna información sobre las direcciones de las columnas de la matriz  $A$ , y no se puede estimar  $A$ .



**Figura 2.20:** Distribución de dos variables normales (gaussianas) independientes

- **Teorema Central del Límite**

El Teorema Central de Límite es un resultado clásico de la teoría de la probabilidad. Dice que la distribución de una suma de variables aleatorias independientes tiende, bajo ciertas condiciones, a una distribución gaussiana. Entonces, buscar las variables generadoras menos gaussianas implica intuitivamente que éstas no vienen de la combinación de otras variables, lo que a su vez se puede entender como independencia. Si se considera que el vector  $x$  está distribuido de acuerdo al modelo ICA de la Ec. 2.12, y que las componentes independientes son idénticamente distribuidas (únicamente en este apartado, por simplicidad). La estimación de las componentes independientes se puede expresar del siguiente modo

$$y = w^T x = \sum_i^n w_i x_i \quad (2.19)$$

donde  $w$  es el vector que se desea hallar. Si  $w$  fuera una de las filas de la inversa de la matriz  $A$ , esta combinación lineal sería igual a una de las componentes independientes.

En la práctica, no se puede determinar  $w$  exactamente, ya que no se conoce  $A$ , pero se puede encontrar un estimador que dé una buena aproximación. Esto reformula los principios básicos de la estimación de ICA de la siguiente manera: se realiza un cambio de variables y se define  $z = A^T w$ .



Entonces:

$$y = w^T x = w^T A s = z^T s \quad (2.20)$$

Por tanto  $y$  es una combinación lineal de  $s_i$  con las ponderaciones dadas por  $z_i$ . Puesto que la suma de dos variables aleatorias independientes es más gaussiana que las variables originales,  $z^T s$  es más gaussiana que cualquiera de las  $z_i$  y será menos gaussiana cuando en realidad sea igual a una de las  $s_i$ . En este caso, obviamente sólo uno de los elementos  $z_i$  de  $z$  es distinto de cero. Por lo tanto, se puede tomar como  $w$  un vector que maximiza la no-gaussianidad de  $w^T x$ . Este vector debería corresponder a un  $z$  el cual tiene un único componente distinto de cero, es decir,  $w^T x = z^T s$  igual a una de las componentes independientes.

Por lo tanto, intuitivamente hemos visto que para extraer las componentes independientes, se debe buscar una matriz  $W$  (“un-mixing matrix”) que maximice la no-gaussianidad de las componentes.

- **Curtosis**

La Curtosis es una medida clásica de no-gaussianidad. Sea una variable aleatoria  $y$ , asumiremos que está centrada (media cero) y tiene varianza igual a uno. Entonces, se define la curtosis de  $y$  por:

$$kurt(y) = E\{y^4\} - 3(E\{y^2\})^2 \quad (2.21)$$

Al considerar que tiene varianza unitaria, la expresión anterior queda simplificada:

$$kurt(y) = E\{y^4\} - 3 \quad (2.22)$$

Para una variable aleatoria gaussiana, la curtosis es igual a cero, mientras que para las variables aleatorias no-gaussianas es distinta de cero. La curtosis puede ser positiva, a estas variables las llamaremos supergaussianas, o negativa, a las que llamamos subgaussianas. Normalmente, la no-gaussianidad es medida por el valor absoluto de la curtosis. La principal razón de utilizar la curtosis como medida de no-gaussianidad en ICA es su simplicidad, ya que puede ser estimada simplemente usando el cuarto momento de los datos de la muestra. Además por las propiedades de linealidad, dadas  $x_1$  y  $x_2$  dos variables aleatorias independientes, entonces:

$$\begin{aligned} kurt(x_1 + x_2) &= kurt(x_1) + kurt(x_2) \\ kurt(\alpha x_1) &= \alpha^4 kurt(x_1), \quad \text{donde } \alpha \text{ es un escalar.} \end{aligned} \quad (2.23)$$

Sin embargo, en la práctica la curtosis tiene algunos inconvenientes cuando sus valores son calculados a partir de una muestra. El principal problema es que la curtosis puede ser muy sensible a los “outliers”, por lo que la curtosis no es un método robusto para la medida de no-gaussianidad.

- **Maximización de la Negentropía**

Una segunda medida muy importante de no-gaussianidad viene dada por la negentropía, que se basa en la cantidad de información teórica de la entropía. La entropía es el concepto básico de la

teoría de la información. Teniendo en cuenta que la entropía es una medida de desorden, la entropía de una variable aleatoria se puede interpretar como el grado de información que da la observación de la variable. Cuanto mayor es la aleatoriedad en una variable, mayor será su entropía. Un resultado fundamental en la teoría de la información es que una variable gaussiana es la que tiene una mayor entropía entre todas las variables aleatorias de igual varianza (Cover T.M, 1991; Papoulis A.,1991). Se puede definir la entropía  $H$  de una variable aleatoria discreta  $Y$  como:

$$\begin{aligned} H(Y) &= -\sum_{y \in Y} P(y) \log P(y) \\ &= \sum_{y \in Y} P(y) \log \frac{1}{P(y)} \\ &= E \left[ \log \frac{1}{P(y)} \right] \end{aligned} \tag{2. 24}$$

donde  $y$  son los posibles valores de  $Y$ . Si se generaliza la definición para variables continuas, se obtiene la llamada entropía diferencial  $H$ . Así la entropía diferencial de un vector aleatorio y con densidad  $f(y)$ , se define como (Cover T.M, 1991; Papoulis A.,1991):

$$H(y) = -\int f(y) \log f(y) dy \tag{2. 25}$$

Para obtener medidas de no-gaussianidad, se puede usar una versión modificada de la definición de entropía diferencial, llamada negentropía. Ésta será no negativa, y sólo valdrá cero si y sólo si  $y$  se distribuye normalmente. Definiremos la negentropía  $J$  como:

$$J(y) = H(y_{gauss}) - H(y) \tag{2. 26}$$

donde  $y_{gauss}$  es una variable aleatoria gaussiana con la misma matriz de covarianzas que  $y$ . La negentropía también tiene la propiedad de ser invariante frente a transformaciones lineales invertibles (Comon, P., 1994; Hyvärinen, A., 1999).

La negentropía es un buen estimador de no-gaussianidad, pero computacionalmente su cálculo es complicado, ya que requiere de una estimación (posiblemente no paramétrica) de la función de densidad. Por lo tanto, es muy útil considerar las aproximaciones de la negentropía. Un método clásico para realizar esta aproximación consiste en usar los momentos de orden superior (Jones, M. y Sibson, R. , 1987):

$$J(y) = \frac{1}{2} E\{y^3\}^2 + \frac{1}{48} kurt(y)^2 \tag{2. 27}$$

donde la variable aleatoria  $y$  se supone con media cero y varianza unidad. Muchas veces estas aproximaciones pueden resultar algo limitadas. En particular, estas aproximaciones pueden ser no robustas (sensibles a datos anómalos) a causa de la curtosis. Para evitar estos problemas, se recurre a las aproximaciones basadas en el principio de máxima entropía:

$$J(y) \approx \sum_{i=1}^p k_i [E\{G_i(y)\} - E\{G_i(v)\}]^2 \quad (2.28)$$

donde  $k_i$  son constantes positivas,  $y$  tiene media cero y varianza unidad, al igual que  $v$ , que además es una variable normal, y las funciones  $G_i$  son funciones no cuadráticas (Hyvärinen, A., 1998b).

En el caso donde usamos sólo una función no cuadrática  $G$ , la aproximación queda:

$$J(y) \propto [E\{G(y)\} - E\{G(v)\}]^2 \quad (2.29)$$

Un punto importante a tener en cuenta es la elección de  $G$  para obtener una aproximación de negentropía mejor que la dada por la Ec. 2.27. En particular, se debe elegir una función  $G$  que no crezca demasiado rápido, así se pueden obtener estimadores más robustos. Por ejemplo, las siguientes elecciones de  $G$  resultan ser muy útiles:

$$\begin{aligned} G_1(u) &= \frac{1}{a_1} \log \cosh a_1 u, \\ G_2(u) &= -\exp\left(\frac{-u^2}{2}\right) \end{aligned} \quad (2.30)$$

donde los valores  $1 \leq a_1 \leq 2$  para la constante, ofrecen buenas aproximaciones.

- **Minimización de la información mutua**

Otra aproximación para la estimación de ICA, inspirada en la teoría de la información, es la minimización de la información mutua. La información mutua es la medida de la cantidad de información que una variable aleatoria contiene sobre otra. Usando el concepto de entropía diferencial, se puede definir la información mutua  $I$  entre  $n$  variables aleatorias (escalares),  $y_i$ ,  $i = 1, \dots, n$  como:

$$I(y_1, y_2, \dots, y_n) = \sum_{i=1}^n H(y_i) - H(y) \quad (2.31)$$

donde  $y$  es el vector conteniendo a las variables  $y_i$ . La información mutua es siempre una medida positiva, y cero si y sólo si las variables son estadísticamente independientes. La información mutua tiene en cuenta toda la estructura de la dependencia de las variables, y no sólo la covarianza (como en el análisis de componentes principales, que denotaremos con sus siglas en inglés, PCA). Se trata de una medida de la dependencia de las variables.

Por lo tanto, el camino más natural de estimación del modelo ICA es encontrar una transformación que minimice la información mutua entre las componentes  $s_i$ . Una importante propiedad de la información mutua (Papoulis, A., 1991; Cover, T.M. y Thomas, J.A., 1991), es que para una transformación lineal invertible  $y = Wx$  se obtiene:

$$I(y_1, y_2, \dots, y_n) = \sum_{i=1}^n H(y_i) - H(x) - \log|\det W| \quad (2.32)$$

Entonces, se puede definir el modelo ICA de un vector aleatorio  $x$  como la transformación invertible

definida en la Ec. 2.14, donde la matriz  $W$  se determina de forma que la información mutua de los componentes  $s_i$  sea mínima.

En particular, si  $y$  es incorrelada y de varianza unitaria, se obtiene que  $E\{yy^T\} = WE\{xx^T\}W^T = I$ , lo cual implica:

$$\det I = 1 = \det(WE\{xx^T\}W^T) = \det(W) \det(E\{xx^T\}) \det(W^T) \quad (2.33)$$

esto conlleva que el determinante de  $W$  debe ser constante. De esta manera, utilizando la definición dada en la Ec. 2.26, podemos expresar la información mutua usando negentropía como (Comon, P., 1994):

$$I(y_1, y_2, \dots, y_n) = J(y) - \sum_i J(y_i) \quad (2.34)$$

luego, es obvio (por ser la negentropía invariante a transformaciones lineales), que encontrar las direcciones en las que la negentropía (suma de  $J(y_i)$ ) es máxima, es equivalente a encontrar una representación donde la información mutua es mínima.

- **Estimación de máxima verosimilitud**

Una aproximación muy utilizada es la estimación de máxima verosimilitud, que más adelante veremos que es equivalente, como se verá más adelante, a la minimización de la información mutua.

Si se denota por  $W = (w_1, w_2, \dots, w_n)^T$  la matriz de  $A^{-1}$ , entonces la log-verosimilitud sería (Pham D. T., Garrat P., y Jutten, C., 1992):

$$L = \sum_{t=1}^T \sum_{i=1}^n \log f_i(w_i^T x(t)) + T \log |\det W| \quad (2.35)$$

donde  $f_i$  son todas las funciones de densidad de  $s_i$  (aquí se asume que son conocidas), y  $x(t)$ ,  $t = 1, \dots, T$  son los valores observados de  $x$  con densidad  $P_x$  para cualquier matriz  $W$ , la densidad de  $y = Wx$  viene dada por  $p_x(Wx)|\det W|$ .

Para ver la conexión entre la estimación de máxima verosimilitud y la información mutua, se puede calcular la esperanza de la log-verosimilitud:

$$\frac{1}{T} E\{L\} = \sum_{i=1}^n E\{\log f_i(w_i^T x)\} + \log |\det W| \quad (2.36)$$

Entonces, si  $f_i$  es igual a las distribuciones reales de  $w_i^T x$ , el primer término queda igual a  $-\sum_i H(w_i^T x)$ . Por tanto, excepto por una constante ( $H(x)$ ), se obtiene la equivalencia con la información mutua (negativa) de la Ec. 2.32.

## 2.12.4 ICA Y EL PREPROCESO PREVIO DE LOS DATOS

Un paso previo al cálculo de ICA, como en cualquier otra técnica, es el preprocesado de los datos. Este es un paso importante, ya que los datos reales pueden contener patrones sucios (ruido, datos incompletos, ...) que pueden dar lugar a resultados poco fiables. A continuación, se discuten algunas de las técnicas de preprocesado mediante las cuales se pueden obtener unos mejores datos (y más simples), preparados para la estimación mediante un algoritmo ICA.

- **Centrado de los datos**

El primer paso de preprocesado, para simplificar la estimación de los algoritmos ICA, es centrar  $x$ , es decir, restarle la media ( $m = E\{x\}$ ), para que tenga media cero. Esto implica que  $s_i$  también tendrá media cero, como podemos ver en la definición de la Ec. 2.12. Este preprocesado se realiza únicamente para simplificar los algoritmos, pero por supuesto, se puede estimar la media. Una vez estimada la matriz  $A$  con los datos centrados, la media del vector  $s$ , viene dada por  $A^{-1}m$ . Esta media se sumaría a la estimación centrada de  $s$  para tener la estimación completa.

- **Blanqueo de los datos**

Este preprocesado se lleva a cabo antes del uso de los algoritmos ICA y después del centrado de los datos. Se trata de hacer una transformación lineal del vector observado  $x$  para obtener un nuevo vector  $\tilde{x}$ , donde sus componentes sean incorreladas y con varianza unidad, es decir, la matriz de covarianzas de  $\tilde{x}$  es la matriz identidad:

$$E\{\tilde{x}\tilde{x}^T\} = I \quad (2.37)$$

El método más utilizado para el blanqueo es la descomposición en valores propios de la matriz de covarianza:

$$E\{xx^T\} = EDE^T \quad (2.38)$$

donde  $E$  es la matriz ortogonal de vectores propios de  $E\{xx^T\}$  y  $D = \text{diag}(d_1, \dots, d_n)$  es la matriz diagonal de sus valores propios asociados. Así se puede realizar el blanqueo mediante:

$$\tilde{x} = ED^{-1/2}E^T x \quad (2.39)$$

donde  $D^{-1/2} = \text{diag}(d_1^{-1/2}, \dots, d_n^{-1/2})$ , con lo que es fácil ver que  $E\{\tilde{x}\tilde{x}^T\} = I$ .

Ahora, teniendo en cuenta las Ec. 2.12 y Ec. 2.39, obtendremos una nueva matriz  $\tilde{A}$ :

$$\tilde{x} = ED^{-1/2}E^T As = \tilde{A}s \quad (2.40)$$

La importancia del proceso del blanqueo reside en que la nueva matriz  $\tilde{A}$  es una matriz ortogonal (se considera que las componentes independientes  $s_i$  tienen varianza unidad y son ortogonales, pues de hecho se busca que sean independientes):

$$E\{\tilde{x}\tilde{x}^T\} = \tilde{A}E\{ss^T\}\tilde{A}^T = \tilde{A}\tilde{A}^T = I \quad (2.41)$$

Como se observa, el proceso de blanqueo reduce el número de parámetros a estimar. También es útil para reducir la dimensionalidad de los datos. Esto se lleva a cabo calculando los valores propios

$d_j$  de  $E\{xx^T\}$  y eliminando aquellos que son demasiado pequeños, como la técnica estadística PCA (análisis de componentes principales). Esto reduce el efecto del ruido y el “sobre-aprendizaje” (estimar demasiadas componentes), que puede ser observado algunas veces en ICA (Hyvärinen, A., 1999c).

Durante el resto del capítulo se considerará que los datos ya han sido preprocesados y, por simplicidad de notación, se denominaron los datos mediante  $x$  y  $A$ , omitiendo las tildes.

### 2.12.5 PCA E ICA. ALGORITMOS

#### Análisis de Componentes Principales (PCA)

El Análisis de Componentes Principales (PCA) es una técnica estadística de síntesis de la información que se lleva a cabo mediante una reducción de la dimensionalidad (número de variables). Es decir, ante un banco de datos con muchas variables, el objetivo del método es reducirlas a un menor número, perdiendo la menor cantidad de información posible, eliminando de este modo, la redundancia de los datos. Las nuevas componentes principales o factores serán una combinación lineal de las variables originales y además estarán incorreladas.

Un análisis de componentes principales tiene sentido si existen altas correlaciones entre las variables, ya que esto es indicativo de que existe información redundante y, por tanto, pocos factores explicarían gran parte de la variabilidad total.

La elección de los factores se realiza de tal forma que el primero recoja la mayor proporción posible de varianza original; el segundo factor, ortogonal al anterior, debe recoger la máxima varianza posible no recogida por el primero, y así sucesivamente. Del total de factores, se escogen aquéllos que recojan el porcentaje de variabilidad que se considere suficiente. A los factores obtenidos mediante esta técnica, se les denominará componentes principales. Por todo esto, PCA es usado como una forma de preprocesado de datos (blanqueo).

El cálculo de estas componentes principales se lleva a cabo mediante el cálculo de los vectores y valores propios de la matriz de covarianza del vector aleatorio  $x$ :

$$D = V^T \text{cov}(x)V \quad (2.42)$$

o bien:

$$\text{cov}(x) = VDV^T \quad (2.43)$$

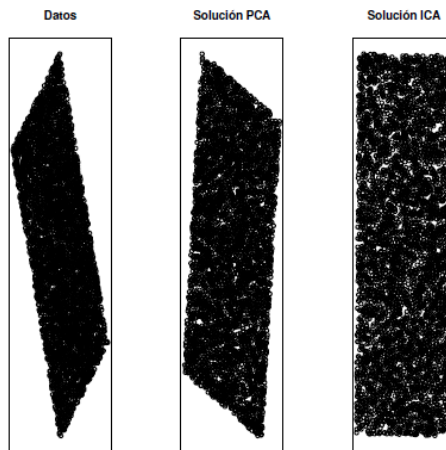
donde  $D$  es la matriz diagonal que contiene los valores propios de la matriz de covarianza de  $x$  en su diagonal y  $V$  es la matriz de vectores propios asociados.

#### Comparación de ICA y PCA

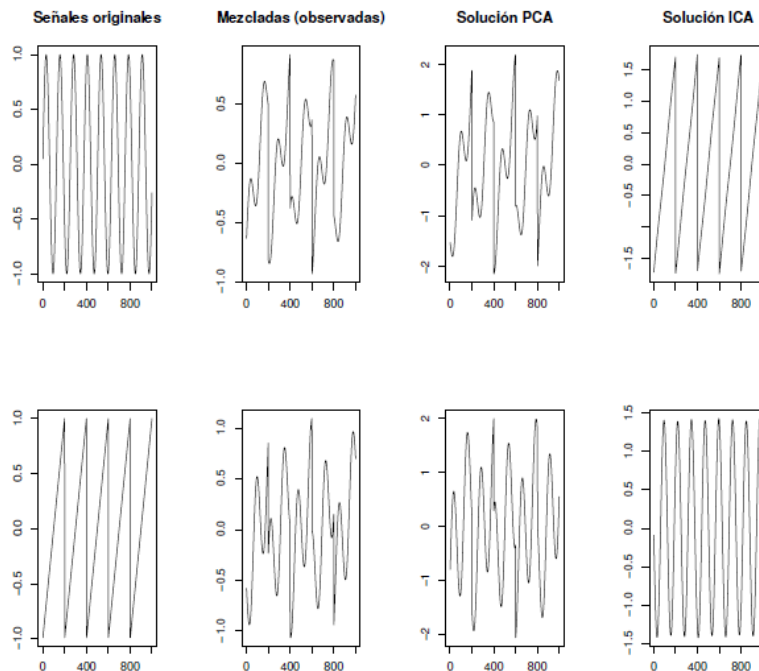
Tal como se ha explicado en la sección anterior, PCA es utilizado como un preprocesado para eliminar la información redundante, dado que el objetivo de ICA no es el de reducir la dimensión. El principal uso de ICA es el de encontrar las fuentes originales a partir de unas observaciones (“mezclas”) lineales.

También, como se ha comentado, PCA pretende encontrar combinaciones lineales que proporcionen mayor información, mientras que ICA obtiene componentes independientes donde la entropía es mínima dentro de cada componente.

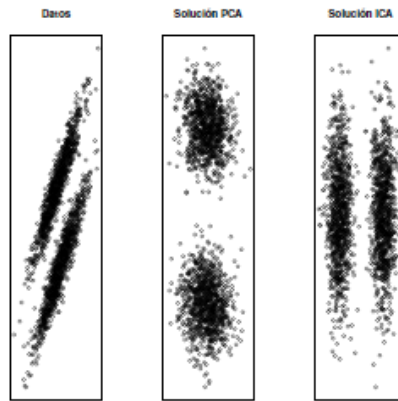
Ambas técnicas buscan dar respuesta a lo que consideran “interesante” en cada caso. PCA busca incorrelación, lo que involucra a los momentos de segundo orden. En cambio, ICA al buscar independencia, involucraría a momentos de más alto orden. En las siguientes gráficas, podemos observar claramente las diferencias entre ambas técnicas:



**Figura 2.21:** Mezcla de dos variables uniformes independientes (5000 realizaciones), junto con las soluciones PCA e ICA.



**Figura 2.22:** Primero se muestran las dos señales “fuentes”, luego las que observamos (que son mezcla lineal de las originales) y por último las soluciones que obtendríamos con PCA e ICA.



**Figura 2.23:** Se observa una mezcla de dos variables bivariantes. Con PCA, al buscar la dirección de máxima varianza en primer lugar, no se obtiene separación entre ambos clusters (con sólo una dimensión). En cambio sí se obtiene con ICA al buscar la no-gaussianidad.

### Algoritmo FastICA

El algoritmo FastICA fue propuesto por A. Hyvärinen y E. Oja (1997). El objetivo de este algoritmo es la búsqueda de las componentes independientes en los diferentes contextos de medidas de no-gaussianidad introducidos en las secciones anteriores. Se asume que los datos han sido preprocesados, es decir, los datos están centrados y blanqueados.

Este algoritmo está basado en el método de iteración de punto fijo para encontrar un máximo de no-gaussianidad de  $w^T x$ , medida como en la Ec. 2.29. Cabe resaltar que la no gaussianidad también puede ser optimizada utilizando el método de Newton. Denotando  $g$  como la derivada de la función no cuadrática  $G$  usada en la Ec. 2.29, entonces las derivadas de las funciones de Ec. 2.30 son:

$$\begin{aligned}
 g_1(u) &= \tanh(a_1 u) \\
 g_2(u) &= u \exp\left(\frac{-u^2}{2}\right)
 \end{aligned}
 \tag{2.44}$$

Donde  $1 \leq a_1 \leq 2$  son los valores de la constante para obtener una buena aproximación (aunque lo más habitual es tomar  $a_1 = 1$ ). El cálculo básico del algoritmo FastICA es:

1. Se toma un vector  $w$  (aleatorio) inicial
2. Se calcula  $w^+ = E\{xg(w^T x)\} - E\{g'(w^T x)\}w$
3. Se calcula  $w = \frac{w^+}{\|w^+\|}$
4. si  $w$  no converge, regresar al paso 2

Este procedimiento se realizará de forma iterativa, hasta que todas las filas de  $W$  sean determinadas. Un punto importante es que debe evitarse que los vectores converjan al mismo máximo. Para ello se deben decorrelacionar las salidas  $w_1^T x, \dots, w_n^T x$  después de cada iteración.

Existe implementaciones del algoritmo FastICA como software libre disponibles para Matlab y R que pueden encontrarse en la siguiente dirección: (<http://www.cis.hut.fi/projects/ica/fastica/>)



## Algoritmo INFOMAX

INFOMAX es uno de los algoritmos ICA que más se ha empleado y tiene su origen en un contexto de redes neuronales. Este algoritmo se deriva planteando el criterio de maximización del flujo de información en una red neuronal (Infomax principle) (Bell, A.J. y Sejnowski, T.J., 1995). Puede demostrarse que INFOMAX, al mismo tiempo, maximiza la probabilidad de obtener las observaciones  $x$  (estimador de máxima verosimilitud). Dado que las funciones de probabilidad de las fuentes no son conocidas es necesario imponer un modelo para las mismas. Afortunadamente, puede demostrarse que el estimador es poco sensible a errores en la especificación de la funciones de probabilidad y por lo tanto, sólo es necesario seleccionar entre dos familias de funciones de probabilidad: sub-gaussianas o super-gaussianas. En este algoritmo la maximización se implementa a través de un método de optimización basado en gradientes. El cálculo básico del algoritmo INFOMAX es:

1. Centrar los datos para hacerlos de media cero.
2. Elegir una matriz aleatoria  $A$  de mezcla. Elegir como valores iniciales aleatorios o bien  $\gamma_i, i = 1, \dots, n$ , o bien usando información previa. Elegir los ratios de aprendizaje  $\mu$  o  $\mu_y$ .
3. Calcular  $y = Ax$ .
4. Si la no linealidad no está fijada a priori:
  - Actualizar  $\gamma_i = (1 - \mu_y)\gamma_i + \mu_y E\{-\tanh(y_i)y_i + (1 - \tanh(y_i)^2)\}$
  - Si  $\gamma_i > 0$ , se define  $g_i$  como  $g^+(y) = -2\tanh(y)$ , en otro caso  $g^-(y) = \tanh(y) - y$
5. Actualizar la matriz de mezcla de la siguiente manera
  - $A \leftarrow A + \mu [I + g(y)y^T]A$
  - donde  $g(y) = (g_1(y_1), \dots, g_n(y_n))^T$
6. Si no converge, regresar al paso 3.

### 2.12.6 MARCO TEÓRICO. MODELOS MULTIVARIANTES AUTOREGRESIVOS

En neurobiología, como en muchos otros campos, existe un gran interés en comprobar la existencia de relaciones causales entre un conjunto de variables medidas. Se presenta a continuación el marco teórico en el que se basan estos modelos.

#### Terminología

Se denomina  $X$  a un proceso estocástico multivariante<sup>4</sup> que contiene  $K$  subprocesos. El valor del proceso en un tiempo  $t$  puede ser expresado como (<sup>T</sup> denota transposición):

$$X(t) = (X_1(t), X_2(t), \dots, X_k(t))^T \quad (2.45)$$

En posteriores discusiones se considera que cada proceso  $X_i(t)$  tiene media igual a cero. En la práctica, la adquisición de datos requiere valores de muestreo de cada proceso  $X_i$  a ciertos puntos de tiempo equi-espaciados. Este resultado en el dominio del tiempo representa una serie temporal múltiple con un cierto periodo de muestreo denotado por  $\Delta t$ . El valor  $f = 1/\Delta t$  es la frecuencia de muestreo. Aunque muchas características de la señales medidas pueden ser evaluadas directamente desde el dominio del tiempo, las propiedades espectrales intrínsecas de estas señales, son con mucha frecuencia, de gran interés. La señal  $X(t)$  se puede transformar al dominio de la frecuencia aplicando la transformada de Fourier. La representación de la señal en el dominio de la frecuencia  $\tilde{X}(f)$  es una función compleja que describe características de amplitud y fase de frecuencia de la señal a la frecuencia  $f$ . Más adelante, en el texto se suprimirá la tilde para representar los respectivos dominios de la señal, siendo  $X(t)$  y  $\tilde{X}(f)$  diferentes valores. La matriz de densidad espectral de la señal  $X$  se define entonces como:

$$S(f) = X(f)X^*(f) \quad (2.46)$$

donde el asterisco representa la conjugada compleja y traspuesta. La matriz  $S$  es denominada *Espectro* y los elementos de su diagonal son llamados auto-espectros, mientras que los elementos que se encuentran fuera de la diagonal son llamados *espectro-cruzado*.

### 2.12.7 ANALISIS MULTIVARIANTE

Cuando analizamos un registro de datos uni-variante (una única serie temporal), varias cantidades describen propiedades de los datos que son estimados. En el caso de un conjunto de datos multivariante, las mismas estimaciones pueden ser repetidas para cada canal de forma separada. La información recopilada por cada canal puede ser muy útil en distintas instancias dentro del estudio de diferentes procesos. Sin embargo, un conjunto de datos multivariado contiene información adicional acerca de las relaciones entre canales. La evaluación de estas interrelaciones entre los distintos canales, se realiza a través del llamado espectro-cruzado, en donde se analizan funciones específicas dependientes de dos o más señales capturadas simultáneamente.

La *Covarianza* (o correlación cuando está normalizada) es una función que describe la tendencia común en el comportamiento de dos series temporales  $X_i$  y  $X_j$ . La función de covarianza opera en

el dominio del tiempo y su formula general más simple se describe según la siguiente ecuación:

$$\text{cov}(X_i, X_j, s) = \frac{1}{\tau} \sum_m X_i(m) \cdot X_j(m + s) \quad (2.47)$$

Dependiendo de la versión utilizada, la covarianza puede tener distintos términos normalizados. El conjunto de índices  $m$  cubre el rango de muestras de tiempo aplicable a un caso particular. El valor  $s$  es llamado retardo temporal (lag time). La covarianza aplicada a dos señales diferentes es conocida como la covarianza-cruzada (correlación-cruzada), y cuando  $X_i$  y  $X_j$  son la misma señal se denomina auto-covarianza (auto-correlación). En el dominio de la frecuencia, una función análoga a la correlación es la *coherencia*. Ésto se define a través de los elementos de la matriz espectral  $S$  y depende de la señal  $X_i$  y  $X_j$  y de la frecuencia  $f$ . Para simplificar la notación se introducen como subíndices de la función  $k$  (denominada coherente) los índices de las señales:

$$K(X_i, X_j, f) = K_{ij}(f) = \frac{S_{ij}(f)}{\sqrt{S_{ii}(f) \cdot S_{jj}(f)}} \quad (2.48)$$

El modulo de la coherencia ordinaria toma valores en el rango [0 1] y describe la cantidad de componentes en fase entre ambas señales para una frecuencia determinada  $f$  (0 indica que no hay relación).

Cuando un conjunto de datos multivariante está formado por más de dos señales, las relaciones entre ellas pueden ser de una estructura más complicada. Si se considera 3 señales  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  que constituyen un conjunto multivariante. Entonces si  $X_1$  influye a  $X_2$  y  $X_2$  influye a  $X_3$ , entonces las señales  $X_1$  y  $X_3$  estarán relacionadas entre sí. Sin embargo, contrariamente a las relaciones entre  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_2$ ,  $X_3$ , la relación de los canales  $X_1$  y  $X_3$  no será directa por la presencia de la señal  $X_2$ . Distinguir entre las relaciones directas e indirectas juega un papel crucial para entender los sistemas investigados. Para estudiar relaciones con conjuntos de datos multi-k variados con  $k > 2$ , se necesitan otras funciones.

Las **funciones parciales** son aquellas funciones que ayudan a descomponer relaciones complejas entre señales y describen sólo las relaciones directas. En sistemas multivariantes las **funciones parciales** identifican solamente relaciones directas, con la influencia del resto de señales sobre esas relaciones eliminadas estadísticamente. La función de **coherencia parcial**  $C_{ij}(f)$  describe la cantidad de componentes en fase en las señales  $i$  y  $j$  a una frecuencia  $f$ , mientras que la parte de las señales que puede ser explicada por influencia de una combinación lineal de las otras señales es restada:

$$C_{ij}(f) = \frac{M_{ij}(f)}{\sqrt{M_{ii}(f) \cdot M_{jj}(f)}} \quad (2.49)$$

Su modulo toma valores en el rango [0..1] de manera similar a la coherencia ordinaria, pero solo es distinta de cero cuando la relación entre el canal  $i$  y el canal  $j$  es directa.  $M_{ij}$  es un determinante menor de  $S$ , con la  $i$ -ésima fila y la  $j$ -ésima columna eliminadas. Después de algunas manipulaciones algebraicas  $C_{ij}$  puede ser expresada mediante elementos de la inversa de  $S$ :  $d_{ij} = [S^{-1}]_{ij}$ .

$$C_{ij}(f) = (-1)^{i+j} \frac{d_{ij}(f)}{\sqrt{d_{ii}(f) \cdot d_{jj}(f)}} \quad (2.50)$$

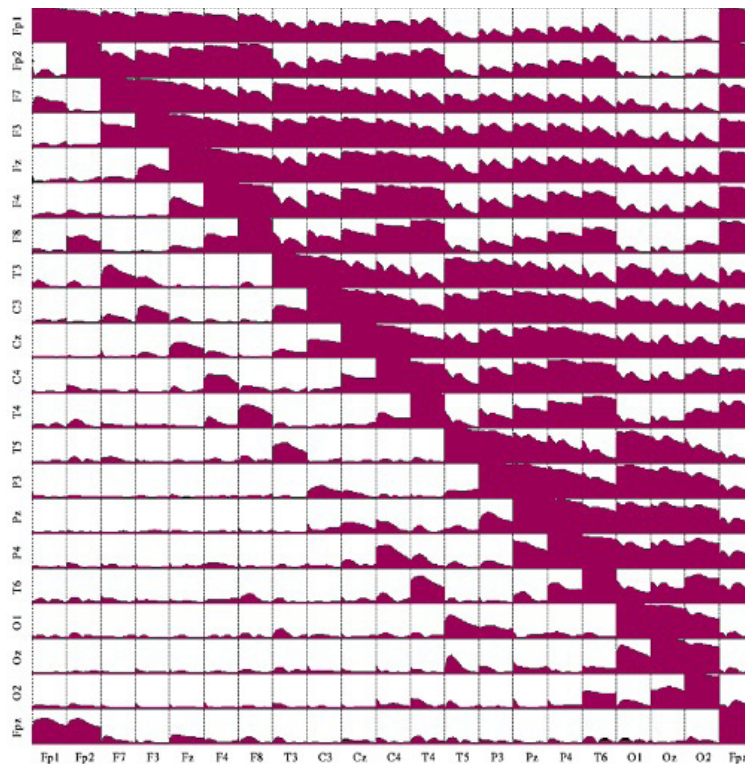
Las **coherencias parciales** son especialmente útiles para encontrar un patrón de conexiones entre los conjuntos de señales altamente correlacionadas. Se debe destacar que, en los conjuntos multicanal, una señal puede estar simultáneamente relacionada con más de una señal.

La **coherencia múltiple**  $G_i(f)$  describe la cantidad de componentes en fase en el canal  $i$  que son comunes con algún otro canal del conjunto. Viene dada por la ecuación:

$$G_i(f) = \sqrt{1 - \frac{\det(S(f))}{S_{ii}(f) \cdot M_{ii}(f)}} \quad (2.51)$$

Como en el caso de otras funciones de coherencia, su modulo toma valores en el rango [0..1]; Un valor alto indica la presencia de una relación entre el canal  $i$  y el resto del conjunto.

El ejemplo presentado en la figura 2.21 muestra un resultado de **análisis de coherencia** de un conjunto de 21 canales de EEG de un cráneo humano en una persona dormida. Se puede observar que cada tipo de coherencia forma un patrón diferente de conexiones. Las **coherencias múltiples** (en la diagonal) son todas altas, indicando una fuerte relación de cada canal con el resto del conjunto. Mientras que las **coherencias ordinarias** (por encima de la diagonal) son bastante grandes y aparecen en bastantes grupos. Por otro lado, las **coherencias parciales** tienen valores significativos solo para unas pocas conexiones específicas. Un análisis topográfico más detallado de estos resultados revela que el valor de la coherencia ordinaria depende principalmente de la distancia entre los electrodos. Por otra parte, las coherencias parciales conectan principalmente sitios vecinos y en el caso de tener localizaciones más distantes, usualmente decrecen muy rápido.



**Figura 2.24:** Análisis de coherencia de señales EEG, para un sujeto humano sano en la fase de sueño 2. Cada caja de la matriz es un gráfico de la función de coherencia que conecta abajo con la columna relevante y a la izquierda con la fila relevante (el canal marcado está abajo para las columnas y a la izquierda para las filas). La frecuencia corre a lo largo de los ejes horizontales (0-30 Hz) y el valor de la función en los ejes verticales de 0-1. La frecuencia está en el eje horizontal y el valor de la función en el vertical. Las **coherencias ordinarias** están dibujadas por encima de la diagonal, las **coherencias múltiples** en la diagonal y las **coherencias parciales** por debajo de la diagonal de la matriz de gráficos. (Handbook of Brain Connectivity. Springer, Berlin Heidelberg New Cork, 2007)

En conclusión, el análisis de coherencia es una herramienta muy utilizada y valiosa en el análisis de datos multicanal. Cuando es aplicada apropiadamente puede dar rápidamente conocimiento sobre los patrones de conexión. Los resultados de coherencia pueden ser combinados con otros métodos para obtener información precisa sobre las propiedades de la red del sistema investigado.

### 2.12.8 MODELADO PARAMETRICO

Para analizar los datos en el dominio de la frecuencia, se tienen que estimar los valores espectrales de la señal (como  $X(f), S(f)$ , etc.). Como se comentó en el apartado anterior, un método habitual es la transformada de fourier, debido a su facilidad de uso. El algoritmo de la transformada rápida de fourier (FFT), evalúa la potencia/fuerza espectral de una señal de una manera rápida y efectiva. Sin embargo, existen métodos concurrentes de estimación espectral basados en la descripción paramétrica de las series temporales. En esta aproximación se asume un modelo estocástico de generación de datos y el modelo se ajusta a los datos obteniéndose un conjunto de parámetros del modelo. Todo el análisis se encuentra dirigido por los parámetros del modelo y no por las muestras del modelo.

La aproximación paramétrica tiene ciertas ventajas sobre el análisis de fourier (que pertenece a la clase de métodos no paramétricos aplicados directamente a los datos). Las estimaciones paramétricas espectrales se comportan mucho mejor que las no paramétricas cuando son aplicadas a segmentos cortos de datos. En la aproximación de fourier se presupone que las series temporales son infinitas o periódicas. En la práctica se tiene que analizar un conjunto de datos finito (epoch) de naturaleza estocástica. Los conjuntos de datos finitos y estocásticos son entonces expresados como la multiplicación de la señal por una función ventana, convirtiendo a cero los valores que están fuera de la ventana. La función ventana introduce distorsiones en los espectros estimados conocidas como **lóbulos laterales**. Por el contrario, en la aproximación paramétrica se asume la validez del modelo sobre el conjunto de las escalas de tiempos, no hay necesidad de introducir una función ventana y los espectros paramétricos son suaves y libres de efectos de *lóbulo lateral*. Se pueden encontrar discusiones más detalladas sobre estos problemas en libros de texto sobre análisis teórico de señales. (Kay 1988; Marple 1987) y se pueden encontrar comparaciones entre métodos de fourier y modelos lineales en (Isaksson y cols., 1981; Blinowska 1994; Spyers-Ashby y cols., 1998).

En la práctica del análisis biomédico de datos existen dos modelos que son de importancia vital: los modelos autoregresivos (AR) y modelos de media móvil autoregresiva (ARMA). El modelo multivariante autoregresivo (MVAR, MAR, VAR) se construye expresando  $X(t)$  (un valor de un proceso multivariante  $X$  en un tiempo  $t$ ) mediante sus valores pasados ponderados por ciertos coeficientes  $A'$ , más un ruido blanco aditivo multivariado de valor  $E(T)$ .

$$X(t) = (X_1(t), X_2(t), \dots, X_k(t))^T, E(t) = (E_1(t), E_2(t), \dots, E_k(t))^T$$

$$X(t) = \sum_{j=1}^p \tilde{A}(j) \cdot X(t-j) + E(t) \quad (2.52)$$

Los coeficientes de  $\tilde{A}$  son los parámetros del modelo. El número  $p$  (de las muestras pasadas tenidas en cuenta) es llamado el orden del modelo.

Asumiendo que la matriz  $\tilde{A}(0) = I$  (en tiempo 0 es igual a la matriz identidad) y la matriz  $A(j) = -\tilde{A}(j)$ , (2.52) puede ser rescrita de la forma

$$E(t) = \sum_{j=0}^p A(j) \cdot X(t-p) \quad (2.53)$$

Después de transformar la ecuación 2.53 al dominio de la frecuencia se obtiene (marple 1987) :

$$\begin{aligned} E(f) &= A(f) \cdot X(f) \\ X(f) &= A^{-1}(f) \cdot E(f) = H(f) \cdot E(f) \\ H(f) &= \left( \sum_{m=0}^p A(m) \exp(-2\pi i m f \Delta t) \right)^{-1} \end{aligned} \quad (2.54)$$

donde  $\Delta t$ , es el intervalo de muestreo de datos. Esta ecuación lleva a la conclusión de que la señal en el dominio de la frecuencia  $X(f)$  puede ser expresada como un producto de  $H(f)$  y de la transformada del ruido blanco  $E(f)$ . Dado que la potencia espectral del ruido blanco es plana en el dominio de la frecuencia, la información sobre las propiedades espectrales del proceso esta contenida en la matriz  $H$ . Esta matriz es la llamada matriz de transferencia del sistema.

La potencia espectral de la señal es entonces dada por:

$$S(f) = X(f) \cdot X^*(f) = H(f) \cdot E(f) \cdot E^*(f) \cdot H^*(f) = H(f) \cdot V \cdot H^*(f) \quad (2.55)$$

Donde  $V$  denota la matriz de varianza de ruido de entrada (no dependiente de la frecuencia). La matriz  $V$  es evaluada a partir de los datos durante el ajuste del modelo.

### 2.12.9 ANALISIS CAUSAL. DEFINIENDO ESTIMADORES CAUSALES

Un análisis apropiado de relaciones cruzadas en un conjunto de datos multivariante puede proporcionar información acerca de las relaciones causales entre series temporales, por ejemplo, se puede llegar a identificar las fuentes de una señal. Antes de analizar la influencia causal, debe ser definida la **causalidad** para series temporales. La definición dada por Granger (1969), fue formulada originalmente para series temporales de tipo económico. Recientemente se ha convertido en un tipo de análisis interesante en conjuntos de datos biomédicos. Su definición es expresada en términos de modelos lineales de series temporales y puede ser aplicada a una descripción de los datos.

La definición original de Granger esta basada en la predictibilidad de las series temporales. Asumamos que intentamos predecir el valor de un proceso  $X_1$  en un tiempo  $t$  utilizando  $p$  (número arbitrario) de valores pasados de ese proceso:

$$X_1(t) = \sum_{j=1}^p A_{11}(j) \cdot X_1(t-j) + \varepsilon(t) \quad (2.56)$$

En donde se puede obtener una predicción del error  $\varepsilon$ . Si la predicción puede ser mejorada añadiéndole algún valor ( $q$ ) de otra serie temporal  $X_2$  entonces se puede decir que  $X_2$  es causa de la serie  $X_1$ .

$$X_1(t) = \sum_{j=1}^p A'_{11}(j) \cdot X_1(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{12}(j) \cdot X_2(t-j) + \varepsilon'(t) \quad (2.57)$$

La mejoría de la predicción debería ser entendida en un sentido estadístico, medida por ejemplo

mediante la comparación de varianzas de error  $\varepsilon$  y  $\varepsilon'$ .

Esta definición puede ser extendida a un número arbitrario ( $k$ ) de señales. En este caso se puede predecir la señal  $X_1(t)$  utilizando todas las otras señales disponibles. Esto quiere decir que para saber si una señal  $X_m$  es causa para la  $X_1$ , debe compararse la varianza del error de la predicción en dos situaciones: cuando la señal  $X_m$  es incluida o no incluida en la predicción.

$$X_1(t) = \sum_{\substack{i=1 \\ (i \neq m)}}^k \sum_{j=1}^p A_{1i}(j) \cdot X_i(t-j) + \varepsilon''(t) \quad (2.58)$$

Hay varios intentos de definir varias medidas causales. Aunque la fase de coherencia parece ser una buena propuesta para esta medida. En la práctica la ambigüedad de los valores de fase (los cuales se define como modulo  $2\pi$ ) lo hace difícil de utilizar. Entre las funciones propuestas hay varias modificaciones y **descomposiciones de coherencia** como la **coherencia dirigida** (Baccalá y Sameshima 1998; Baccalá y cols. 1998; Saito y Arracima 1981), el **análisis de la propuesta de bucles de retroalimentación** (Caines y Chan 1975; Gevers y Anderson 1981; Schnider y cols., 1989), medidas sobre **teoría de la información** (Kamitake y cols., 1984; Saito y Harashima 1981; Gersch y Tharp 1976; Liang y cols., 2001) y extensiones lineal y no lineal a varias versiones de la función de correlación (Chen y cols., 2004; Freiwald y cols., 1999; Chavez y cols., 2003). En este punto resulta adecuado centrarse en los métodos que toman ventaja de una descripción paramétrica de las series temporales. Aunque las aplicaciones de la modelización paramétrica (AR) en el análisis de las relaciones causales de datos biomédicos aparecen como pronto en los 60, 70, (Whittle 1963; Gersch y Yonemoto 1977; Gersch 1972; Blinowska y cols., 1981), esta técnica fue considerada a menudo para sistemas bivariados más que para un número arbitrario de señales. Una **verdadera medida multicanal la función de transferencia directa (DTF)** fue propuesta en 1991 (Kaminski y Blinowska, 1991). La función **DTF** opera en el dominio de la frecuencia y su construcción está basada en los elementos de la matriz de transferencia HDF de un modelo AR ajustado a la totalidad del sistema multivariante. El elemento  $H_{ij}(f)$  se puede relacionar con la “amplitud” de la conexión de la entrada  $j$  y la salida  $i$  en la frecuencia  $f$ . En su forma no normalizada más sencilla, la DTF se define como:

$$\theta^2_{ij}(f) = |H_{ij}(f)| \quad (2.59)$$

Alternativamente puede ser calculada de manera normalizada (Kaminski y Blinowska, 1991):

$$\gamma^2_{ij}(f) = \frac{|H_{ij}(f)|^2}{\sum_{m=1}^k |H_{im}(f)|^2} \quad (2.60)$$

Esta función representa un ratio entre la entrada del canal  $i$  procedente del canal  $j$  y todas las entradas al canal  $i$ . La elección entre la versión de **DTF** normalizada y no normalizada debe ser realizada según la aplicación particular.

Esta función representa un ratio entre la entrada del canal  $i$  procedente del canal  $j$  y todas las entradas al canal  $i$ . La elección entre la versión de **DTF** normalizada y no normalizada debe ser La **Coherencia Parcial Dirigida (PDC)** fue propuesta por Baccalá y Sameshima (Baccalá y Sameshima, 2001; Sameshima y cols., 1999). La **PDC** se construye a partir de  $A(f)$ , que son elementos

de las matrices transformadas de Fourier de los coeficientes del modelo  $A(t)$

$$P_{ij}(f) = \frac{A_{ij}(f)}{\sqrt{a_j^*(f) \cdot a_j(f)}} \quad (2.61)$$

Donde  $a_j(f)$  denota la columna  $j$ -ésima de la matriz  $A(f)$ , el asterisco representa la transposición y la operación compleja conjugada.

La **normalización en PDC** es diferente que en **DTF**. **PDC** muestra un ratio entre la salida del canal  $j$  al canal  $i$  y todas las salidas de la fuente del canal  $j$ . Para comparar, se puede reescribir la definición de **DTF** (2.60) usando una notación similar a la ecuación (2.61).

$$\gamma_{ij}(f) = \frac{H_{ij}(f)}{\sqrt{h_i^*(f) \cdot h_i(f)}} \quad (2.62)$$

Donde  $h_i(f)$  denota la columna  $i$ -ésima de la matriz  $H(f)$ .

Otra medida de las relaciones causales directas parciales ha sido propuesta en Korzeniewska y cols. (2003). La **función directa DTF (dDTF)** se define como el producto de una modificación de **DTF** ( $F_{ij}$ , en (3.20) con el denominador independiente de la frecuencia) y la coherencia parcial.

$$F_{ij}^2(f) = \frac{|H_{ij}(f)|^2}{\sum_f \sum_{m=1}^k |H_{im}(f)|^2} \quad (2.63)$$

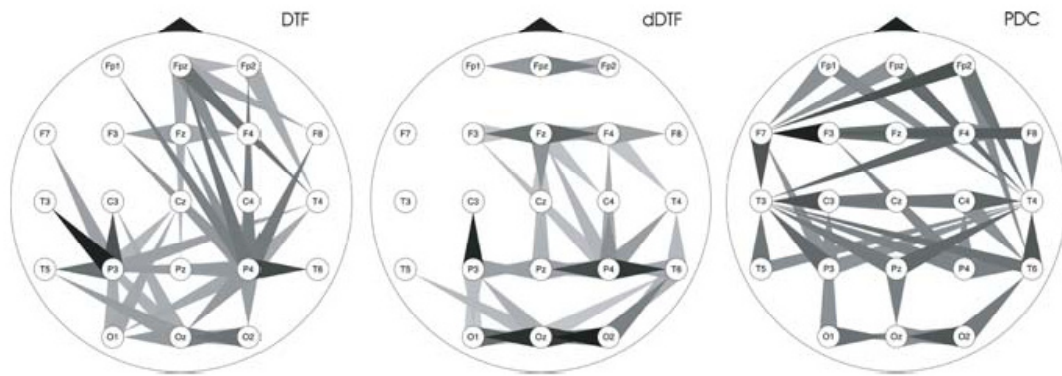
$$X_{ij}^2(f) = F_{ij}^2(f) \cdot C_{ij}^2(f)$$

El resultado tiene un valor no nulo cuando ambas funciones son distintas de cero, lo que ocurre cuando la relación causal dada existe y es directa.

En la figura 2.25, se presenta una comparación de **DTE**, **PDF** y **dDTF** aplicada a 21 canales de datos de EEG de un humano durmiendo. La serie de datos (epoch) tenía 20 segundos de duración, se ajustó un modelo MVAR de orden 4 y se calcularon las funciones respectivas. Los valores de las funciones se integraron en un rango entre 7 y 15 Hz. Las funciones integradas se muestran como gráficos topográficos en forma de flechas apuntando hacia los electrodos de destino, la intensidad del tono de gris representa el valor de la función, donde el color negro equivale a la mayor correlación. Por claridad, en cada representación solo se muestran los 40 flujos más intensos. En este caso, los generadores de ritmo  $\alpha$ , que se sabe que están localizados en la parte posterior de la cabeza, están activos. El patrón **DTF** muestra dos fuentes principales de actividad alrededor de los electrodos P3 y P4, transmitiendo en varias direcciones y especialmente hacia la parte delantera de la cabeza. Para la **dDTF** el gráfico es más sencillo. Vemos prácticamente un subconjunto de las flechas previamente mostradas donde la mayoría de las **conexiones de larga distancia** ya no existen. En la figura de **PDC** se encuentran las principales transmisiones tal como indica dDTF y flechas adicionales indicando descensos de actividad, como consecuencia de la diferente normalización.

Una comparación de DTF y PDC se puede encontrar también en (Baccalá y Sameshima, 2001). La relación entre DTF, PDC, y causalidad de Granger se discute en (Eichler, 2006).





**Figura 2.25:** Comparación de las funciones DTF, dDTF, y PDC aplicadas a los datos de 21 canales de un EEG de un humano durmiendo. Los flujos están representados por flechas apuntando desde la fuente al electrodo de destino. La intensidad de la transmisión está codificada en los niveles de gris (el color negro es el más intenso). Solo los 40 flujos más fuertes son mostrados para cada función. Extraído y modificado de Handbook of Brain Connectivity. Springer, Berlin Heidelberg New York, 2007.

Debe destacarse que DTF no da un valor para el tiempo de retardo entre dos señales. Cuando las relaciones temporales son importantes otros métodos pueden comportarse mejor, como por ejemplo la transformada de Hilbert en el dominio temporal, que ofrece información sobre la fase instantánea relativa de un par de señales que puede ser utilizada para estimar el tiempo de retardo.

### 2.12.10 ESTIMACIÓN DEL MODELO

El primer paso en el análisis paramétrico es el ajuste de un modelo de datos. Esto es un paso esencial: la calidad del ajuste determinará nuestra confianza en los resultados del análisis. Antes de ajustar el modelo deben tenerse en cuenta varios aspectos.

En primer lugar, la elección del modelo es una decisión fundamental. Los modelos autorregresivos ajustan muy bien los datos que contienen una frecuencia rítmica con un ruido de fondo. Esta descripción se ajusta muy bien a la estructura de datos de EEG y MEG, y una gran cantidad de señales biológicas pueden ser investigadas utilizando este modelo, como los datos utilizados en esta tesis.

Otro paso importante es elegir un muestreo de tiempo lo suficientemente largo. Dado que esta tesis se trabaja con señales periódicas, resulta necesario tener en los datos un número de periodos suficientemente alto como para que sean estacionarios y se pueda garantizar la calidad del ajuste. Para el modelo AR se deben estimar  $pk$  parámetros teniendo  $N_k$  puntos de datos. Es difícil dar cualquier límite preciso, pero es obvio que es necesario disponer de más puntos temporales que parámetros a ser ajustados. Si los datos son no estacionarios, se debería considerar una hipótesis especial para el fenómeno dinámico.

Típicamente, el algoritmo asume datos con media cero, lo cual se puede obtener mediante la sustracción de la media temporal de cada canal de datos. En algunos casos es recomendable dividir cada canal por su varianza temporal con el fin de normalizar la amplitud. Esta normalización puede ser útil si los canales de los datos difieren significativamente en amplitud.

Otro paso crítico es la selección del orden del modelo “ $p$ ”. En la práctica, para datos multivariante la única posibilidad es utilizar uno de los criterios estadísticos desarrollados para encontrar el orden óptimo. El orden óptimo del modelo resulta de un balance entre obtener un ajuste incrementando el orden (extendiendo el número de muestreos pasados incluidos); pero manteniendo el orden más bajo posible para evitar los artefactos que pueden aparecer en la estimación cuando el orden es

excesivamente alto. Existen dos criterios que son empleados con mayor frecuencia: AIC y BIC (Akaike, 1974; Schwartz, 1978). El criterio de AIC se define como:

$$AIC(p) = n \log(\det(V)) + 2pk^2 \tag{2. 64}$$

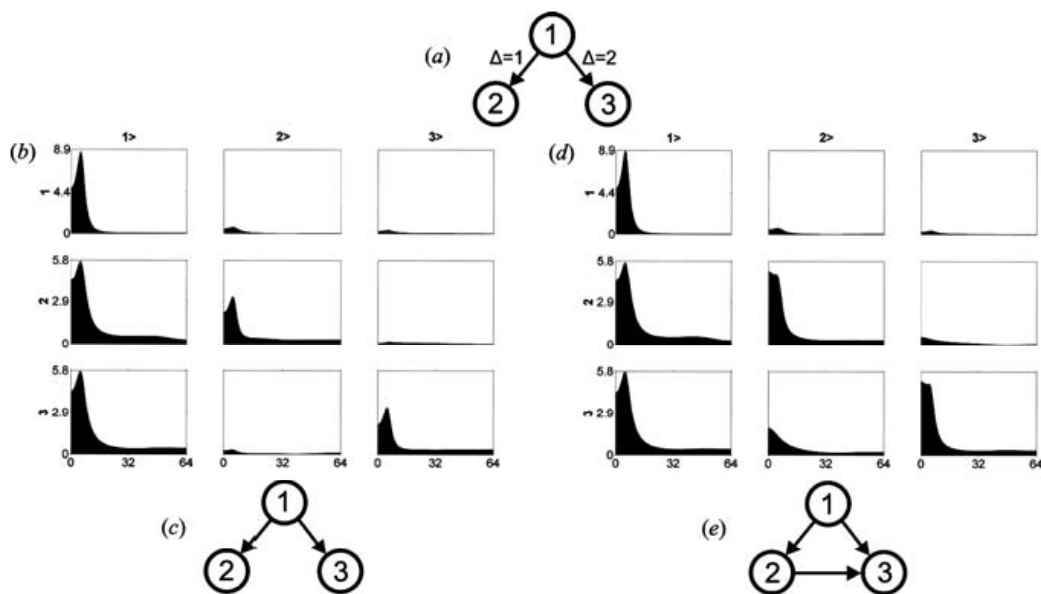
Donde  $n$  es el número de puntos de datos temporales,  $k$  es el número de canales y  $V$  es la matriz de varianza del ruido del modelo. El criterio de BIC se define como:

$$BIC(p) = n \log(\det(V)) + \ln(T)pk^2 \tag{2. 65}$$

El criterio da un valor numérico para un rango del orden del modelo desde 1 hasta el máximo predefinido. Normalmente, el orden para el cual el criterio alcanza su primer mínimo es el óptimo.

### 2.12.11 ANÁLISIS MULTIVARIANTE VERSUS SERIES TEMPORALES BIVARIANTES

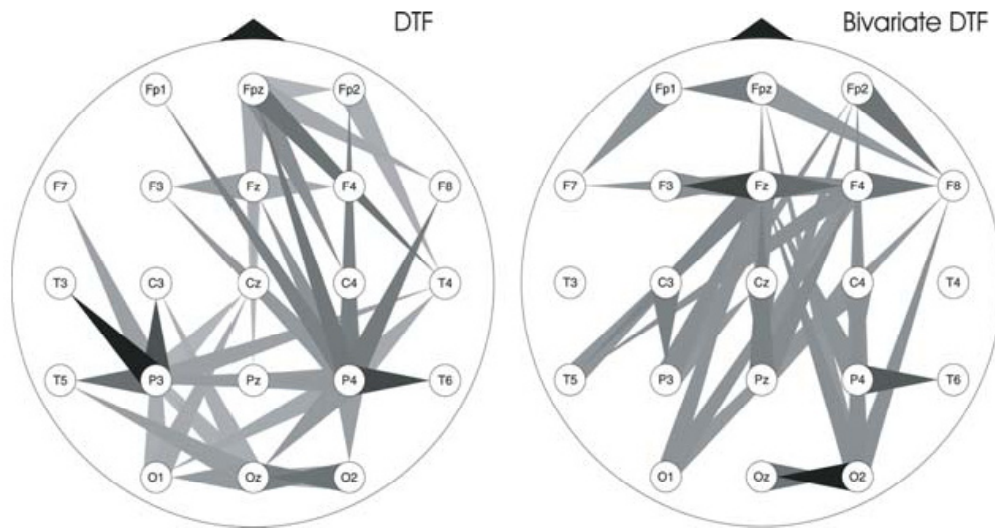
Cuando un conjunto multivariante de señales es analizado de manera bivariante, la estructura completa del conjunto no está convenientemente analizada. El análisis de las señales dos a dos no comprende correlaciones más complejas que se pueden dar entre diversos canales. En la figura 2.26 se puede observar un ejemplo al respecto.



**Figura 2.26:** resultados DTF para un sistema simulado con 3 señales. (a) Esquema de flujo simulado.  $\Delta$  Representa el retardo de tiempo en las muestras. (b) Resultados DTF Multicanal. Cada celda representa un grafico de la función. La frecuencia se encuentra en el eje horizontal (0-62Hz), el valor de la función en el eje vertical. Cada gráfico representa la función describiendo la transmisión desde el canal marcado arriba de la columna relevante al canal marcado a la izquierda de la fila relevante. Sobre la diagonal de la matriz de gráficos se muestra el espectro de la señal . (c) El esquema de flujo deducido de multicanal DTF (d) Resultados DTF de series temporal bivariante (e) Esquema de flujo deducido de DTF de series temporal bivariante. Extraído y modificado Handbook of Brain Connectivity. Springer, Berlin Heidelberg New Cork, 2007.

En este sistema, el canal 1 es una fuente común de la señal para los canales 2 y 3. Los retardos de la señal transmitida son diferentes: una muestra para la conexión  $1 \Rightarrow 2$  y dos muestras para la conexión  $1 \Rightarrow 3$ . Este conjunto de señales fue analizado utilizando como herramienta la función de

transferencia directa (DTF). En un primer caso la DTF fue aplicada al sistema 3-variante de forma completa (figura 2.26.b.c). En el segundo caso se aplicó DTF a cada par de canales del sistema (figura 2.27.d.e). En ambos casos se detecta la correlación entre las conexiones  $1 \Rightarrow 2$  y  $1 \Rightarrow 3$ . Sin embargo, en el análisis bivalente se detectó una transmisión significativa desde  $2 \Rightarrow 3$ , la cual originalmente no existía en el sistema. Se puede apreciar que este análisis por pares puede dar lugar a conclusiones incorrectas. Si es posible, toda fuente relevante de actividad debería ser identificada e incluida en el conjunto de datos multivariante.



**Figura 2.27:** Comparación del análisis multicanal y bivalente para la estimación de transmisión. La función DTF fue aplicada a un registro de un conjunto de datos de EEG de un humano durmiendo con 21 canales simultáneos (Izquierda-Multivariante) y separadamente a cada par de canales (derecha-bivalente). Los flujos son representados por flechas apuntando desde el electrodo fuente al electrodo destino. La intensidad de la transmisión se encuentra codificada en tonos de gris (negro = la más fuerte) Solamente se muestran las 40 conexiones más fuertes para cada caso. Puede apreciarse la diferencia en los resultados obtenidos en ambos modelos. Extraído y modificado de Handbook of Brain Connectivity. Springer, Berlin Heidelberg New Cork, 2007.



## III - MATERIAL Y MÉTODOS



### **3.1 MATERIAL**

Tanto los participantes como el paradigma de estimulación y las imágenes de RMf, forman parte de un estudio más amplio de esquizofrenia dirigido por el Dr Julio Sanjuán, no obstante se describen todos estos aspectos por considerarlos necesarios para conocer el contexto de las imágenes utilizadas en esta tesis.

#### **3.1.1 Diseño del estudio**

El diseño realizado consiste en un estudio transversal con un grupo de participantes controles y un grupo de pacientes esquizofrénicos alucinadores crónicos.

#### **3.1.2 Ámbito del estudio**

Este estudio se realizó con pacientes vistos ambulatoriamente en el área del Hospital Clínico Universitario de Valencia, que fueron incluidos de forma consecutiva. En este ámbito se les realizaba una entrevista evaluatoria y se les administraban las escalas clínicas. La realización de la resonancia magnética se llevó a cabo en Hospital Universitario Doctor Peset, donde también se administraron las escalas clínicas y los cuestionarios incluidos en el protocolo para el día de la adquisición de la prueba.

#### **3.1.3 Sujetos o participantes**

Se seleccionaron finalmente para este estudio dos grupos de sujetos, después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión:

- 31 sujetos sanos, seleccionados de un grupo de voluntarios.
- 27 pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas (24 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia paranoide, 2 pacientes con diagnóstico de trastorno esquizofrénico no especificado, 1 paciente diagnosticado de trastorno esquizoafectivo)

#### **3.1.4 Criterios de inclusión**

En todos los grupos:

- Sujetos varones
- Edad comprendida entre los 18 y 55 años
- Diestros, la lateralidad se estudió mediante el Inventario de Edimburgo (Oldfield, 1971)

Además los pacientes del grupo de alucinadores persistentes cumplieron los siguientes criterios:

- Las alucinaciones que presentaban no se habían modificado con ningún tratamiento en el curso de un año.
- Las alucinaciones estaban presentes por los menos una vez al día durante el último año.
- Recibían tratamiento antipsicótico y, al menos, se habían ensayado dos antipsicóticos a dosis equivalentes a 600 mg/d de clorpromazina en el último año.

#### **3.1.5 Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión fueron:

- Haber presentado historia de lesiones neurológicas previas o traumatismo craneoencefálico.
- Retraso mental.
- Presentar otros diagnósticos psiquiátricos concomitantes.

- Presentar anormalidades en la audición.
- Presentar alguna de las contraindicaciones generales para la realización de una resonancia magnética:
  - Implante de dispositivo electrónico, marcapasos, clips quirúrgicos o implantes auditivos metálicos

**3.1.6 Características demográficas y clínicas de la muestra.**

La edad media (media ± desviación típica) en los dos grupos de estudio fue: en participantes sanos (31.34±10.52) y en los esquizofrénicos con alucinaciones auditivas (AA) (39.15±8.76). Se realizó un test para comprobar si existían diferencias entre las medias de edad de los dos grupos. Se demostró que existen diferencias significativas (p-value = 0.0035), rechazándose la hipótesis nula para un valor de  $\alpha=0.05$ . En cualquier caso, esto no supuso una limitación a la hora de desarrollar el estudio, tal como se demostrará más adelante.

Todos los pacientes recibían tratamiento antipsicótico. Las características socio-demográficas se resumen en la tabla 3.1.

Cada paciente fue clínicamente evaluado con las siguientes escalas: Diagnóstico según criterios DSM-IV-TR, BPRS, PANSS y PSYRATS para alucinaciones auditivas. Las puntuaciones se resumen en la tabla 3.1. Las características de las escalas eran las siguientes:

- Escala Breve de Valoración Psiquiátrica de 24 ítems (BPRS), que permite la evaluación de la respuesta al tratamiento, diagnóstico y clasificación sindrómica de pacientes esquizofrénicos (Overall y Gorham, 1962).
- Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS), con 30 ítems, que es sensible al tratamiento para la evaluación tipológica y dimensional en esquizofrenia, con subescalas para síntomas positivos y negativos (Kay y cols., 1987).
- Escala de Evaluación de Síntomas Psicóticos para alucinaciones auditivas, PSYRATS, (Haddock y cols, 1999).

		<b>Controles N=31</b>	<b>Esquizofrénicos Alucinadores N=27</b>
<b>Edad</b>		31.34±10.52	39.15 ± 8.76
<b>Estudios</b>	Elementales	4	15
	Secundarios	14	10
	Universitarios	13	2
<b>BPRS</b>			51.11±10.96
<b>PANSS</b>			65.33 ± 17.83
<b>PANSS pos</b>			17.78 ± 6.16
<b>PSYRATS</b>			30.33 ± 4.96
<b>TRATAMIENTO</b>	Primera generación		1
	Segunda generación		16
	Mixto		10

**Tabla 3.1:** Características demográficas y clínicas de los sujetos del estudio (media ± desviación estándar)

Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio, que fue aprobado por el Comité Ético local. A los sujetos se les pasó la valoración PSYRATS de alucinaciones 24 horas antes de la realización de la RMf. Tras la realización de la misma se les preguntaba por el nivel de ansiedad, la frecuencia de las voces durante la resonancia y la semejanza de las voces escuchadas con sus propias voces.



## **3.2 MÉTODOS**

### **3.2.1 Elaboración del paradigma de resonancia magnética funcional**

Se trata de un paradigma de diseño en bloques compuesto por dos sesiones (Sanjuán y cols., 2005). Una sesión emocional y una sesión neutra. La selección de las palabras se realizó de la siguiente forma:

#### **Selección de palabras de contenido emocional**

Se seleccionaron un total de 65 palabras, a través de entrevistas realizadas a un conjunto de 82 pacientes con esquizofrenia según los criterios diagnósticos de los trastornos mentales (DSM-IV) y que fueron evaluados con la escala PSYRATS (Haddock y cols., 1999; González y cols., 2003). Las palabras fueron agrupadas según el contenido emocional en cinco categorías:

- De contenido negativo y tono imperativo (p.ej.: ¡vete!, ¡mátalo!)
- Insultos: (p.ej.: ¡inútil!, ¡maricón!)
- De tono imperativo (p.ej.: ¡hazlo!, ¡escucha!)
- Exclamaciones relacionadas con estados emocionales (p.ej.: ¡follar!, ¡mierda!)
- De contenido positivo (p.ej.: ¡bien!, ¡estupendo!).

Atendiendo a la frecuencia presentada y, dado que el patrón de estímulo para el experimento de RMf debía durar 20 s para cada bloque, se escogieron un total de 13 palabras distribuidas del siguiente modo: 4 imperativas de contenido negativo (vete, mátalo, tírate, morirás), 3 insultos (puta, inútil, maricón), 2 de tono imperativo (escucha, hazlo), 2 exclamaciones relacionadas con emociones (follar, mierda) y 2 de contenido positivo (estupendo, bien).

#### **Selección de las palabras de contenido neutro**

Las palabras neutras fueron seleccionadas de los datos publicados por S. Algarabel (1996) en el que se explicitan los índices de interés psicolingüístico de 1.917 palabras castellanas.

Durante el experimento de RMf se presentaban al sujeto cuatro bloques de estímulos de 20 segundos de duración intercalados con otros cuatro bloques de 20 segundos de reposo. La figura 3.1 muestra una representación esquemática del paradigma. El orden de ambas adquisiciones (emocional y neutra) fue aleatorio a fin de no introducir sesgos (acostumbramiento, cansancio, saturación y sorpresa) debido al orden del estímulo sin y con contenido emocional. Los sujetos eran advertidos antes de la prueba de que iban a oír estos dos tipos de palabras, pidiendo sencillamente que permaneciesen atentos a las mismas.

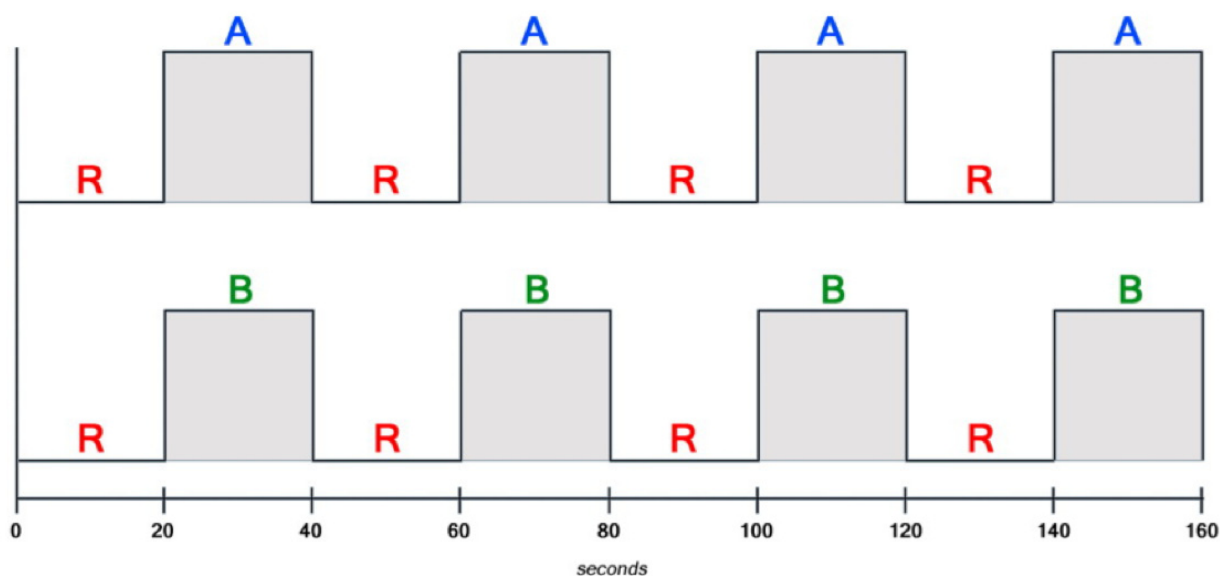
### **3.2.2 Adquisición de las imágenes**

La adquisición de las imágenes se realizó mediante un equipo clínico de resonancia magnética (RM) equipo de 1,5 teslas (Philips Intera 1.5, Países Bajos). A los pacientes se les ajustaron unos cascos de audición conectados con el reproductor CD de audio mediante tubos de aire. Estos cascos aislaron a los pacientes del ruido inherente del escáner y suministraron los estímulos auditivos. A todos los sujetos se les hizo una breve descripción previa del tipo de prueba a la que iban a ser sometidos.

Para la adquisición de las imágenes funcionales se utilizó la siguiente secuencia: secuencia dinámica EPI potenciada en T2\* de RMf; secuencia 2D multicorte; TR: 2000 ms; TE: 50 ms; espesor de corte de 5 mm sin separación entre cortes; matriz de adquisición: 96x128; campo de visión (FOV): 220 mm;

ángulo de excitación: 65°. El tamaño del vóxel fue de 3,27 x 1,72 x 5 mm. La secuencia se adquirió con supresión espectral de la grasa para minimizar los artefactos por desplazamiento químico. Cada uno de estos dinámicos constó de 24 cortes contiguos con una orientación paralela a la línea de la comisura anterior - comisura posterior, con una cobertura de la totalidad del sistema nervioso central intracraneal.

El paradigma de estimulación empleado fue de tipo auditivo y con contenidos emocional y neutro. En concreto se adquirieron un total de 80 dinámicos (de 2 segundos de duración cada uno) con una duración global de la secuencia de 160 segundos. Cada 20 de estos dinámicos conformaron un bloque. El experimento contó con cuatro bloques de reposo intercalados con cuatro bloques de activación.



**Figura 3.1:** Paradigma de los dos experimentos de RMf presentados aleatoriamente. A = Palabras de alto contenido emocional. B = Palabras de contenido neutral R = Reposo.

### 3.2.3 Conectividad Funcional. Análisis de los datos mediante ICA

#### 3.2.3.1 Preprocesado

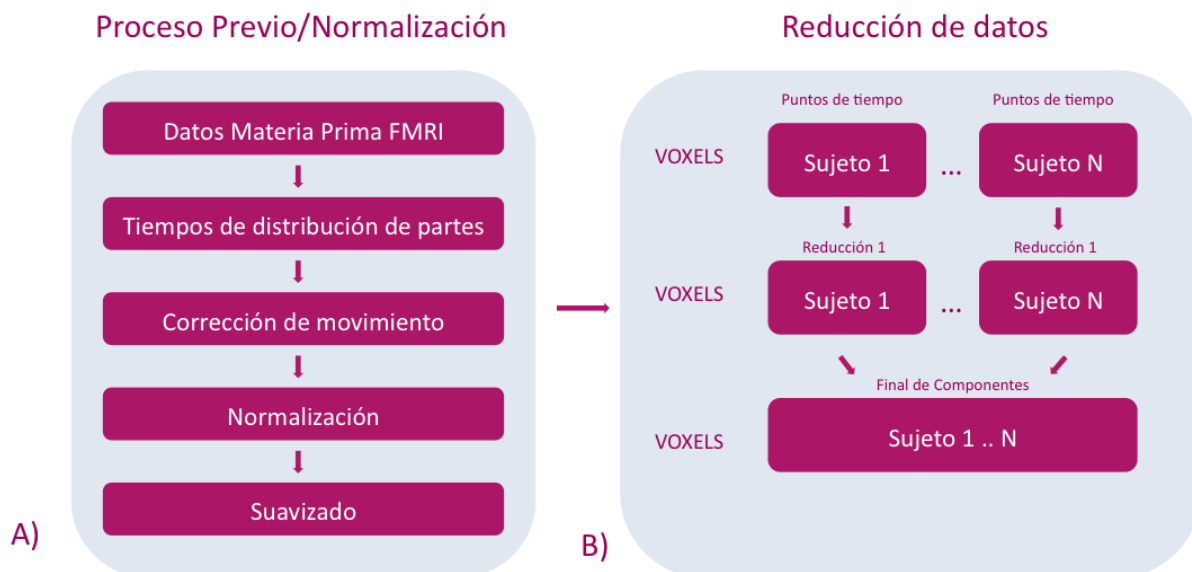
Como paso previo al análisis de ICA de las imágenes de RMf del grupo de participantes seleccionados, se aplicaron distintas etapas de preproceso con el fin de incrementar la relación señal ruido.

En las imágenes de RMf nos encontramos con distintos tipos de ruido aditivo producidos durante la captura de la señal. Esto implica que las medidas de RMf están contaminadas con artefactos de ruido, tales como los movimientos de acomodación del paciente o cambios fisiológicos vasculares, entre otros, por lo que la detección y análisis del fenómeno de interés puede estar enmascarado. Todos estos efectos indeseados se redujeron mediante el siguiente esquema de preprocesado, que se muestra en la figura 3.2:

1. Corrección de movimiento a nivel subvóxel para la supresión de los artefactos asociados al movimiento involuntario de la cabeza durante el estudio de RMf.
2. Normalización espacial de los volúmenes dentro de un sistema de coordenadas estándar. Esto permitió realizar comparaciones más fácilmente entre diferentes sujetos e identificar localizaciones conocidas.

3. Submuestreo de los datos a 2x2x2 mm, quedando en 79x63x69 vóxeles.
4. Suavizado para la reducción de ruidos de alta frecuencia, incrementando la correlación entre vóxeles contiguos.
5. Aplicación del algoritmo “*minimum description length*” (MDL), criterio que ayudó a estimar empíricamente el número de componentes independientes del conjunto de datos analizados (Liu y cols., 2007).
6. Reducción de la dimensionalidad de los datos. El número de componentes independientes se redujo mediante dos pasos consecutivos y alternos, concatenando, previamente a cada uno de los pasos, todos los datos de los sujetos del grupo para obtener así una única matriz de mezcla que contemplaba todos los individuos de la muestra. En el primer paso de compresión se redujo a 80 (que es el número de puntos temporales de nuestro experimento). En el segundo paso, se redujo desde 80 componentes principales, hasta el valor adecuado a cada grupo del estudio (20 para ambos grupos) en función del criterio aplicado en el paso 5.

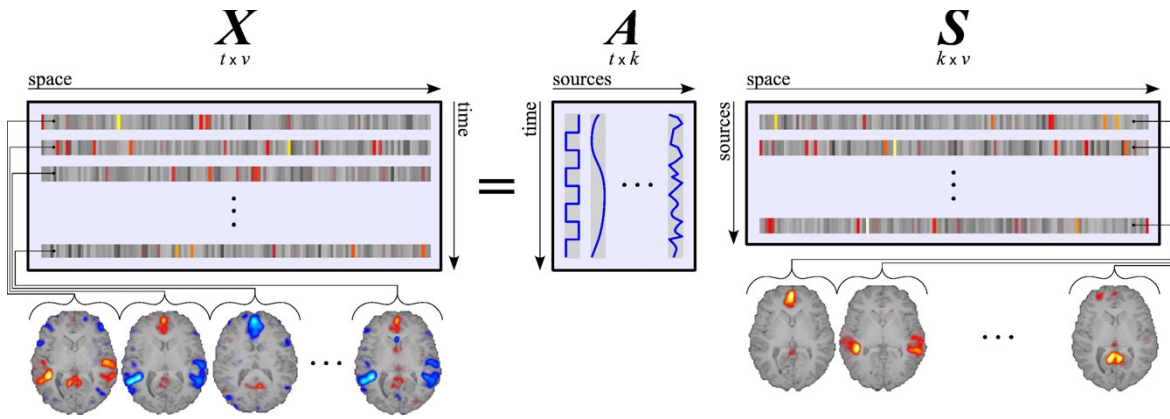
Los pasos del 1 al 4 de este preprocesado se realizaron mediante el software SPM2 (Statistical Parametric Mapping del Instituto Wellcome de Londres), y los pasos 5 y 6 se realizaron mediante el software “*Group ICA of fMRI Toolbox, GIFT*” <http://www.icatb.sourceforge.net> (Calhoun y cols., 2001; Correa y cols., 2005). Todo el preprocesado fue analizado con estas herramientas sobre Matlab versión 7.0 (The Math Works, Natick, MA) en entornos Windows XP y Linux.



**Figura 3.2:** Esquema general del proceso de análisis de componentes principales (modificado de Kim y cols., 2009). A) Preprocesado y normalización de los datos. B) Proceso de reducción de los datos

### 3.2.3.2 Aplicación de ICA a los datos

El modelo ICA se representa según la imagen mostrada en la figura 3.3, donde cada columna  $A$  representa la serie temporal asociada al mapa espacial de activación que se encuentra en las filas de  $S$ . (Ylipaavalniemia, J. & Vigário, R., 2008). Los datos obtenidos de la RMf se transforman en una matriz  $X$  de forma que en cada fila se representa un volumen; en total se dispone de 80 filas que corresponden a los 80 volúmenes o dinámicos del experimento (para un solo individuo). Al realizar la factorización, los mapas estadísticos correspondientes a las componentes espaciales vienen representados en las filas de la matriz  $S$  y las series temporales asociados en las columnas de la matriz  $A$ .



**Figura 3.3:** Esquema de representación de los datos en ICA espacial y temporal de RMf. Las filas de la matriz de datos  $X$  (observaciones) y la matriz de fuentes  $S$  son volúmenes sectorizados. Las columnas de la matriz de mezcla  $A$  son las series temporales. Extraído y modificado de Ylipaavalniemi, J. & Vigário, R. (2008).

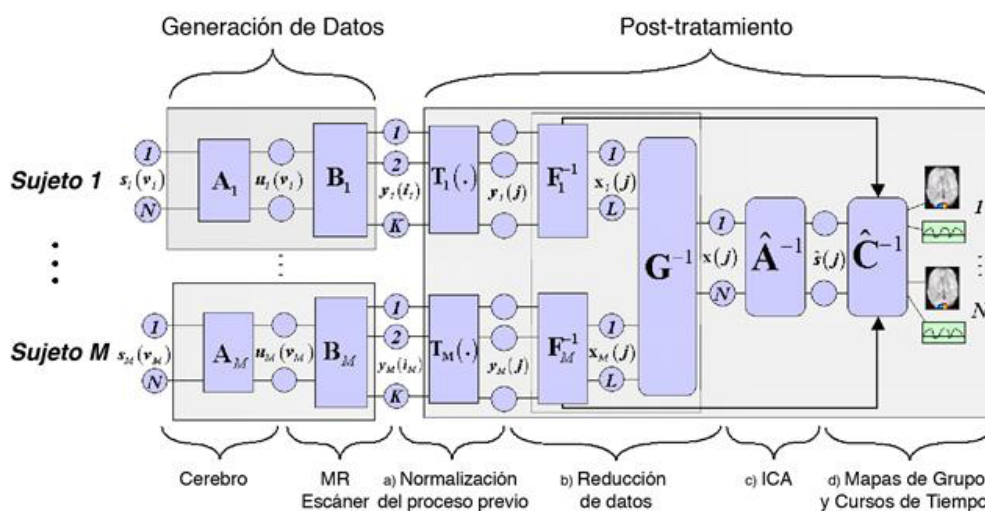
### 3.2.3.3 Análisis ICA de grupo mediante ICA

Para el análisis grupal de los resultados obtenidos se aplicó la metodología desarrollada por Calhoun y colaboradores (Calhoun y cols., 2001). La hipótesis de partida en este caso es la obtención de una serie de componentes que son comunes a los sujetos de un mismo grupo. De esta forma se extraen distintos mapas o componentes de interés que son independientes entre sí, pero comunes entre los sujetos del grupo.

Se aplicó el algoritmo *INFOMAX* para extraer las componentes independientes de cada grupo y se obtuvieron los mapas estadísticos espaciales y sus series temporales asociadas, tanto de forma individual como grupal.

Los vóxeles de los mapas extraídos se expresaron como un t-estadístico, los cuales se convirtieron a z-scores usando una transformación que centraba el punto máximo de la curva de la distribución normal a cero. Así pues, las intensidades de la imagen estadística proporcionaron un valor relativo del grado con el que la componente contribuye a los datos (Beckmann y cols., 2005). Se eligió *INFOMAX* como algoritmo porque, en comparación con otros algoritmos ya mencionados como por ejemplo *JADE* o *FASTICA*, proporciona un mayor valor de  $z$  para aquellas componentes relacionadas con el paradigma de estimulación y se consigue una mejor relación contraste-ruido (Calhoun y cols., 2001).

En la figura 3.4 se presenta el esquema genérico de todo el proceso de análisis.



**Figura 3.4:** Esquema global para realizar análisis grupal ICA: adquisición de imágenes, preprocesado y postproceso.

### 3.2.3.4 Análisis multigrupal ICA y selección de componentes

En el corpus de datos de esta tesis, esta metodología se aplicó a cada uno de los dos grupos del estudio por separado con la finalidad de obtener el conjunto de redes que caracteriza a cada grupo de estudio. Estas redes, también llamadas Componentes de Interés (CdI), corresponden al promedio de esa misma componente hallada en cada uno de los participantes del grupo. Una vez hallado el mapa de CdI en ambos grupos, se calcularon los valores beta mediante una reordenación a través de una regresión múltiple, seleccionando para ello todos los datos del grupo de estudio. Esto se realizó concatenando todas las series temporales obtenidas con ICA y correlacionándolas con la serie temporal del paradigma auditivo, que se seleccionó como regresor. Después de realizar los cálculos, los componentes se ordenaron basándose en el estadístico  $R^2$ . Con el valor de este estadístico y con su pendiente se realizó a posteriori un segundo test estadístico (t-test) en base a los pesos de beta y así se proporcionó un segundo nivel de análisis sobre los efectos aleatorios. Para ello se aplicó un *t-test* de una vía sobre las series temporales de las componentes extraídas, obteniéndose los valores de significación que se observan en la tabla 4.1. De estos resultados se seleccionaron para su posterior consideración y análisis clínico aquellos cuyo valor p era inferior a 0.01.

Después de obtener el conjunto de componentes de interés en base al valor ( $p < 0.01$ ) se establecieron los siguientes criterios de exclusión en algunas de ellas:

1. Se excluyeron aquellas componentes que mostraban una alta correlación espacial con el líquido cefalorraquídeo ( $r^2 = 0.025$ ) por no considerarlas como activaciones principales, tal como se hizo en otros estudios (Steven y cols., 2007; Kim y cols., 2009).
2. Componentes asociadas a ruido de alta frecuencia (p.e. pulso cardíaco).
3. Se excluyó la componente asociada a la inhomogeneidad de campo magnético (Beckmann y cols., 2000)

El análisis multi-grupal cualitativo en base a las componentes seleccionadas ayudó a estudiar el fenómeno de interés que se observó en pacientes con respecto al grupo de controles tratado en esta tesis. Esto fue la base para explicar los procesos emocionales que más adelante se esclarecerán en el capítulo de discusión. A continuación se muestra en la figura 3.5 el esquema utilizado para la comparación multi-grupal de los resultados obtenidos con ICA.

Por último se etiquetaron las componentes con los siguientes nemotécnicos:

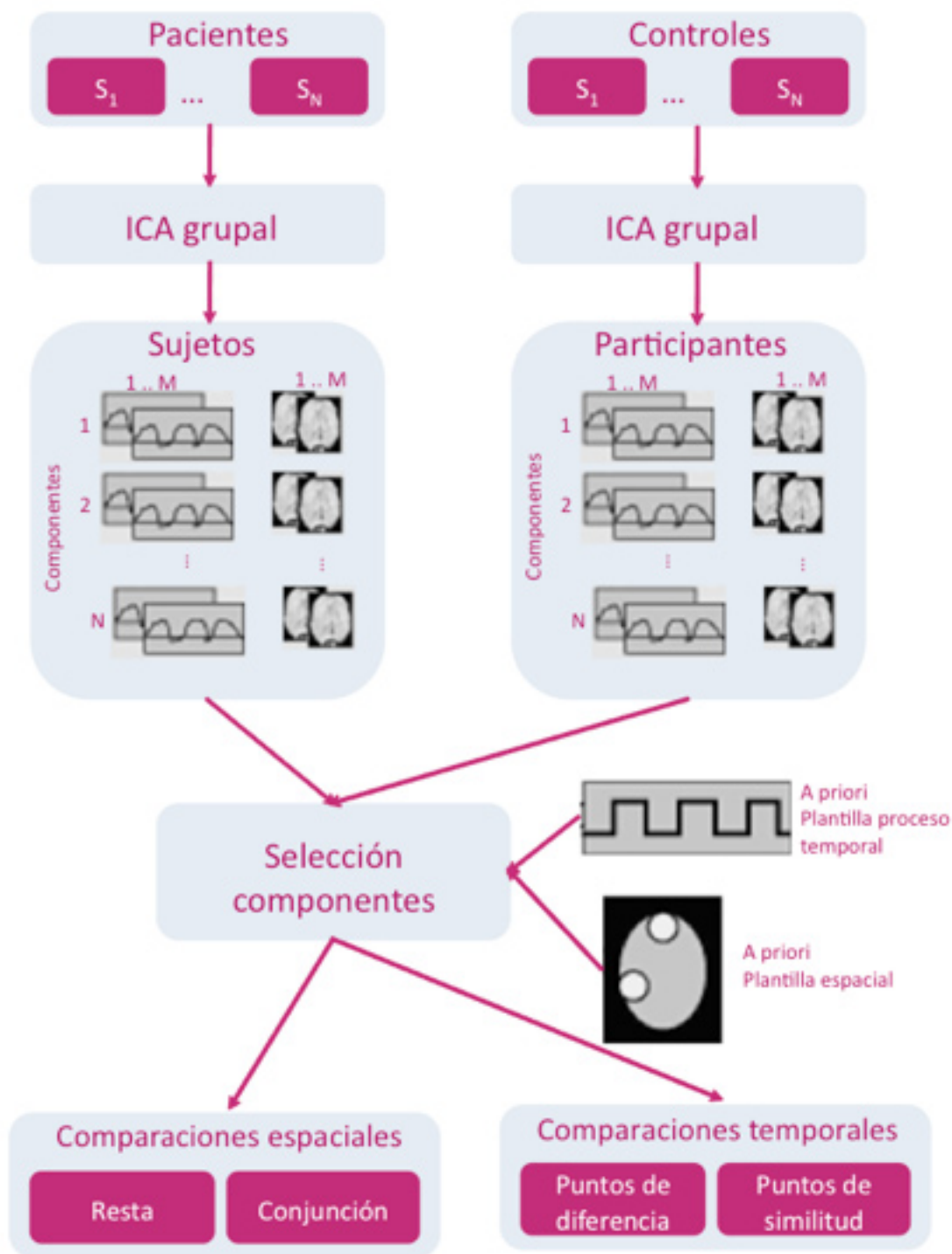
C o H: Participantes '*Control*' o '*Hallucinator*'.

N o E: Sesión con contenido *Neutro* o sesión con contenido *Emocional*.

XX : Número de componente proporcionado por el software.

Ejemplo: CE17; equivale a Control, sesión Emocional, componente número 17.

Además de la etiquetación de las CdI, se realizó una breve descripción de las componentes apoyándose en las regiones anatómicas implicadas. Se incluyeron en este etiquetado las sucesivas áreas anatómicas implicadas, por orden de importancia, hasta tener representado un 80% de la activación total de la componente.

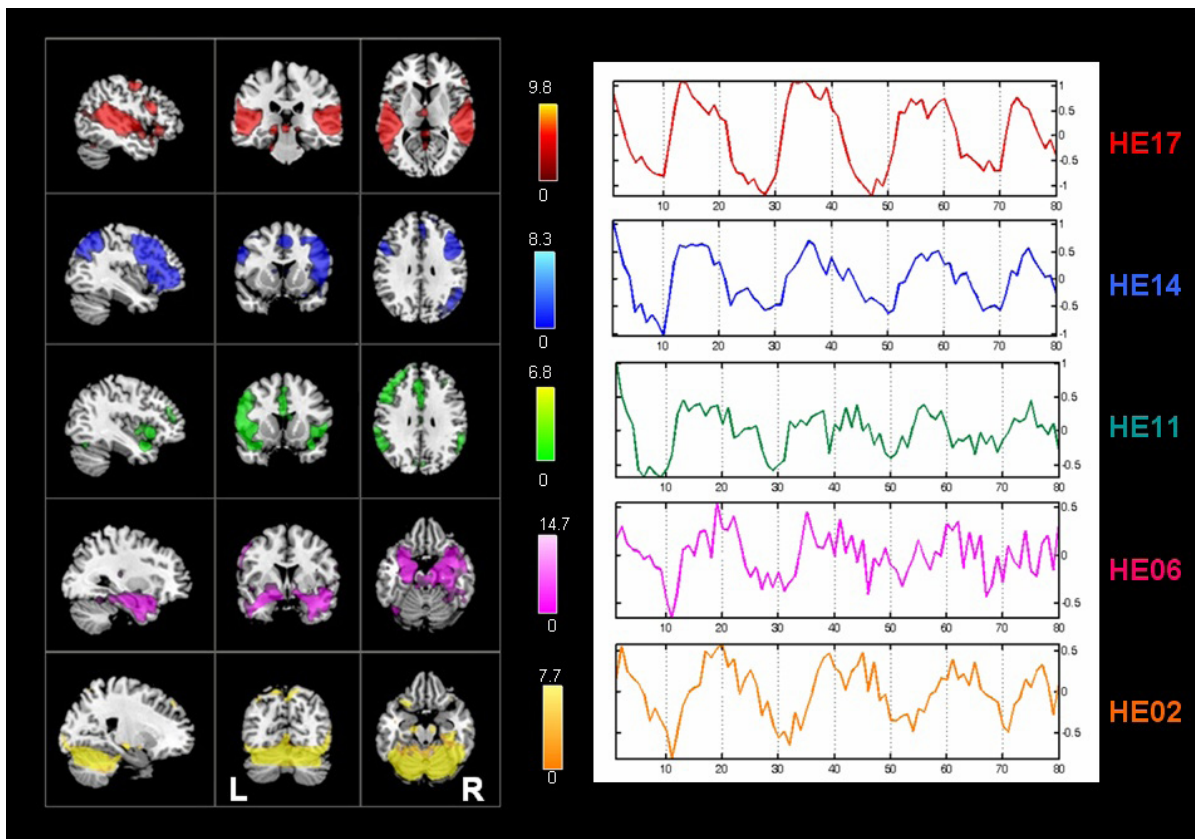


**Figura 3.5:** Esquema utilizado para la comparación multi-grupal de los resultados de ICA. Los pasos del proceso son: primero se realiza un análisis de grupo de forma separada, posteriormente se seleccionan las componentes atendiendo a criterios temporales o criterios espaciales. Por último se realizan las operaciones en base al criterio de comparación. Esta imagen está extraída y modificada de Calhoun y cols., 2004.

### 3.2.3.5 Presentación de las componentes de interés

Para la representación de los resultados (figura 3.6) se elaboraron unas figuras que muestran conjuntamente tanto el mapa espacial como la serie temporal. Los mapas espaciales asociados al paradigma de estimulación auditivo que se seleccionaron, se presentan en una figura para cada grupo de estudio. Las figuras se presentan en tres imágenes por cada CdI, correspondientes a las vistas: sagital, coronal y axial. Las componentes mostradas corresponden a los mapas espaciales promedios de cada grupo, representando cada una de ellas la región de conectividad funcional más significativa para esa CdI.

Estas imágenes seleccionadas se fusionaron con una plantilla T1 (estructural) procedente del software MrICRON, <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron>, visor de imagen médica desarrollado por Chris Rorden). Se puede observar que en los mapas estadísticos se presentan solo los valores z-scores positivos. El umbral elegido para representar los mapas fue de  $z=2$ . Las coordenadas están presentadas en mm desde el punto de selección hasta la Comisura Anterior y estas componentes se muestran en convención neurológica. En la misma figura se representa la serie temporal ICA a la derecha y el mapa espacial a la izquierda. En el eje de abscisas de la serie temporal ICA, se representa el número de dinámicos (en este caso 80, que transformándolo en unidades de tiempo, con un TR = 2 s, correspondería a 160 s de duración de la sesión) y en el eje de ordenadas se muestran las unidades de cambio de señal normalizadas a la unidad (entre -1 y +1).



**Figura 3.6:** A la izquierda de la imagen se muestran las Componentes de Interés identificadas en un grupo de pacientes esquizofrénicos en un estudio de RMf con paradigma auditivo de contenido emocional. Estas componentes representan los mapas espaciales medios representativos del grupo. La conectividad funcional viene definida con un estadístico t. A la derecha se representa la serie temporal promedio de cada una de las componentes obtenida con ICA.

#### 4.2.4 Estudio de la dinámica de la Conectividad Funcional mediante medidas de sincronía neuronal de largo alcance por medio de las series temporales ICA

Pérez Velazquez es uno de los muchos autores que han hecho hincapié sobre la importancia de la sincronía neuronal y el desarrollo de las redes corticales: *“La actividad coordinada entre distintas áreas cerebrales determina cómo el cerebro procesa la información y también el comportamiento individual. Sus alteraciones resultan en desviaciones del comportamiento. Específicamente, hay indicios de que los patrones de sincronización cortical son diferentes entre individuos con autismo comparados con no autistas”*. (Pérez Velázquez, 2009)

Esta misma afirmación sobre el autismo resulta posiblemente extensible al conjunto de enfermedades neuro-psiquiátricas (Schnitzler, A. Y Gross, J., 2005). Por otro lado, datos recientes indican que la

sincronización de la actividad oscilatoria es muy relevante para el desarrollo de los circuitos corticales (Uhlhaas PJ y cols., 2010) como lo demuestra la sincronización neuronal en la participación de la plasticidad sináptica y los cambios en la frecuencia y sincronización de la oscilación neuronal durante las etapas del desarrollo.

### 3.2.4.1 Introducción

La correlación lineal se ha propuesto como una métrica para el análisis de la conectividad funcional (Friston K, 1994). Una primera aproximación para realizar la medida de sincronización entre un par de señales es el coeficiente de correlación. El **coeficiente de correlación**  $\rho(i,j)$  entre dos señales se puede definir como

$$\rho(i,j) = \frac{\Sigma(i,j)}{\sqrt{\Sigma(i,i)\Sigma(j,j)}} \quad (3.1)$$

donde  $\Sigma(i,j)$  es la posición  $(i,j)$  de la matriz de covarianza de las señales. En este caso, la aplicación de esta ecuación se realiza sobre las series temporales ICA dos a dos (variables  $i, j$ ), y los valores muestreados son observaciones independientes de las variables. La relación de cada señal con todas las demás se puede representar en un grafico de Kent-Kiviatt, basado en los coeficientes de correlación  $\rho(i,j), \forall i \neq j$ . Esta representación ofrece una especie de huella digital “fingerprint” que permite examinar la sincronización de cada área con todas las demás. Estas huellas digitales permiten una inspección visual de la conectividad funcional de las áreas a partir de las series temporales ICA. Este coeficiente de correlación tomará un valor máximo de +1 cuando dos señales estén totalmente sincronizadas, 0 cuando no exista sincronía alguna y valor mínimo de -1 cuando estén desincronizadas (en oposición de fase).

Una segunda función que ofrece más información sobre la sincronización entre dos señales es la función de **correlación cruzada**  $\phi_{i,j}(m)$ , en donde se compara una señal  $i$  con una señal  $j$  con un desfase  $m$ . Para una serie temporal discretizada la función de correlación cruzada se calcula del siguiente modo:

$$\phi_{i,j}(m) = \begin{cases} \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-m-1} i(n+m) \cdot j(n); & m \geq 0 \\ \phi_{i,j}(-m); & m < 0 \end{cases} \quad (3.2)$$

La Ec. (3.2) ofrece el valor de correlación entre las señales  $i, j$  para cualquier valor de desfase  $m$  posible entre ellas. Por tanto, la posición del máximo de esta función de correlación cruzada, nos indica cuanto deberemos desplazar la señal  $j$  para que su correlación con la señal  $i$  sea máxima, es decir, nos indica el desplazamiento o “lag” entre estas dos señales.

En esta tesis se utilizan como señales o variables de la ecuación  $\phi_{i,j}(i,j)$  las series temporales ICA extraídas de las componentes de interés, que a su vez están seleccionadas por estar relacionadas con la tarea o estímulo aplicado.

Determinadas métricas obtenidas del cerebro por medio de alguna modalidad (Hanson, S.J., y cols., 2009), muestran a menudo una dinámica temporal estructurada que se sincroniza cuando los observadores están realizando la misma tarea. La pregunta subyacente a esta afirmación es: ¿se conserva la dinámica temporal a través de distintos sujetos a los que se les aplica un mismo estímulo?. Esta cuestión general se puede enmarcar en un contexto de sistemas dinámicos y además se plantea



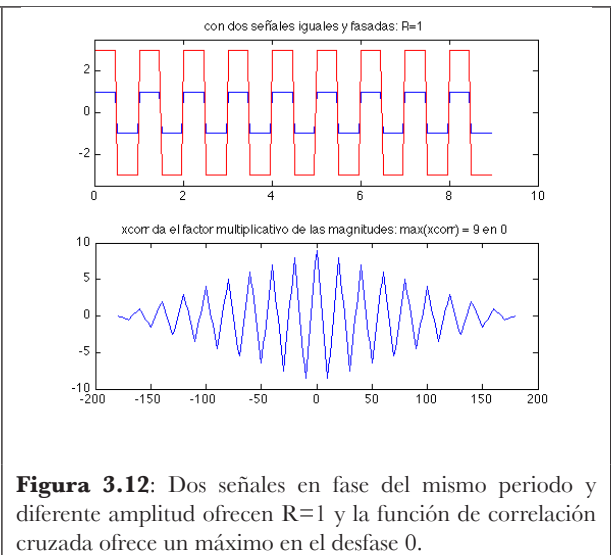
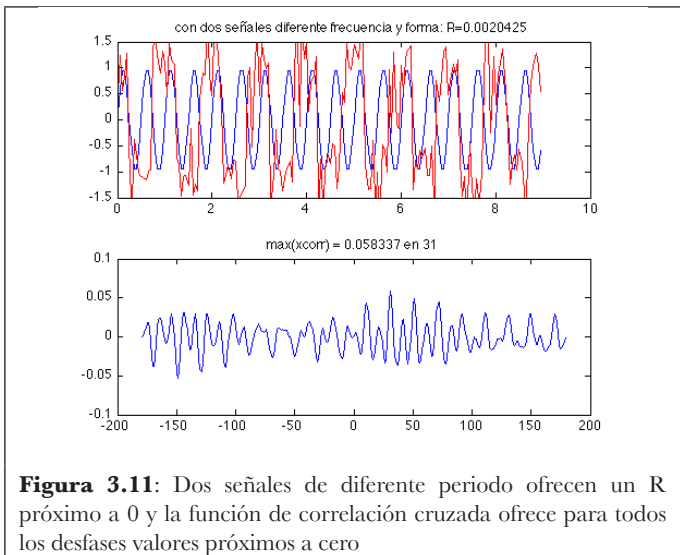
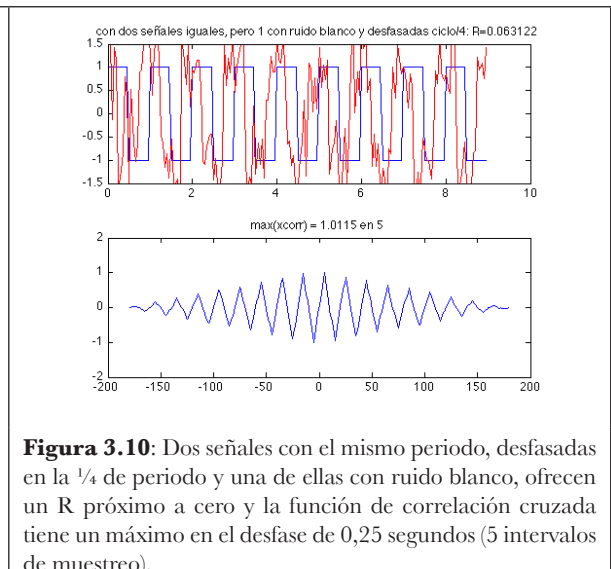
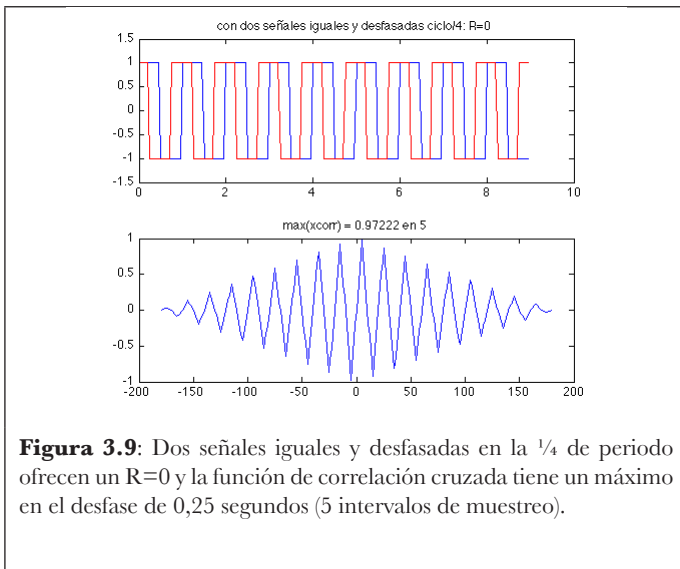
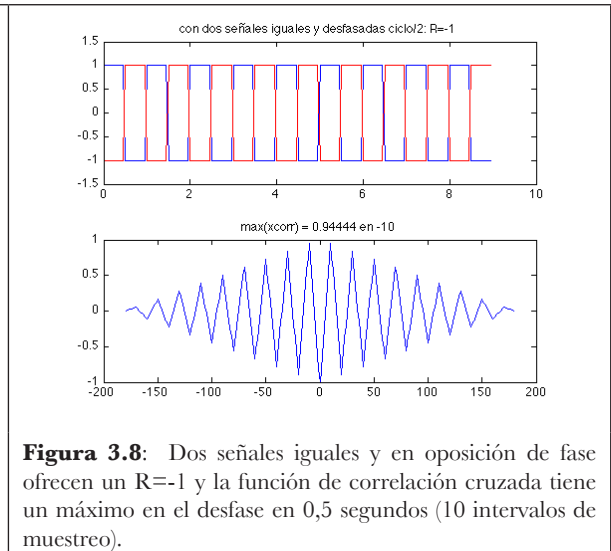
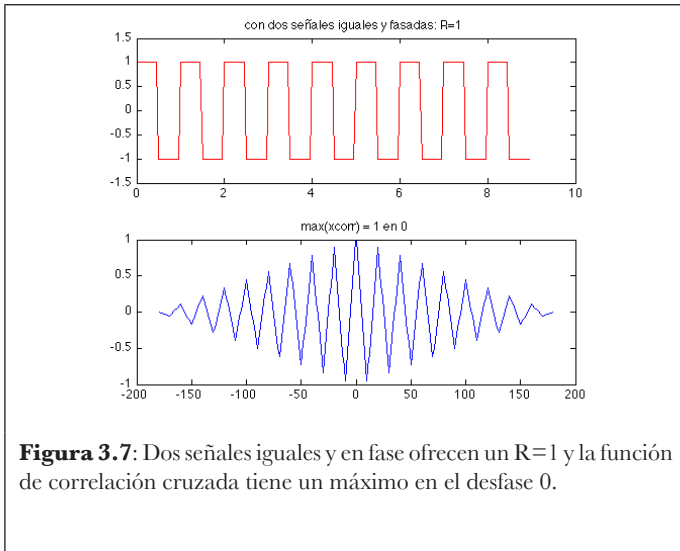
como un problema de valores propios sobre la conservación de la sincronía entre todos los cerebros de forma simultánea. Se ha demostrado (Hanson, S.J., y cols., 2009) que la solución del problema resulta ser una medida no arbitraria de la dinámica temporal a través de los cerebros estudiados y que el problema se reescala independientemente del número de sujetos, dado que el problema se estabiliza a medida que aumenta el tamaño de la muestra. Por lo tanto es factible trabajar con diversos sujetos de manera conjunta para un mismo estudio.

Debe tenerse en cuenta que cualquier análisis de grupo que conlleve el uso de otros algoritmos de extracción de temporalidad (métodos de factorización basado en varianza/covarianza) logrará el mismo tipo de conservación, ya que es sensible a la dinámica temporal subyacente. Así pues, los métodos de factorización como ICA, en lo que respecta a los análisis grupales (Beckman y Smith 2005), tienden a extraer hipotéticos procesos estadísticamente independientes que existen en las diferentes áreas del cerebro para todos los sujetos. Es decir, las series temporales ICA son representativas del comportamiento observado en todos los sujetos.

Tanto PCA como ICA, se usan en un contexto más bien exploratorio. En cualquier caso no solo es interesante que estén relacionadas con algunas variables del diseño sino que también se puede utilizar para el análisis de los patrones de actividad neuronal en “resting-state” e identificación de señales relacionadas con algún tipo de ruido. ICA, por ser un algoritmo no supervisado, a menudo requiere de una posterior interpretación por un experto para establecer la interpretación clínica de los resultados obtenidos.

#### **3.2.4.2 Análisis con datos sintéticos**

Para comprobar la potencia que ofrecen el coeficiente de correlación y la función de correlación cruzada como medidas de sincronización entre dos señales, se puede realizar un test con datos sintéticos para poder observar su comportamiento. Si se toman como referencia dos señales cuadradas con amplitud igual a 1, periodo  $T$  igual a 1 segundo, una frecuencia de muestreo de 0,05 segundos y una duración total de 10 segundos, todo esto implicará tener 200 muestreos. Variando el desfase entre las dos señales se podrá ver cual es el efecto que se produce sobre estas dos medidas de sincronización. En la parte superior de la figura 3.7, se puede observar que cuando las dos ondas están en fase, el coeficiente de correlación ( $R$ ) toma un valor de 1. Este hecho es debido a que la correlación entre una señal y ella misma (autocorrelación) es máxima. En la parte inferior de la figura 3.7 se aprecia la función de correlación cruzada para las dos señales antes mencionadas. Se puede comprobar que el valor máximo de la función aparece para un desfase de 0, como cabría esperar. Si las dos ondas están en oposición de fase (figura 3.8), el coeficiente de regresión toma un valor  $R=-1$  y la función de correlación cruzada ofrece un máximo en el desfase correspondiente a 0,5 segundos (la mitad del periodo). Si el desfase entre las dos señales es de  $\frac{1}{4}$  del periodo (figura 3.9), entonces el coeficiente de correlación tomará un valor  $R=0$  y la función de correlación cruzada ofrecerá un máximo en el desfase de 0,25 segundos (la cuarta parte del periodo). Si a una de estas dos señales le añadimos un ruido blanco (figura 3.10) y las volvemos a comparar,  $R$  sigue ofreciendo un valor próximo a cero y la función de correlación cruzada sigue manteniendo su máximo en 0,25 segundos, lo cual demuestra que estos indicadores son robustos frente al ruido de las señales. Por el contrario, si se tienen dos señales de diferente periodo (figura 3.11), entonces  $R$  ofrecerá un valor próximo a cero, mientras que la función de correlación cruzada ofrecerá para todos los desfases valores próximos a cero. Por último, si tenemos dos señales en fase con el mismo periodo y diferente amplitud, (figura 3.12) generarán un valor de  $R=1$  y el máximo de la función de correlación cruzada será para un desfase = 0, lo cual implica que estos indicadores sobre la sincronía de dos señales son independientes de la amplitud.



### 3.2.4.3 Metodología aplicada

#### Conectividad funcional

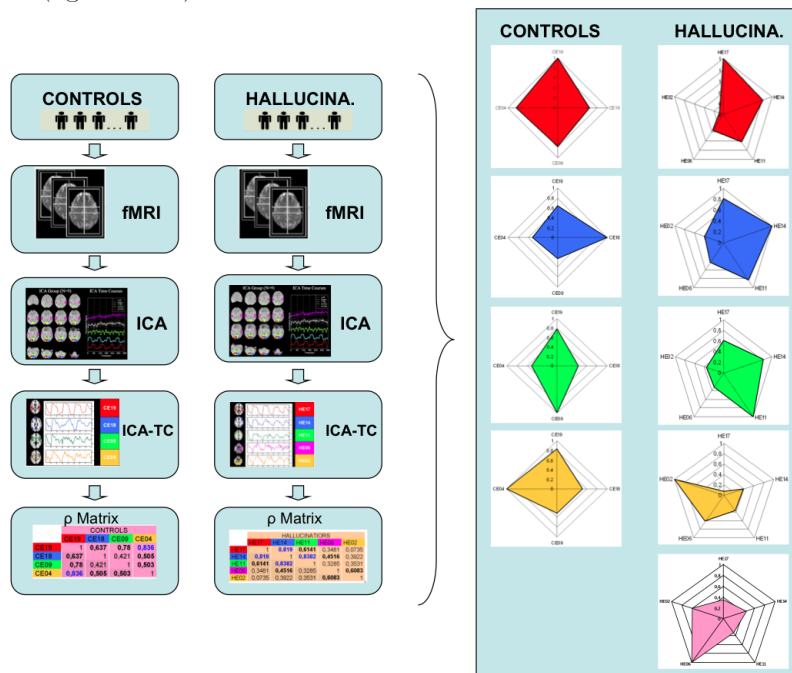
En el contexto de la esquizofrenia, las alucinaciones son el síntoma central de la enfermedad. Algunos autores han sugerido que los trastornos emocionales son un factor crucial en la patogénesis de las alucinaciones, pero pocos estudios de RMf han aplicado un paradigma auditivo emocional en los pacientes esquizofrénicos.

En esta tesis las imágenes se obtuvieron mediante contraste BOLD, aplicando el paradigma de estimulación propuesto por Sanjuan y cols., (2004). Posteriormente se realizó un preprocesado de los datos funcionales mediante SPM2.

Utilizando el enfoque propuesto por Calhoun, mediante GIF, se obtuvieron tanto las redes como sus cursos temporales asociados exclusivamente al paradigma de estimulación. Al tratarse de una metodología dirigida por los datos, ésta agrupa los vóxeles pertenecientes a una red que tienen un comportamiento temporal similar (Calhoun y cols., 2004a). La conectividad funcional, como ya se ha explicado en el capítulo de bases teóricas y del conocimiento, mide la dependencia estadística entre esas áreas activadas mediante la comparación de sus series temporales.

Basándose en las series temporales que se extrajeron con ICA, se calculó la matriz de correlaciones de las series temporales seleccionadas como representantes de la red. Se midió la sincronización a través de las dos métricas propuestas: coeficiente de correlación y función de correlación cruzada. A través de estas métricas se pudo observar que los efectos de direccionalidad quedaron apuntados por el asincronismo/ desfase de las señales obtenidas.

La relación de cada señal con el resto se representó en un gráfico de Kent-Kiviatt basado en los coeficientes obtenidos. Este gráfico proporciona una “huella digital” o forma característica que resulta especialmente útil para examinar la sincronización de cada área con las otras. Estas “huellas digitales” permiten una rápida inspección visual de la conectividad funcional entre estas áreas, basándose en sus series temporales ICA (figura 3.13).

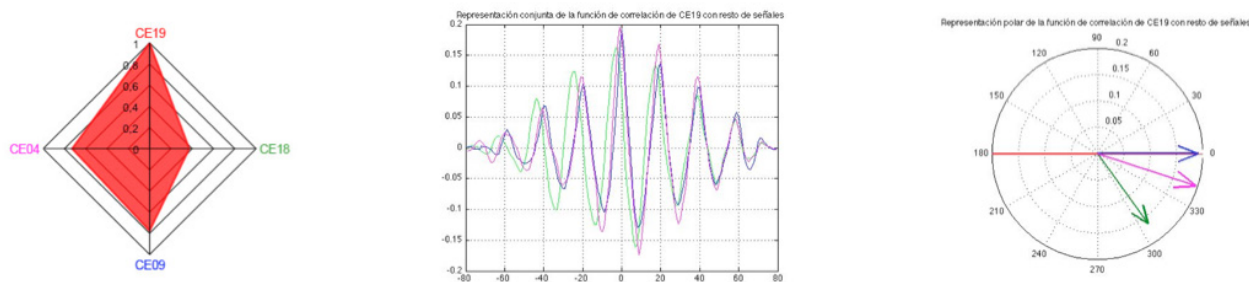


**Figura 3.13:** Esquema del proceso de análisis. En la figura de la izquierda se representa el proceso en orden secuencial de la metodología aplicada. En primer lugar se toma las secuencias de RMf y se realiza un análisis grupal con la técnica ICA, seleccionamos las series temporales ICA y realizando un análisis de correlación que queda reflejado en una tabla. En la figura de la derecha se representan con gráficos de Ken-Kiviatt la correlaciones entre las distintas redes detectadas con ICA.

### **Conectividad funcional dirigida**

Como ya se ha mencionado, se midió la sincronización a través de las dos métricas propuestas, por un lado el coeficiente de correlación, cuyos valores se presentan en gráficos de Kiviat, y por otro lado la función de correlación cruzada. A través de la combinación de estas métricas se observaron los efectos de direccionalidad, apuntados por el desfase entre las señales obtenidas.

Como se verá posteriormente en el apartado de resultados, la presentación y lectura de los resultados vendrá dada por la combinación de tres gráficas (figura 3.14). En la primera gráfica de la figura se presenta el gráfico de Kiviat correspondiente a la componente a estudiar comparada con el resto de componentes de interés. La segunda grafica presenta las tres funciones de correlación obtenidas al comparar la CdI con respecto a las otras tres componentes restantes. Por último, la tercera gráfica representa de manera esquemática los máximos y los desfases asociados al calcular las tres funciones de correlación con respecto a la CdI. En esta tercera gráfica, cada función de correlación se ha asociado a un vector (manteniéndose constante la coincidencia de colores para una mejor comparación). El módulo del vector representa el valor máximo de la función de correlación, y el ángulo del vector respecto al semi-eje X positivo representa el desfase (lags) respecto a la señal tomada como referencia. Todo vector que se encuentra por encima del semi-eje X representa a una señal que está adelantada con respecto a la señal de referencia. Todo vector que se encuentra por debajo del semi-eje X representa a una señal que está atrasada con respecto a la señal de referencia. Por último, comentar que un vector que se encuentre en el eje X indica que la señal está en fase con respecto a la señal de referencia. Este tipo de gráfica representa de una manera esquemática y sencilla el concepto de **funcionalidad dirigida** que ya se ha comentado, y permite establecer algunas conclusiones, dado que una señal que vaya adelantada respecto a otra no podrá ser causa de ésta, lo que permite descartar algunas hipótesis de causalidad ya que el efecto no puede preceder a la causa.



**Figura 3.14:** Esquema del proceso para estudiar la conectividad funcional dirigida. Izquierda, gráfico de Kiviat, centro, función de correlación combinada y derecha, gráfico de fasores

### 3.2.5 Conectividad Efectiva. Modelos Autorregresivos Multivariantes

Los datos de carácter multivariante se pueden encontrar en muchos campos de la ciencia e ingeniería. En cualquier experimento o medida en el que se realice un registro simultáneo de varios valores, éste proporcionará consecuentemente un conjunto de datos multivariante (dataset). Este tipo de *datasets* aparecen con frecuencia en el contexto de la investigación biomédica, donde la mayoría de los registros actuales son multicanal. Por ejemplo, los equipos de EEG son capaces de registrar señales procedentes de varios electrodos. Incluso en nuestro contexto, los datos de fMRI pueden ser tratados como un conjunto de voxels multivariantes que cambian su estado en el tiempo. Así pues, se puede considerar que los registros multicanal dan más información acerca del objeto investigado. Por otro lado, no solo la forma en la que se han adquirido los datos, sino su método de análisis proporcionarían distintos resultados a considerar. Es por ello que si se utiliza una herramienta inapropiadamente se puede llegar a incurrir en una respuesta incorrecta, falsa o incompleta.

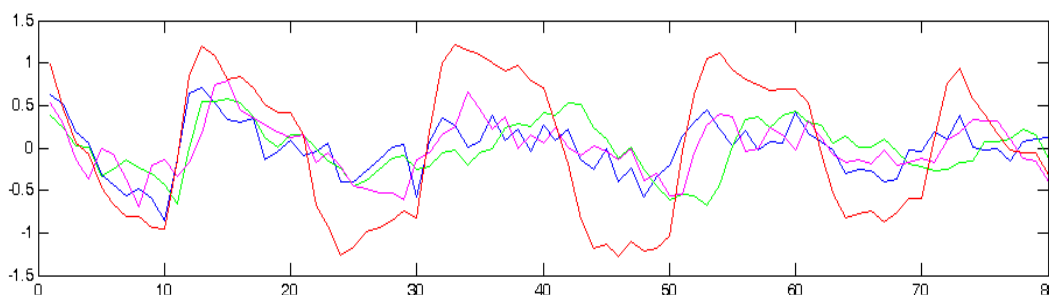
A continuación se describen los principales aspectos que son importantes en el procesamiento de datos RMf considerándolos en un contexto multivariante. Para ello, se describirán las propiedades específicas de los tipos de datos y se introducirán las funciones necesarias para analizarlos.

#### 3.2.5.1 Análisis de los datos

Se representó el proceso estocástico, serie temporal ICA, para  $t = 80$  dinámicos, mediante un gráfico (figura 3.15). Cada dinámico constaba de dos segundos de duración, que es el tiempo que se define en la secuencia para captar un volumen de la serie dinámica. Se define por lo tanto la serie temporal ICA como una representación muestral de este proceso estocástico, que se representa con una línea continua por cada proceso (o red detectada) de forma conjunta.

Estas series temporales obtenidas mediante ICA son los parámetros de entrada para realizar un posterior análisis autorregresivo multivariante que permita establecer relaciones de causalidad entre las redes detectadas. Para establecer estas relaciones de causalidad se ha utilizado el análisis de conectividad causal condicional de Granger mediante la herramienta “Granger Causal Connectivity Analysis” (GCCA). El método se encuentra validado en el artículo de Seth publicado en 2009 (Seth A.K. , 2009).

Esta herramienta realiza un análisis multivariante de causalidad condicional de Granger para un conjunto de series temporales, por lo que ofrece mejores resultados que complementarían al estudio de las correlaciones entre señales dos a dos, como hemos comentado anteriormente.



**Figura 3.15:** Ejemplo de las señales obtenidas mediante análisis ICA en el grupo de controles. Las series temporales extraídas después de realizar un análisis grupal se representan de forma conjunta y, de esta forma, se puede observar en un primer examen visual la alta sincronización entre las Cdi y algún retardo o (lag) de algunas Cdi con respecto a las otras .

• **G-causalidad Bivariable y condicional**

En 1969 Granger introdujo la idea de G-causalidad como una formalización en términos del modelo de regresión lineal, de la idea intuitiva de Wiener (Akaike's) de que si  $X_2$  «causa»  $X_1$ , entonces conocer  $X_2$  ayuda a predecir el futuro comportamiento de  $X_1$  (Granger, 1969; Seth, 2007). De acuerdo con la idea de G-causalidad,  $X_1$  causa  $X_2$  cuando la inclusión de las observaciones anteriores de  $X_2$  reduce el error de predicción de  $X_1$  en un modelo de regresión lineal de  $X_1$  y  $X_2$ , cuando se compara con un modelo que incluya sólo las observaciones anteriores de  $X_1$ . Para ilustrar la G-causalidad, se puede suponer que la dinámica temporal de dos series temporales  $X_1(t)$  y  $X_2(t)$  (ambas de longitud T) puede ser descrita por un modelo autorregresivo bivariado:

$$\begin{aligned} X_1(t) &= \sum_{j=1}^p A_{11,j} X_1(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{12,j} X_2(t-j) + \xi_1(t) \\ X_2(t) &= \sum_{j=1}^p A_{21,j} X_1(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{22,j} X_2(t-j) + \xi_2(t) \end{aligned} \tag{3.3}$$

donde p es el número máximo de observaciones anteriores incluidas en el modelo (el orden del modelo debe cumplir  $p < T$ ), A contiene los coeficientes del modelo, y  $\xi_1$  y  $\xi_2$  son los residuos (errores de predicción) para cada serie temporal. Si la varianza de  $\xi_1$  (o  $\xi_2$ ) se reduce por la inclusión de  $X_2$  (o  $X_1$ ) en el primer (o segundo) término de la ecuación, entonces se dice que  $X_2$  (o  $X_1$ ) causa  $X_1$  (o  $X_2$ ). Suponiendo que  $X_1$  y  $X_2$  tienen covarianza estacionaria (es decir, la media y la varianza no cambian), la magnitud de esta interacción se puede medir por el ratio logarítmico de las varianzas de predicción de error para el modelo restringido (R) y el no restringido (U):

$$F_{2 \rightarrow 1} = \ln \frac{\text{var}(\xi_{1R(12)})}{\text{var}(\xi_{1U})} \tag{3.4}$$

donde  $\xi_{1R(12)}$  se deriva del modelo omitiendo los  $A_{12,j}$  (para todos los j) coeficientes de la primera ecuación y  $\xi_{1U}$  se deriva del modelo completo. Cabe resaltar que la G-causalidad es fácilmente generalizable al caso multivariado (condicional) en la que el G-causalidad de  $X_2$  en  $X_1$  se prueba en el contexto de múltiples variables adicionales  $X_3, \dots, X_n$  (Geweke, 1982). En este caso,  $X_2$  causa  $X_1$  si conocer  $X_2$  reduce la variación en el error de predicción de  $X_1$ , cuando todas las demás variables  $X_3, \dots, X_n$  también se incluyen en el modelo de regresión. Para un sistema de tres variables (1,2,3), la matriz de covarianza del ruido del modelo no restringido se puede representar como:

$$\Sigma = \begin{bmatrix} \text{var}(\xi_{1U}) & \text{cov}(\xi_{1U}\xi_{2U}) & \text{cov}(\xi_{1U}\xi_{3U}) \\ \text{cov}(\xi_{2U}\xi_{1U}) & \text{var}(\xi_{2U}) & \text{cov}(\xi_{2U}\xi_{3U}) \\ \text{cov}(\xi_{3U}\xi_{1U}) & \text{cov}(\xi_{3U}\xi_{2U}) & \text{var}(\xi_{3U}) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \Sigma_{11} & \Sigma_{12} & \Sigma_{13} \\ \Sigma_{21} & \Sigma_{22} & \Sigma_{23} \\ \Sigma_{31} & \Sigma_{32} & \Sigma_{33} \end{bmatrix} \tag{3.5}$$

donde todos los  $\xi_{iU}$  se estiman a partir del modelo autorregresivo incluyendo todas las variables. Una partición útil de la matriz viene dada por la segunda igualdad. A partir de esta matriz, existen n modelos restringidos, con cada modelo restringido omitiendo una variable explicativa diferente. Por ejemplo, la covarianza de ruido de la matriz del modelo restringido omitiendo la variable 2, con su partición correspondiente, sería:

$$\rho = \begin{bmatrix} \text{var}(\xi_{1R}) & \text{cov}(\xi_{1R}\xi_{3R}) \\ \text{cov}(\xi_{3R}\xi_{1R}) & \text{var}(\xi_{3R}) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \rho_{11} & \rho_{12} \\ \rho_{21} & \rho_{22} \end{bmatrix} \quad (3.6)$$

donde todos los  $\xi_{iR}$  se estiman a partir del modelo autorregresivo omitiendo la variable 2. La G-causalidad de la variable 2 a la variable 1, condicionada a la variable 3, viene dada por

$$F_{2 \rightarrow 1/3} = \ln \frac{\rho_{11}}{\Sigma_{11}} \quad (3.7)$$

El desarrollo anterior supone que los datos observados pueden estar bien representados por modelos autoregresivos multivariados (MVAR). En este método, cada ensayo es considerado como una realización independiente de un solo proceso estadísticamente estacionario, de modo que un modelo único MVAR puede estimar los datos de todo el conjunto.

La **estimación de los modelos** de MVAR requiere como parámetro el número de intervalos de tiempo ( $p$ ) a incluir, es decir, el orden del modelo. Si se toman pocos intervalos, puede llevar a una pobre representación de los datos, mientras que tomar demasiados puede llevar a problemas de sobre estimación del modelo. Un medio para especificar el orden del modelo es minimizar un criterio que equilibre la varianza explicada por el modelo, frente al número de coeficientes a estimar. Se suelen aplicar dos criterios: el criterio de información Akaike (AIC, Akaike, 1974) y el criterio de información bayesiano (BIC, Schwartz, 1978). Para  $n$  variables, tenemos:

$$\begin{aligned} AIC(p) &= \ln(\det(\Sigma)) + \frac{2pn^2}{T} \\ BIC(p) &= \ln(\det(\Sigma)) + \frac{\ln(T)pn^2}{T} \end{aligned} \quad (3.8)$$

El criterio BIC se utiliza con mayor frecuencia en los sistemas neuronales, ya que compensa el gran número de puntos de datos que se encuentran comúnmente en los conjuntos de datos neuronales. En los casos donde el orden del modelo especificado por el valor mínimo BIC / AIC es demasiado grande para permitir que el cálculo sea factible, o en los casos en los que el criterio BIC / AIC no alcanza un mínimo en el rango de valores probado, se puede tomar un modelo de orden más pequeño siempre y cuando BIC / AIC no muestre disminuciones sustanciales en los órdenes superiores (Brovelli y cols., 2004).

Una vez calculadas las magnitudes de causalidad, es importante evaluar su significación estadística. Una interacción de causalidad en el dominio del tiempo es significativa si los coeficientes que corresponden a la matriz  $A_{ij}$  son, de manera conjunta, significativamente diferentes de cero. Esto se puede establecer mediante un F-test donde se comprueba la hipótesis nula en la que los coeficientes  $A_{ij}$  son iguales a cero (Granger, 1969). Estas pruebas deben ser corregidas para comparaciones múltiples. La corrección más conservadora es la corrección de Bonferroni, en la que el umbral aplicado es  $P_{nom} / n(n-1)$ , donde  $P_{nom}$  es el umbral nominal (normalmente 0,01 o 0,05). Una alternativa menos conservadora es la tasa de falsos positivos (FDR), que controla la proporción esperada de hipótesis nulas rechazadas incorrectamente (errores de tipo I) (Benjamini y Hochberg, 1995). La corrección de Bonferroni, en cambio, controla el número esperado de errores de tipo I. Estas funciones devuelven magnitudes de causalidad y valores de F.

La metodología general que se ha utilizado para tratar y analizar los datos ha sido la siguiente:

- En primer lugar se establece el orden del modelo siguiendo el criterio BIC (Bayesian Information Criterium) (Schwartz, 1978).
- Se comprueba la estacionariedad en la matriz de covarianza de los datos.
- Se corrobora la validez del modelo mediante el test de consistencia (Ding et al,2000, Seth, 2009), que garantiza la explicación del modelo en un valor superior al 80%, mínimo necesario para considerarlo válido.
- Se comprueba la suma del error cuadrático de la regresión, debiendo dar valores superiores a 0.3, que es el valor mínimo necesario para considerar que el ajuste es adecuado.
- Finalmente se comprueba la significancia del modelo con un  $p < 0,01$ .



### 3.3 MARCO METODOLÓGICO GLOBAL PROPUESTO EN ESTA TESIS

Como conclusión a todos los métodos utilizados en esta tesis, se finaliza el apartado de material y métodos definiendo el marco metodológico global propuesto y que se representa en la figura 3.15.

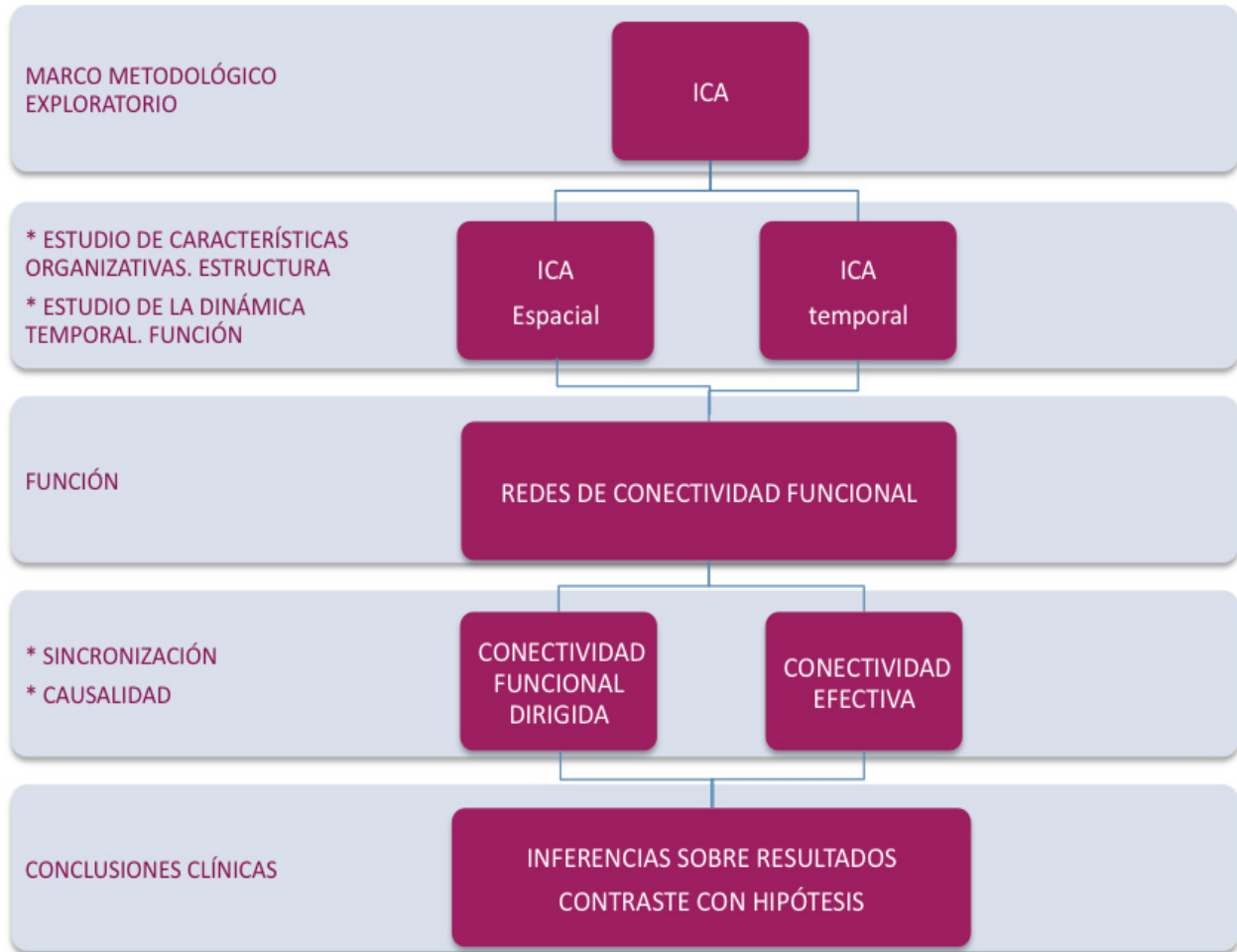


Figura 3.15: Marco metodológico propuesto en esta tesis

La metodología presentada engloba la propuesta de esta tesis para realizar un estudio detallado de la conectividad en pacientes esquizofrénicos, aunque sin perder de vista que al referirse a un marco metodológico, éste no solo se circunscribe a una determinada esfera patológica, sino que es aplicable a cualquier ámbito del conjunto de patologías asociadas a un contexto fundamentado en la problemática conexional.

Prestando atención al esquema, se observa que el punto de partida es el análisis de los datos en un contexto **exploratorio**. Esto implica que las imágenes se manejan sin premisas y son los propios datos y sus propiedades intrínsecas los que dirigen los resultados, sin estar condicionados por las hipótesis previas. Esta parte de la metodología se realiza aplicando Análisis de Componentes Independientes (ICA).

Una vez caracterizados los grupos que se están estudiando, se realiza un estudio cualitativo de aquellas componentes de interés, que a través de alguna inferencia estadística posterior al análisis ICA (componentes relacionadas con la tarea) o, simplemente estudiando determinadas componentes por rango de frecuencias, aportan las regiones cerebrales de coherencia, tanto temporal como espacial. Con ellas se obtienen aquellas redes de largo alcance que definen la conectividad funcional intrínseca del grupo (**conectividad funcional**).

El siguiente paso a realizar dentro de este marco es el estudio exhaustivo de la dinámica temporal asociada a estas redes. Se trata de cuantificar esta dinámica temporal formalizando la observación de las series temporales ICA. Es por ello que, de forma paralela, se realiza un estudio de la sincronización de estas señales (**conectividad funcional dirigida**) y por otro, un estudio de la influencia directa y por tanto causalidad, de una región del cerebro en la actividad fisiológica que se registra en otras regiones del mismo (**conectividad efectiva**).

Como último paso del proceso, se realiza un estudio detallado de la información proporcionada por estas técnicas para que, de una forma conjunta, los clínicos, psiquiatras, psicólogos e ingenieros, puedan establecer conclusiones con alta probabilidad de certeza sobre los resultados globales obtenidos con respecto a la patología estudiada.

## **IV - RESULTADOS**



## 4.1 CONECTIVIDAD FUNCIONAL, ICA

En este primer apartado de resultados se ha tenido en cuenta las dos sesiones del estudio (sesión de palabras con contenido neutro y sesión con contenido emocional).

### 4.1.1 Componentes de interés seleccionadas en los dos grupos de estudio

Para seleccionar las componentes de interés (CdI) del conjunto total de componentes obtenidas tras la aplicación de ICA en ambos grupos, se realizó una regresión múltiple y una correlación estadística con el paradigma de referencia.

En la tabla 4.1 se muestran las componentes que pasaron los criterios de selección con un nivel de significación ( $p < 0.01$ ).

GRUPO	TAREA	Componente de Interés	p-valor	T-valor
CONTROLES $N = 31$ $P < 0.01$	NEUTRAL	CN07	0.00047	3.92
		CN15	0.00056	3.85
		CN19	2.12e-09	8.42
	EMOCIONAL	CE04	1.94e-05	5.06
		CE09	0.000103	4.47
		CE18	0.000103	4.47
ALUCINADORES $N = 27$ $P < 0.01$	NEUTRAL	HN14	0.0081	2.87
		HN17	4.26e-07	6.69
	EMOCIONAL	HE02	0.00051	3.96
		HE06	9.106e-06	5.50
		HE11	0.00071	3.83
		HE14	8.79e-09	8.30
		HE17	3.78e-12	12.05

Tabla 4. 1 Estadísticas obtenidas para la selección de componentes

### 4.1.2 Resultados en el grupo control

#### 4.1.2.1 Sesión neutra

En el grupo control en la sesión neutra se identifican tres CdI que se muestran en la tabla 4.2 y que se distribuye respectivamente en las siguientes zonas:

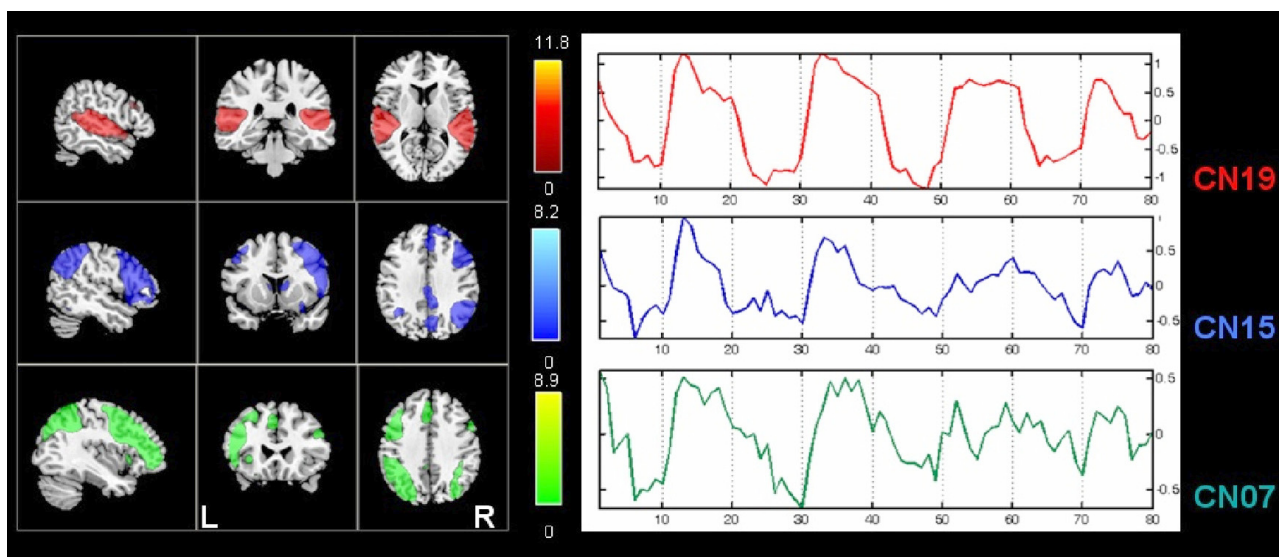
**CN19: TEMPORAL** Áreas de Brodmann (BA), (BA 21, 22, 41, 42). Se incluyen la circunvolución temporal superior derecha e izquierda, la circunvolución precentral y postcentral y la ínsula bilateral.

**CN15: FRONTO-PARIETAL DERECHA** (BA 7, 40). Se observa activación en la circunvolución frontal superior derecha (BA 6, 8, 9,10) y en la circunvolución frontal inferior (BA 44, 45, 46), así como, en el córtex parietal superior e inferior (BA 7, 40).

**CN07: FRONTO-PARIETAL IZQUIERDA** (BA 7, 39, 40). Incluye la circunvolución frontal superior (BA 6, 8, 9, 10, 11), la circunvolución frontal inferior (BA 47) y el córtex parietal superior e inferior (BA 7, 39, 40), en el hemisferio izquierdo.

**Tabla 4. 2:** Relación de CdI obtenidas durante la sesión neutra para el grupo control.

<i>CdI</i>	<i>Area</i>	<i>Área Brodmann</i>	<i>I/D volumen (cc)</i>	<i>I random effects: Valor Máx (x, y, z)</i>	<i>D random effects: Valor Máx (x, y, z)</i>
<b>CN19</b>	<b>TEMPORAL</b>				
	Giro Temporal Superior	13, 21, 22, 41, 42	10.6/11.9	4.5 (-61, -13, 4)	6.5 (57, -17, 8)
	Giro Transversal Temporal	41, 42	1.3/1.3	3.5 (-61, -17, 10)	5.2 (51, -27, 11)
	Giro Postcentral	40, 43	1.2/0.8	3.0 (-63, -24, 16)	4.2 (59, -21, 14)
	Ínsula	13, 40, 41	0.8/2.2	2.3 (-44, -26, 14)	3.7 (51, -26, 14)
	Giro Precentral	43	0.1/0.3	2.0 (-53, -13, 12)	3.5 (50, -15, 10)
	Circunv.Temporal Medio	21, 22	1.9/1.5	3.1 (-59, -14, -3)	3.3 (57, -8, -3)
<b>CN15</b>	<b>FRONTO-PARIETAL DER.</b>				
	Giro Frontal Medio	6, 8, 9, 10, 46	0.0/5.7		4.1 (50, 11, 31)
	Giro Frontal Inferior	9, 44, 45, 46	0.0/4.8		3.8 (48, 11, 27)
	Lobulo Parietal Inferior	7, 40	0.0/3.8		2.8 (42, -52, 50)
	Lobulo Parietal Superior	7	0.0/2.6		3.3 (28, -67, 51)
	Precuneus	7, 19	0.0/1.9		3.5 (24, -69, 51)
<b>CN07</b>	<b>FRONTO-PARIETAL IZQ.</b>				
	Giro Frontal Medio	6, 8, 9, 10, 11, 46	9.0/0.0	2.8 (-38, 56, 3)	
	Lóbulo Parietal Inferior	7, 39, 40	5.2/0.1	3.4 (-44, -52, 50)	
	Giro Frontal Superior	8, 9, 10	2.1/0.1	2.3 (-34, 58, -3)	
	Lóbulo Parietal Superior	7	1.5/0.0	3.4 (-36, -63, 51)	
	Giro Frontal Medial	6, 8, 9	1.0/0.0	2.1 (-4, 49, 38)	
	Giro Frontal Inferior	9, 10, 47	0.4/0.0	2.0 (-50, 17, -6)	



**Figura 4.1:** Grupo Control. Se muestran las diferentes CdI identificadas durante la sesión neutra. Abreviaciones de CdI: Temporal (CN19) Fronto-Parietal derecha (CN15) Fronto-Parietal izquierda (CN07).

#### 4.1.2.2 Sesión emocional

En la sesión emocional se seleccionaron cuatro CdI, cuyos resultados se muestran en la tabla 4.3 y en la Figura 4.2

**CE19: TEMPORAL.** Se observa activación en el cortex temporal superior bilateral (BA 13, 21, 22, 41, 42), en el giro precentral y poscentral y en la ínsula bilateral.

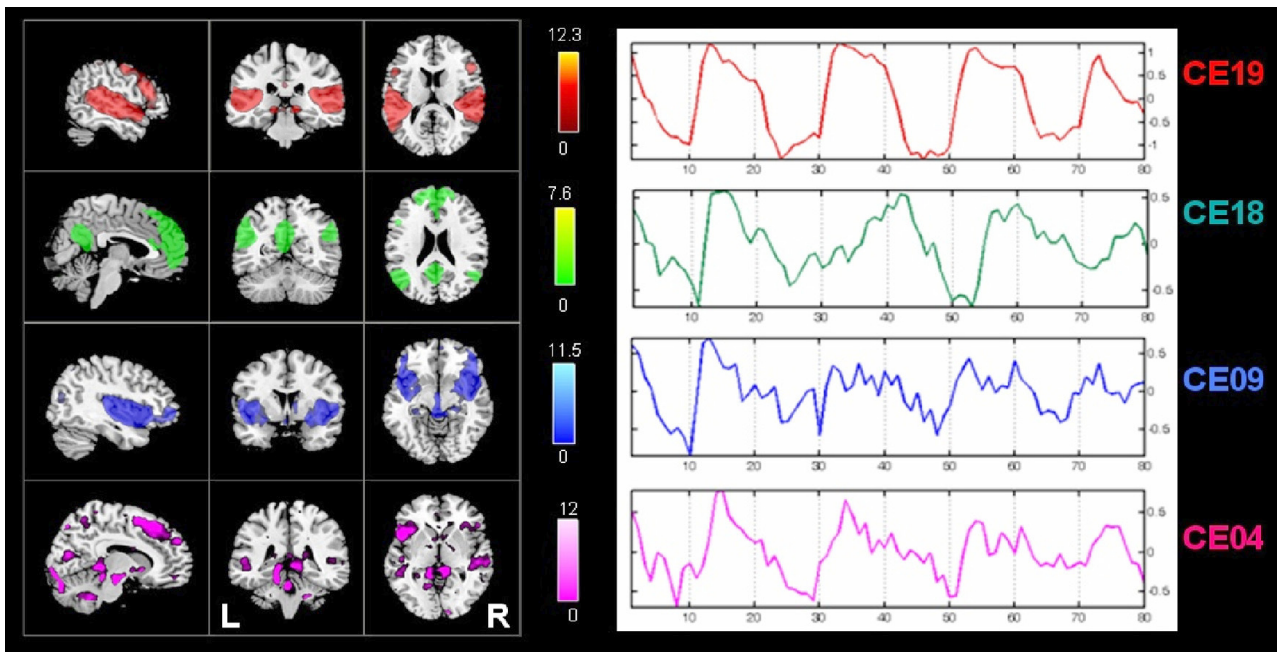
**CE18: FRONTO-TEMPORO-PARIETAL.** Incluye el giro frontal superior bilateral (BA 6, 8, 9), córtex orbitofrontal (BA 10, 11), precuneus bilateral, el giro cingulado y el cingulado posterior bilateral (BA 23, 30, 31), circunvolución frontal inferior derecho (BA 45, 47), la circunvolución temporal superior (BA 38, 39) y el córtex parietal superior e inferior derecho (BA 7, 39, 40).

**CE09: SUBCORTICO-TEMPORO-FRONTAL** (BA 22, 38). Se observa activación en la ínsula bilateral, en la circunvolución frontal inferior bilateral (BA 47), la circunvolución temporal superior bilateral (BA 22, 38) y el tálamo bilateral.

**CE04: CEREBELO-OCCIPITAL IZQUIERDA:** Se observa activación en el giro lingual y fusiforme del hemisferio izquierdo.

**Tabla 4. 3:** Muestra las componentes identificadas en la sesión emocional del grupo control. Coordenadas del pico máximo de activación (peso del vóxel ICA) y volumen según el sistema del atlas de Talairach atlas, ( $z \geq 2.0$ ).

<i>COI's</i>	<i>Area</i>	<i>Brodmann Area</i>	<i>L/R volume (cc)</i>	<i>L random effects: Max Value (x, y, z)</i>	<i>R random effects: Max Value (x, y, z)</i>
<b>CE19</b>	<b>TEMPORAL</b>				
	Superior Temporal Gyrus	13, 21, 22, 41, 42	11.1/11.4	4.6 (-63, -11, 4)	6.9 (59, -19, 8)
	Transverse Temporal Gyrus	41, 42	1.3/1.5	3.9 (-63, -17, 10)	5.7 (55, -17, 10)
	Postcentral Gyrus	40, 43	1.0/0.8	3.4 (-65, -23, 14)	4.5 (59, -23, 14)
	Precentral Gyrus	6, 13, 43	0.2/0.3	2.0 (-59, -7, 10)	3.4 (48, -17, 10)
	Insula	13, 41	0.4/1.9	2.0 (-44, -25, 14)	3.3 (55, -38, 18)
	Middle Temporal Gyrus	21, 22	2.1/2.0	3.0 (-59, -33, 5)	3.2 (57, -8, -3)
	Sub-Gyral	*	0.1/0.4	2.0 (-48, -35, 5)	2.4 (34, -30, 14)
	Inferior Parietal Lobule	40	0.0/0.6		2.1 (57, -38, 22)
<b>CE18</b>	<b>FRONTO-TEMPORO-PARIETAL</b>				
	Medial Frontal Gyrus	6, 8, 9, 10, 11	4.2/2.8	3.4 (-4, 49, 38)	3.9 (2, 45, 42)
	Superior Frontal Gyrus	6, 8, 9, 10	2.8/6.7	3.2 (-4, 54, 32)	3.9 (2, 39, 46)
	Middle Temporal Gyrus	21, 39	0.0/2.5		2.9 (50, -65, 29)
	Angular Gyrus	39	0.0/1.4		2.8 (48, -64, 33)
	Precuneus	7, 19, 31, 39	0.8/1.5	2.4 (0, -51, 32)	2.8 (2, -55, 32)
	Cingulate Gyrus	31	0.3/1.0	2.3 (0, -49, 28)	2.6 (2, -57, 29)
	Posterior Cingulate	23, 30, 31	0.5/1.3	2.1 (-2, -47, 24)	2.6 (2, -49, 21)
	Inferior Parietal Lobule	7, 39, 40	0.0/0.8		2.5 (44, -66, 38)
	Superior Temporal Gyrus	38, 39	0.0/1.3		2.5 (46, -59, 29)
	Superior Parietal Lobule	7	0.0/0.1		2.3 (38, -68, 46)
	Middle Frontal Gyrus	6, 8	0.0/2.4		2.2 (40, 16, 45)
	Inferior Frontal Gyrus	45, 47	0.0/1.7		2.2 (51, 17, -3)
	Supramarginal Gyrus	40	0.0/0.4		2.0 (51, -57, 32)
<b>CE09</b>	<b>SUBCORTICO-FRONTO-TEMPORAL</b>				
	Insula	13, 22	2.7/3.5	3.0 (-44, -2, -2)	3.2 (44, -6, 0)
	Inferior Frontal Gyrus	13, 47	1.7/1.0	2.7 (-50, 15, -6)	2.7 (44, 13, -4)
	Superior Temporal Gyrus	22, 38	1.5/1.9	2.4 (-44, 0, -5)	2.6 (46, 10, -4)
	Extra-Nuclear	13	0.0/0.3		2.2 (0, -14, -3)
	Sub-Gyral	13, 21	0.3/0.3	2.0 (-42, 5, -7)	2.3 (44, 0, -7)
	Thalamus	*	0.1/0.1	2.0 (-4, -16, 1)	2.2 (4, -16, 1)
<b>CE04</b>	<b>CEREBELO-OCCIPITAL-IZQ</b>				
	Lingual Gyrus	*	0.6/0.0	3.4 (-16, -88, -7)	
	Fusiform Gyrus	19	0.2/0.0	3.0 (-22, -84, -14)	
	Middle Occipital Gyrus	18	0.1/0.0	4.2 (-20, -88, -9)	
	Inferior Occipital Gyrus	18	0.1/0.0	4.0 (-24, -88, -11)	



**Figura 4.2:** CdI identificadas en el Grupo Control durante la sesión con contenido emocional. Abreviaciones de CdI: Temporal (CE19) Fronto-Temporo-Parietal (CE18) Subcortico-Temporo-Frontal (CE09) Cerebelo-Occipital (CE04).



### 4.1.3 Resultados en el grupo de pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas crónicas

#### 4.1.3.1 Sesión neutra

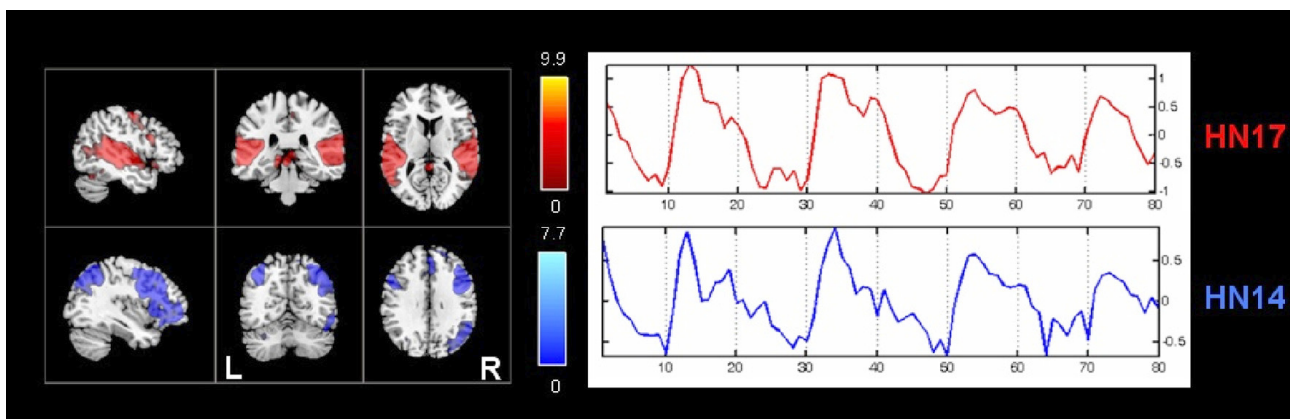
En el grupo de pacientes con alucinaciones auditivas crónicas fueron identificadas dos CdI durante la sesión neutra, que se muestran en la tabla 12.

**HN17: TEMPORAL** (BA 21, 22, 41, 42). Donde se incluyen el giro temporal superior derecho e izquierdo y el giro precentral derecho y postcentral bilateral e ínsula derecha.

**HN14: FRONTO-PARIETAL DERECHA** (BA 7, 40). Se describió activación en el giro frontal superior derecho (BA 6, 8, 9) y en el giro frontal inferior derecho (BA 44, 45, 46), así como en el córtex parietal superior e inferior derecho (BA 7, 40).

**Tabla 4. 4** : Relación de las componentes identificadas en la sesión neutra. Coordenadas del pico máximo de activación (peso del vóxel ICA) y volumen según el sistema del atlas de Talairach atlas, ( $z \geq 2.0$ ).

CdI's	Área	Área Brodmann	L/R vol(cc)	L random effects: Max Value (x, y, z)	R random effects: Max Value (x, y, z)
<b>HN17</b>	<b>TEMPORAL</b>				
	Superior Temporal Gyrus	13, 21, 22, 41, 42	8.5/10.9	3.2 (-63, -19, 6)	4.6 (59, -17, 8)
	Transverse Temporal Gyrus	41, 42	1.0/1.1	3.0 (-65, -17, 10)	4.3 (59, -19, 12)
	Postcentral Gyrus	40, 43	0.8/0.6	2.7 (-63, -23, 14)	3.2 (61, -23, 16)
	Middle Temporal Gyrus	21, 22	2.3/2.0	2.6 (-63, -31, 5)	3.0 (61, -31, 5)
	Precentral Gyrus	6, 43	0.0/0.4		2.5 (59, -9, 10)
	Insula	13, 40	0.0/0.4		2.1 (55, -34, 18)
<b>HN14</b>	<b>FRONTO-PARIETAL DER</b>				
	Middle Frontal Gyrus	6, 8, 9, 46	0.0/5.1		3.1 (50, 13, 27)
	Inferior Frontal Gyrus	9, 44, 45, 46	0.0/3.8		2.7 (51, 15, 23)
	Superior Parietal Lobule	7	0.0/2.0		2.7 (38, -62, 51)
	Precuneus	7, 19	0.0/0.5		2.7 (28, -69, 50)
	Inferior Parietal Lobule	7, 40	0.0/0.6		2.1 (38, -62, 47)
	Cingulate Gyrus	32	0.0/0.4		2.0 (2, 21, 41)
	Sub-Gyral	*	0.0/0.6		2.0 (44, 15, 25)



**Figura 4.3:** Pacientes psicóticos con alucinaciones auditivas. Se muestran las CdI identificadas durante la sesión neutra. Abreviaciones de CdI: Temporal (HN17) Fronto-Parietal derecha (HN14).

#### 4.1.3.2 Sesión emocional

Durante la sesión emocional fueron identificadas cinco componentes de interés. Estas fueron etiquetadas de la siguiente forma: Temporal bilateral (HE17); Fronto-parietal derecha (HE14); fronto-temporal izquierda (HE11); Subcortical-fronto-temporal (HE06) y Occipito-cerebelar (HE02). Las áreas correspondientes a cada CdI se muestran en la tabla 4.5 y se resumen a continuación:

**HE17: TEMPORAL** (BA 21, 22, 41, 42). Donde se incluyen el giro temporal superior derecho e izquierdo, el giro precentral y postcentral, y la insula derecha (BA 13).

**HE14: FRONTO-PARIETAL DERECHA.** Se incluyen las siguientes áreas: giro frontal superior (BA 6, 8, 9), frontal inferior derecho superior (BA 9, 44, 45, 46, 47) y lóbulo temporal parietal inferior y superior (BA 7, 40).

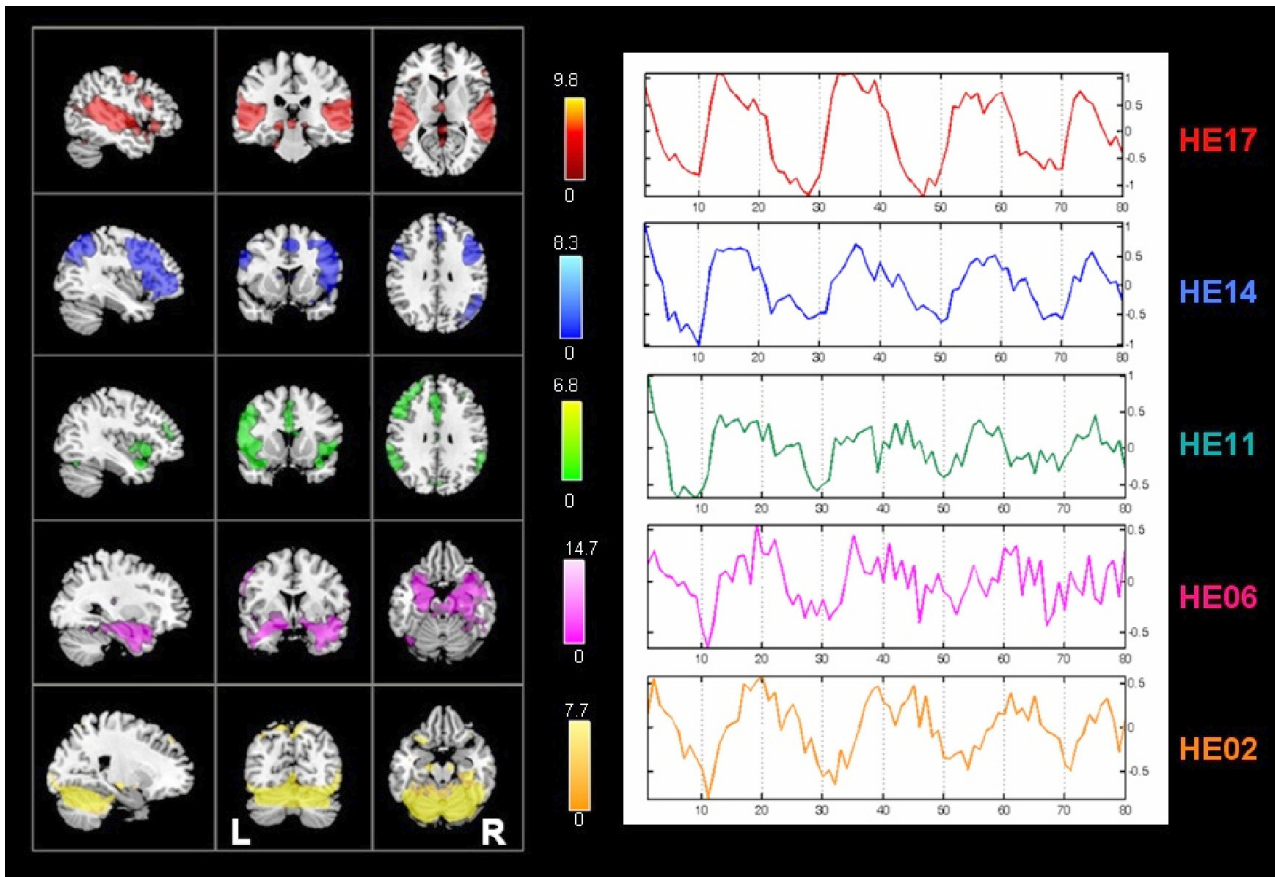
**HE11: SUCORTICO-FRONTO-TEMPORAL.** Incluye activaciones en el giro temporal superior bilateral (22, 38) y en el giro frontal inferior (BA 47) izquierdo y formación parahipocámpica (amígdala) izquierda.

**HE06: SUBCORTICAL (Complejo parahipocampo-amígdalar).** Esta CdI incluye la activación de las áreas parahipocámpicas y la amígdala de forma bilateral, el giro temporal superior y el área orbitofrontal inferior bilateral (BA 47).

**HE02: CEREBELO-OCCIPITAL** Incluye activaciones en el fusiforme, culmen y vermis. Más activación de otras áreas: IFG bilateral y SFG bilateral.

**Tabla 4. 5 :** Relación de componentes de interés identificadas en los pacientes con alucinaciones auditivas cuando escuchan las palabras emocionales. Coordenadas del pico máximo de activación (peso del vóxel ICA) y volumen según el sistema del atlas de Talairach atlas, ( $z \geq 2.0$ ).

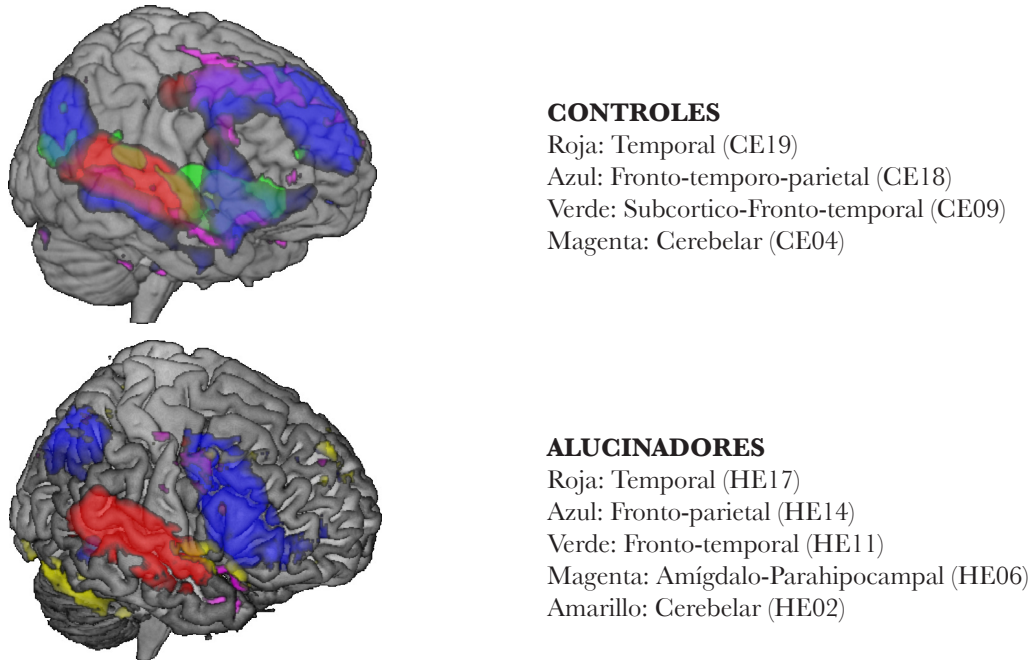
<i>CdI's</i>	<i>Area</i>	<i>Brodman Area</i>	<i>I/D vol(cc)</i>	<i>I random effects: Max Value (x, y, z)</i>	<i>D random effects: Max Value (x, y, z)</i>
<b>HE17</b>	<b>TEMPORAL</b>				
	Superior Temporal Gyrus	13, 21, 22, 41, 42	10.4/11.8	3.9 (-63, -13, 4)	5.0 (59, -17, 8)
	Middle Temporal Gyrus	21, 22	2.9/2.2	3.1 (-65, -14, -3)	2.8 (59, -14, -3)
	Transverse Temporal Gyrus	41, 42	1.2/1.0	3.0 (-65, -17, 10)	4.6 (59, -19, 12)
	Postcentral Gyrus	40, 43	0.7/0.5	2.3 (-65, -19, 14)	3.2 (61, -23, 16)
	Insula	13, 41	0.0/0.6		2.4 (50, -26, 14)
	Precentral Gyrus	6, 43	0.0/0.4		2.6 (53, -7, 6)
	Inferior Parietal Lobule	40	0.0/0.3		2.0 (59, -42, 22)
<b>HE14</b>	<b>FRONTO-PARIETAL</b>				
	Inferior Frontal Gyrus	9, 44, 45, 46, 47	0.0/5.2		3.0 (51, 13, 27)
	Middle Frontal Gyrus	6, 8, 9, 46	0.0/4.7		3.3 (51, 17, 27)
	Superior Parietal Lobule	7	0.0/1.7		2.6 (34, -61, 53)
	Precuneus	7, 19	0.0/0.3		2.4 (28, -69, 50)
	Inferior Parietal Lobule	7, 40	0.0/1.2		2.0 (40, -64, 47)
	Precentral Gyrus	6, 9, 44	0.0/0.5		2.0 (46, 4, 37)
	Sub-Gyral	*	0.0/0.7		2.0 (44, 28, 17)
<b>HE11</b>	<b>SUBCÓRTICO-FRONTO-TEMP.</b>				
	Superior Temporal Gyrus	22, 38	0.7/0.2	2.4 (-30, 9, -19)	2.0 (34, 7, -19)
	Inferior Frontal Gyrus	47	1.3/0.0	2.3 (-50, 17, -6)	
	Parahippocampal Gyrus	34:Amigdala	0.1/0.0	2.0 (-14, -3, -15)	
<b>HE06</b>	<b>SUBCÓRTICAL (COMPLEJO PARAHIPOCAMPO-AMIGDALAR)</b>				
	Parahippocampal Gyrus	28, 34:Amigdala, 35	2.0/2.7	4.5 (-14, -5, -15)	4.4 (14, -3, -15)
	Superior Temporal Gyrus	38	1.6/1.5	4.6 (-32, 9, -19)	5.6 (32, 5, -17)
	Inferior Frontal Gyrus	47	0.3/0.4	3.4 (-32, 9, -16)	4.8 (32, 9, -17)
	Extra-Nuclear	*	0.6/0.5	4.1 (-12, -1, -10)	2.6 (14, 1, -10)
	Uncus	20, 28	0.3/0.4	3.5 (-28, 9, -19)	4.1 (30, 5, -20)
	Sub-Gyral	*	0.0/0.5		3.6 (30, 5, -14)
	AMIGDALA	34	0.1/0.3	2.0 (-20, 3, -14)	2.6 (26, 3, -14)
<b>HE02</b>	<b>CEREBELO-OCCIPITAL</b>				
	Fusiform Gyrus	18, 19, 37	2.5/1.5	3.5 (-48, -61, -15)	2.6 (18, -90, -11)
	*	19	0.3/0.1	2.4 (-55, 15, -2)	2.2 (53, 12, -2)
	Declive	*	4.5/1.0	2.7 (-46, -61, -19)	2.1 (48, -61, -19)
	Precuneus	7	0.4/0.0	2.3 (-2, -51, 60)	
	Inferior Frontal Gyrus	47	0.2/0.2	2.2 (-53, 15, -6)	2.0 (51, 15, -4)
	Superior Temporal Gyrus	22	0.2/0.3	2.2 (-57, 11, -4)	2.0 (50, 17, -8)
	Inferior Occipital Gyrus	17, 18	0.3/0.2	2.0 (-38, -82, -9)	2.1 (18, -90, -7)
	Sub-Gyral	*	0.1/0.0	2.1 (-44, -65, -10)	
	Culmen	*	0.4/0.0	2.0 (0, -45, 1)	
	Middle Occipital Gyrus	18	0.4/0.0	2.0 (-48, -67, -10)	
	Lingual Gyrus	18	0.6/1.0	2.0 (-18, -82, -11)	2.0 (14, -86, -11)



**Figura 4. 4:** Grupo de pacientes psicóticos con alucinaciones auditivas persistentes. Se muestran las CdI identificadas durante la sesión con contenido emocional. Abreviaciones: Temporal (HE17), Fronto-Parietal (HE14), Subcortico-Fronto-Temporal, (HE11) Subcortical (Complejo parahipocampo-Amigdalas), (HE06) Cerebelo-Occipital (HE02).

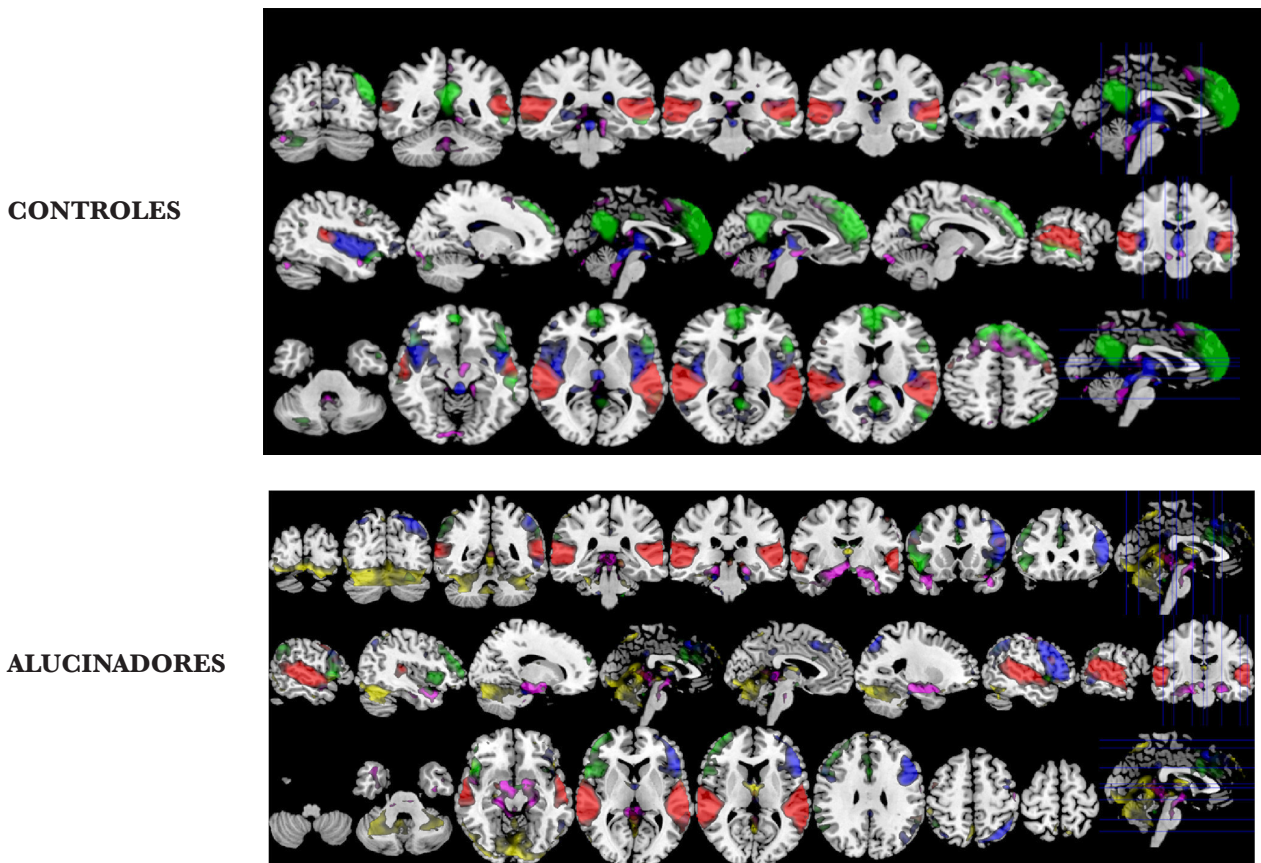
#### 4.1.4 Vista renderizada e intersecciones de las componentes de Interés

A continuación se muestran las intersecciones entre las distintas CdI identificadas para cada grupo y las imágenes tridimensionales donde se observa la conectividad entre las diferentes áreas que se incluyen en cada componente.



**Figura 4. 5:** Representación tridimensional de las componentes de interés obtenidas para cada uno de los 2 grupos en la sesión de contenido emocional.

Intersecciones de las CdI



**Figura 4. 6:** Unión de las CdI de los dos grupos en la sesión de contenido emocional.

## 4.2 ESTUDIO DE LA DINÁMICA DE LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL MEDIANTE MEDIDAS DE SINCRONÍA NEURONAL DE LARGO ALCANCE POR MEDIO DE LAS SERIES TEMPORALES ICA. SESIÓN EMOCIONAL

### 4.2.1 Resultados basados en el coeficiente de correlación ( $R$ )

Las series temporales ICA pertenecientes a las componentes de interés identificadas durante la sesión emocional son representativas de los mapas espaciales promediados para cada grupo; la intensidad de la conectividad funcional viene definida como la correspondencia estadística de cada vóxel con la serie temporal de la red promediada y cada conjunto de mapas de componentes. Esta conectividad se representa convertida en z-scores (con un umbral  $z > 1.5$ ).

Para todo el capítulo de resultados se expresan las componentes a través de un código de colores que se va a mantener en todas las figuras. Para el grupo de controles se utilizó la siguiente correspondencia:

- (CE19) Temporal, color rojo.
- (CE18) Fronto-temporo-parietal, color verde.
- (CE09) Subcortical-fronto-temporal, color azul.
- (CE04) Cerebelo-occipital, color magenta.

Para el grupo de Alucinadores la equivalencia fue la siguiente:

- (HE17) Temporal, color rojo.
- (HE14) Fronto-parietal, color azul.
- (HE11) Fronto-temporal, color verde.
- (HE06) Limbic: parahippocampal-amygdalar, color rosa.
- (HE02) Occipito-cerebellar, color amarilla.

Se calculó la función de correlación  $R$  (Ecu. 3.1) entre cada par de componentes de Interés, tanto para el grupo de controles como el grupo de alucinadores. En las tablas 4.7 y 4.8 se muestran los datos de correlación funcional para las series temporales ICA promediadas. Se muestran los resultados obtenidos para todas las combinaciones posibles dentro del grupo (intragrupo).

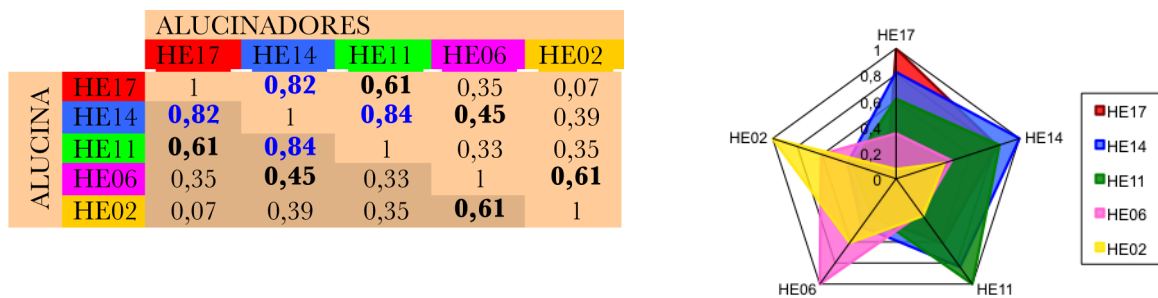
Se presentan a continuación las correlaciones correspondientes a las CdI dos a dos en una tabla seguida de su representación global en un gráfico de Kent Kiviat para caracterizar la sincronización de forma ilustrativa. Este tipo de gráfico consiste en un círculo que se subdivide en tantos sectores equiespaciados como componentes se desean comparar. La intersección entre el radio y el círculo representa una correlación de  $R=1$ . Un área mayor para una determinada componente de interés, indica una mayor correlación con las otras componentes y, como consecuencia, una mayor sincronización. La forma concreta de ese área indica cuales son las componentes con las que existe una mayor correlación. Cada componente tiene una autocorrelación  $R=1$ , con lo que el radio de valor  $R=1$  (el máximo posible) nos permite identificar la componente que estamos tomando como referencia, y así compararla con las demás.

En la figura 4.7, se muestran los resultados para el grupo de Controles de forma global, posteriormente se desglosaran componente a componente.



**Figura 4. 7:** Resultados de correlación R para el grupo de controles. A la izquierda se muestra la tabla con todos los valores de correlación. A la derecha se muestra el gráfico de Kiviati correspondiente. Abreviaturas: Temporal (CE19), Fronto-Temporo-Parietal (CE18), Subcortical-Fronto-Temporal (CE09), Cerebelo-occipital (CE04).

En la figura 4.8, se muestran los resultados para el grupo de Alucinadores.



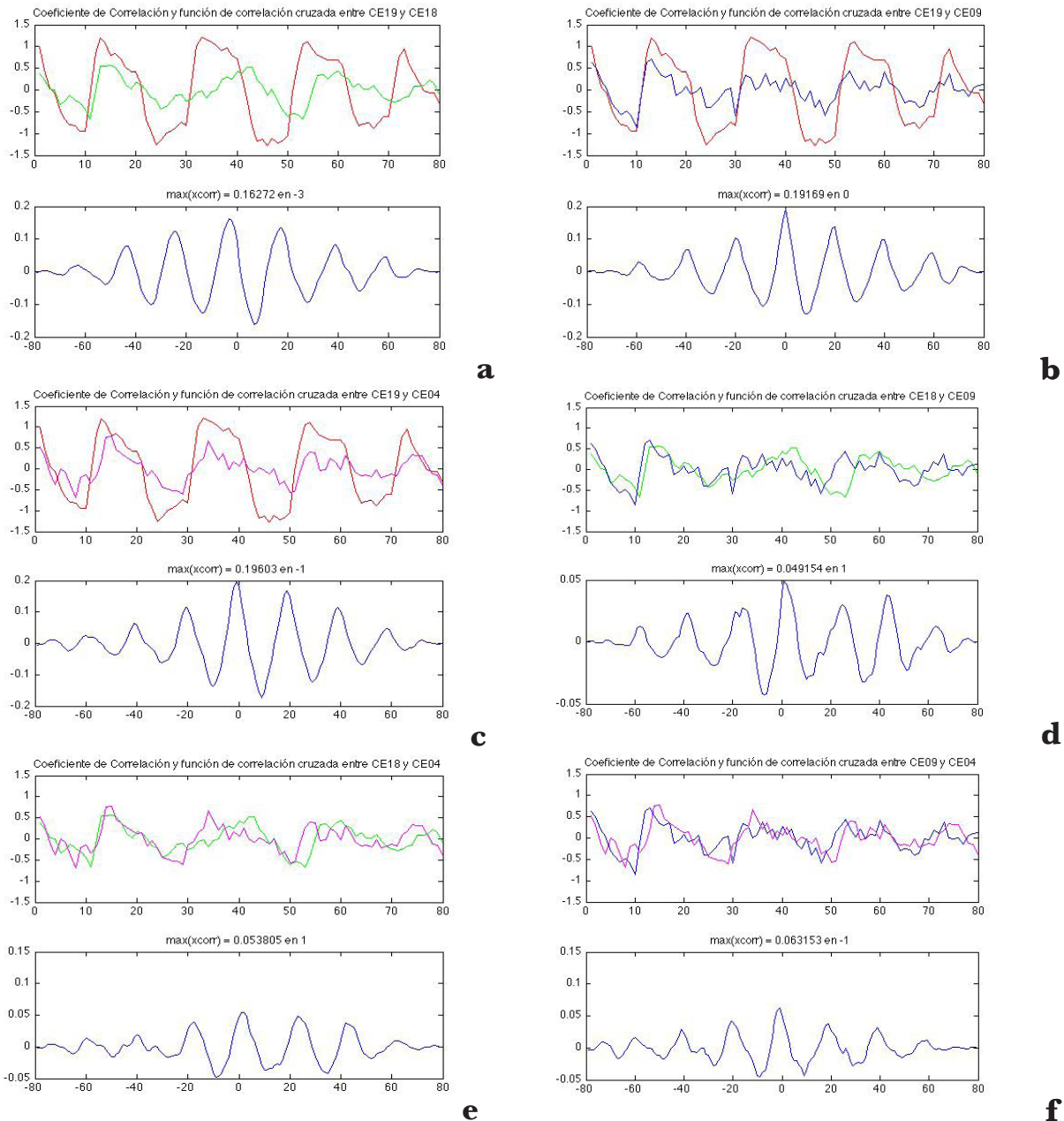
**Figura 4. 8:** Resultados de correlación R para el grupo de alucinadores. A la izquierda se muestra la tabla con todos los valores de correlación. A la derecha se muestra el gráfico de Kiviati correspondiente. Abreviaturas: Temporal (HE17), Fronto-parietal (HE14), Fronto-temporal (HE11), Subcortical-Fronto-Temporal (HE06), Occipito-cerebellar (HE02).

Se puede apreciar que la zona HE02 ofrece una muy baja correlación con la zona HE17 y su única correlación significativa con la HE06

### 4.2.2 Resultados basados en la función de correlación

Para realizar el estudio de la sincronización en las redes de largo alcance que se detectaron para este estudio, se realizó el análisis de las series temporales extraídas con ICA mediante dos funciones de comparación entre señales. Por un lado se midió la sincronización a través del coeficiente de correlación R y por otra parte, la función de correlación (Ecu. 3.2.).

- **Resultados conjuntos de R y función de correlación en controles. Sesión emocional**



**Figura 4.9:** Cálculo de la función de correlación para todas las comparaciones posibles entre las series temporales ICA del grupo de control en la sesión emocional. Para cada comparación se muestran en la gráfica superior las dos señales originales superpuestas y en la parte inferior la función de correlación. En el eje X de las señales originales se muestran los dinámicos (scans) y en el eje Y se muestra el porcentaje de cambio de señal. Las gráficas de la función de correlación muestran en el eje X todos los valores de desfase posible y en el eje Y su correspondiente valor de la función de correlación. En la parte superior de cada gráfica de función de correlación se indica el valor máximo de la función junto con su desfase correspondiente, medido en lags (dinámicos).

- Comparando **CE19** con **CE18** (figura 4.9a) se observa que el valor máximo de la función de correlación es 0.16272 y se obtiene para un desfase de -3 lags. El signo negativo indica que



- **CE19** va adelantada respecto a **CE18**.
- Comparando **CE19** con **CE09** (figura 4.9b) se observa que el valor máximo de la función de correlación es 0,19169. Dado que no se obtiene ningún desfase, esto implica sincronización entre ambas señales.
- Comparando **CE19** con **CE04** (figura 4.9c) se observa que el valor máximo de la función de correlación es 0,19603 y se obtiene para un desfase de -1 lags. El signo negativo indica que **CE19** va adelantada respecto a **CE04**.
- Comparando **CE18** con **CE09** (figura 4.9d) se observa que el valor máximo de la función de correlación es 0,049154 y se obtiene para un desfase positivo de 1 lag. El signo positivo indica que **CE18** va retardada respecto a **CE09**.
- Comparando **CE18** con **CE04** (figura 4.9e) se observa que el valor máximo de la función de correlación es 0,053805 y se obtiene para un desfase positivo de 1 lag. El signo positivo indica que **CE18** va retardada respecto a **CE04**.
- Comparando **CE09** con **CE04** (figura 4.9f) se observa que el valor máximo de la función de correlación es 0,063153 y se obtiene para un desfase de -1 lag. El signo negativo indica que **CE09** va adelantada respecto a **CE04**.

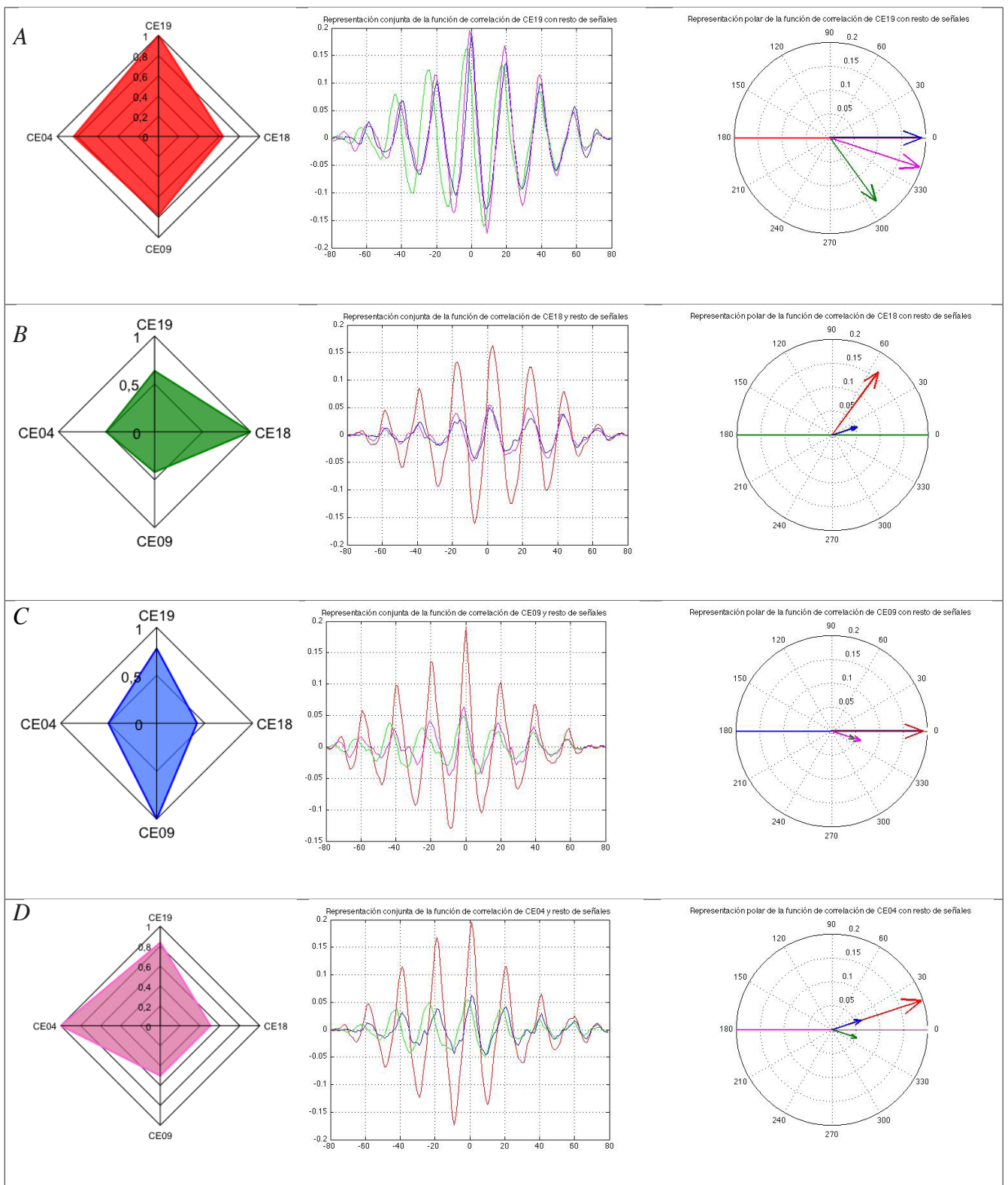
Estos resultados se resumen en la tabla 4.6.

Máx. lag	CE19	CE18	CE09	CE04
CE19	1	0,16	0	0,19
CE18		1	1	0,05
CE09			1	0,06
CE04				1

**Tabla 4. 6 :** Tabla resumen que recopila los valores máximos de la función de correlación (izquierda) y sus desfases asociados (derecha) en el grupo de controles.

• **Resultados obtenidos con la representación conjunta de R y la función de correlación en forma polar**

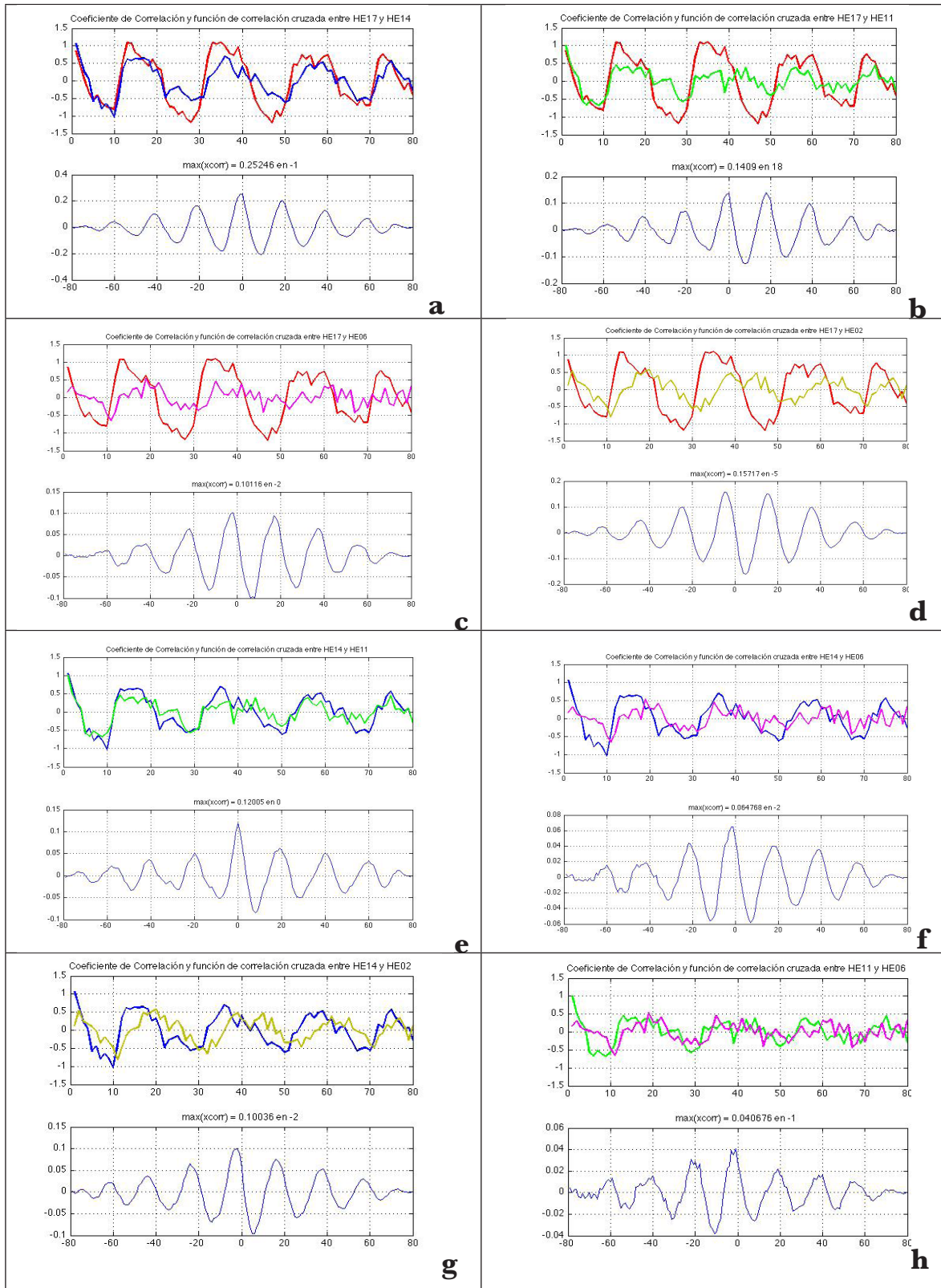
Para poder comparar todos los resultados de forma conjunta, éstos se muestran en la figura 4.10 . La primera gráfica de la figura muestra el Kiviat correspondiente a la **CE19** con respecto al resto de componentes de interés. La segunda gráfica muestra las tres funciones de correlación obtenidas al comparar la **CE19** con las otras tres componentes restantes. Por último, la tercera gráfica representa de manera esquemática los máximos y sus desfases asociados al calcular las tres funciones de correlación con respecto a la **CE19**. En esta tercera gráfica cada función de correlaciones se ha asociado a un vector (manteniéndose constante la coincidencia de colores para una mejor comparación). El módulo del vector representa el valor máximo de la función de correlación y el ángulo del vector respecto al semi-eje X positivo representa el desfase (lags) respecto a la señal tomada como referencia (en este caso **CE19**). Todo vector que se encuentra por encima del semi-eje X representa a una señal que está adelantada con respecto a la señal de referencia. Todo vector que se encuentra por debajo del semi-eje X representa a una señal que está atrasada con respecto a la señal de referencia. Un vector que se encuentre en el eje X representa que la señal está en fase con respecto a la señal de referencia. Este tipo de gráfica representa de una manera esquemática y sencilla el mismo tipo de información que se ofrece en la tabla 4.6.

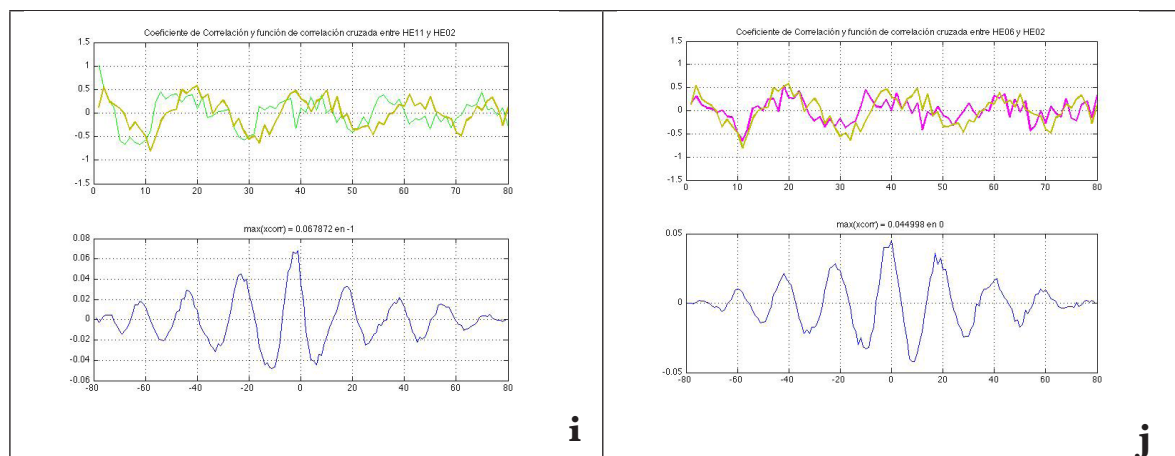


**Figura 4.10:** Tomando cada componente como referencia se muestra a la izquierda el grafico de kiviatt representativo de los coeficientes de correlación  $R$ , en el centro la función de correlación de todas las componentes con respecto a la referencia y a la derecha se muestra la representación vectorial (polar) de los máximos y desfases de las funciones de correlación correspondientes a la gráfica central. En la figura A se toma como referencia la componente CE19. En la B la referencia es la componente CE18, en la C la referencia es CE09 y por último en la D la referencia es la CE04.

- En el caso concreto de la *figura 4.10a*, podemos apreciar que si tomamos como referencia **CE19**, **CE09** aparece en fase mientras que tanto **CE04** y **CE18** se encuentran retrasadas con respecto a la referencia. En este caso la amplitud de los vectores denota que las tres correlaciones son de magnitud similar.
- En el caso concreto de la *figura 4.10b*, donde se toma como referencia la señal **CE18**, **CE19** está adelantada como cabría esperar tras observar los resultados de la *figura 4.10a*. **CE09** y **CE04**, se encuentran adelantadas con respecto a **CE18** pero con poco desfase. **CE04** queda oculta en la gráfica porque se encuentra en fase con **CE09**. Se puede observar por la amplitud de los vectores que la correlación con **CE19** es mucho mayor que con las otras dos señales.
- En el caso concreto de la *figura 4.10c*, se toma como referencia la señal **CE09**. Como cabría esperar, **CE19** está en fase tras observar los resultados de la *figura 4.10a*. **CE18** y **CE04**, se encuentran retrasadas con respecto a **CE09** pero con poco desfase. Nótese que **CE04** y **CE18** se encuentran casi superpuestas. Se puede observar por la amplitud de los vectores que la correlación con **CE19** es mucho mayor que con las otras dos señales.
- En el caso concreto de la *figura 4.10d*, se toma como referencia la señal **CE04**. Tanto la **CE19** como **CE09** están adelantadas con respecto a ella, mientras que **CE18** se encuentra retrasada con respecto al resto de componentes, pero con poco desfase. Se puede observar por la amplitud de los vectores que la correlación con **CE19** es mucho mayor que con las otras dos señales.

• **Resultados conjuntos de R y función de correlación en alucinadores. Sesión emocional**





**Figura 4.11:** Función de correlación para todas las comparaciones posibles entre las series temporales ICA del grupo de Alucinadores en la sesión emocional. Para cada comparación se muestran en la gráfica superior las dos señales originales superpuestas y en la parte inferior la función de correlación. En el eje X de las señales originales se muestran los dinámicos (scans) y en el eje Y muestra el porcentaje de cambio de señal. Las gráficas de la función de correlación muestran en el eje X todos los valores de desfase posible y en el eje Y su correspondiente valor de la función de correlación. En la parte superior de cada gráfica de función de correlación se indica el valor máximo de la función junto con su desfase correspondiente, medido en lags (dinámicos).

- Comparando **HE17** con **HE14** (figura 4.11a) se observa que el valor máximo de la función de correlación es 0,25246 y se obtiene para un desfase de -1 lags. El signo negativo indica que **HE17** va adelantada respecto a **HE14**.
- Comparando **HE17** con **HE11** (figura 4.11b) se observa que el valor máximo de la función de correlación es 0'1409 y se obtiene para un desfase de -2 lags (equivalente al valor 18 que aparece en la gráfica, ya que el periodo de la señal es 20). El signo negativo indica que **HE17** va adelantada respecto a **HE11**.
- Comparando **HE17** con **HE06** (figura 4.11c) se observa que el valor máximo de la función de correlación es 0,10116 y se obtiene para un desfase de -2 lags. El signo negativo indica que **HE17** va adelantada respecto a **HE06**.
- Comparando **HE17** con **HE02** (figura 4.11d) se observa que el valor máximo de la función de correlación es 0,15717 y se obtiene para un desfase de -5 lags. El signo negativo indica que **HE17** va adelantada respecto a **HE02**.
- Comparando **HE14** con **HE11** (figura 4.11e) se observa que el valor máximo de la función de correlación es 0,12005, no se obtiene ningún desfase esto implica sincronización entre ambas señales.
- Comparando **HE14** con **HE06** (figura 4.11f) se observa que el valor máximo de la función de correlación es 0,064768 y se obtiene para un desfase de -2 lags. El signo negativo indica que **HE14** va adelantada respecto a **HE06**.
- Comparando **HE14** con **HE02** (figura 4.11g) se observa que el valor máximo de la función de correlación es 0,10036 y se obtiene para un desfase de -2 lags. El signo negativo indica que **HE14** va adelantada respecto a **HE02**.
- Comparando **HE11** con **HE06** (figura 4.11h) se observa que el valor máximo de la función de correlación es 0,040676 y se obtiene para un desfase de -1 lags. El signo negativo indica que **HE11** va adelantada respecto a **HE06**.

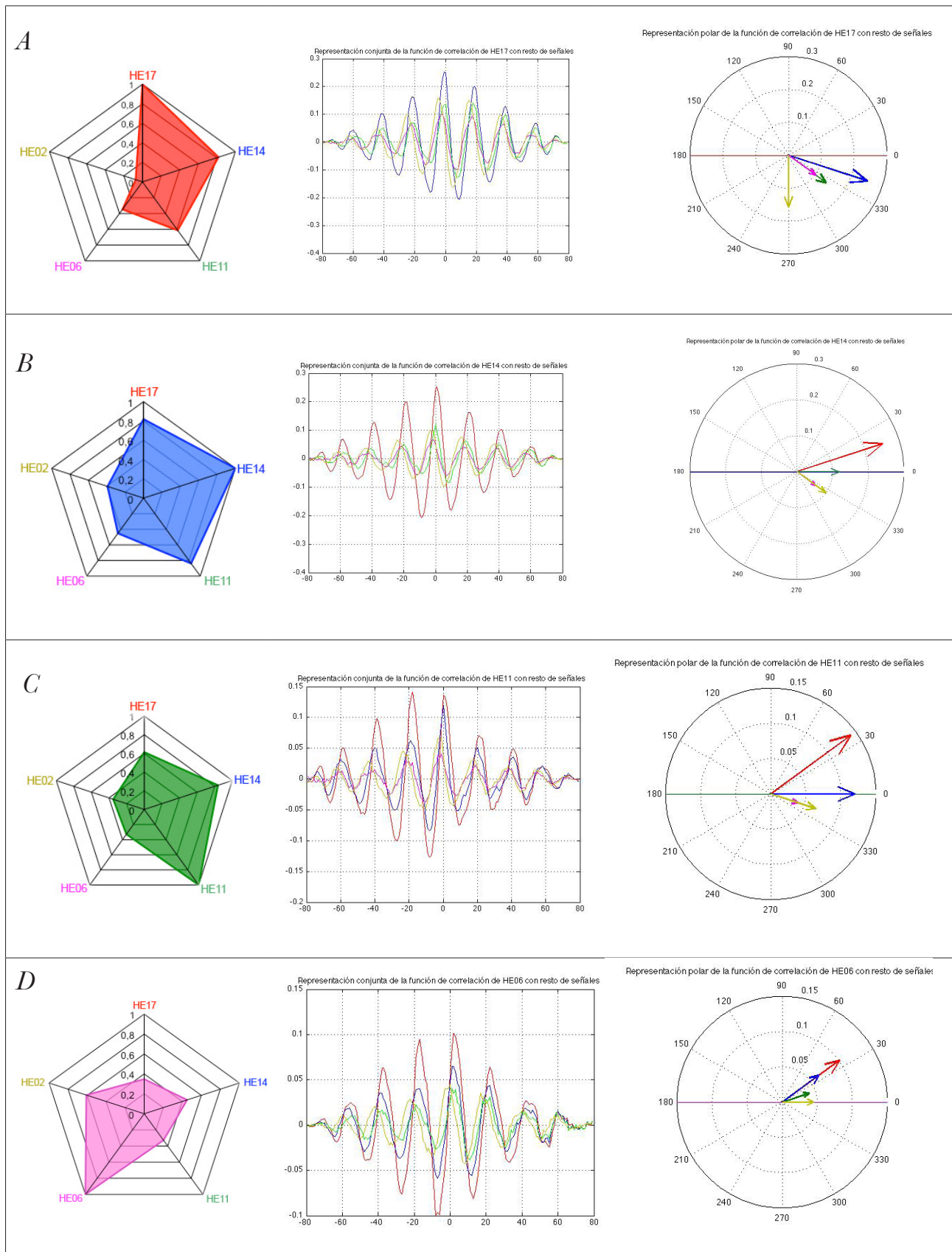
- Comparando HE11 con HE02 (figura 4.11i) se observa que el valor máximo de la función de correlación es 0,067872 y se obtiene para un desfase de -1 lags. El signo negativo indica que HE11 va adelantada respecto a HE02.
- Comparando HE06 con HE02 (figura 4.11j) se observa que el valor máximo de la función de correlación es 0,044998 y no se obtiene ningún desfase, lo cual implica sincronización entre ambas señales.

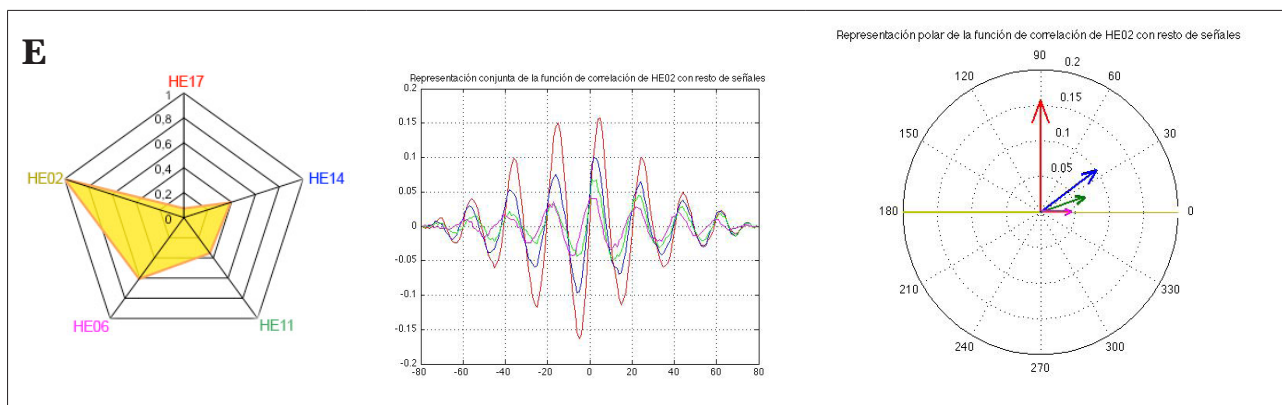
Estos resultados se resumen en la tabla 4.7.

Máx. lag	HE17	HE14	HE11	HE06	HE02					
HE17	1	0	0,25	-1	0,14	-2	0,10	-2	0,16	-5
HE14			1	00	0,12	0	0,06	-2	0,10	-2
HE11					1	00	0,04	-1	0,07	-1
HE06							1	00	0,45	0
HE02									1	00

**Tabla 4. 7 :** Tabla resumen que recopila los valores máximos de la función de correlación y sus desfases asociados en el grupo de alucinadores.

• **Resultados obtenidos con la representación conjunta de R y la función de correlación (en forma polar)**





**Figura 4.12:** Tomando cada componente como referencia, se muestra a la izquierda el gráfico de kiviatt representativo de los coeficientes de correlación  $R$ , en el centro la función de correlación de todas las componentes con respecto a la referencia y a la derecha se muestra la representación vectorial (polar) de los máximos y desfases de las funciones de correlación correspondientes a la gráfica central. En la figura A se toma como referencia la componente **HE17**. En la B la referencia es la componente **HE14**, en la C la referencia es **HE11**. En la D la referencia es **HE06** y por último en la E la referencia es **HE02**.

- En el caso concreto de la *figura 4.12a*, podemos apreciar que, si tomamos como referencia **HE17**, las componentes **HE14**, **HE11**, **HE06** y **HE02** se encuentran retrasadas con respecto a la referencia. En este caso, la amplitud de los vectores denota que **HE14** es superior con respecto al resto de componentes que son de magnitud similar. Cabe destacar que la componente **HE02** resulta ser la más retrasada.
- En el caso concreto de la *figura 4.12b*, se toma como referencia la señal **HE14**. Como cabría esperar, **HE17** se encuentra adelantada con respecto a ella, resultado que concuerda con los resultados de la *figura 4.10a*. Se observa que la componente **HE11** está en fase con ella, ya que se sitúa en el mismo eje de referencia, con lo que ambas señales se encuentran sincronizadas. Por último se observa que tanto la **HE06** como **HE02**, se encuentran retrasadas con respecto a **HE14**. A partir de la amplitud de los vectores se puede ver con claridad que la mayor correlación de **HE14** se obtiene con **HE17**, siendo el resto de correlaciones de magnitud claramente inferior.
- En el caso concreto de la *figura 4.12c*, se toma como referencia la señal **HE11**. **HE17** se encuentra adelantada como cabría esperar tras observar las gráficas anteriores. La **HE14** se encuentra sincronizada con la componente de referencia, de manera concordante con los resultados de la *figura 4.12b*. Tanto la componente **HE06**, como **HE02** se encuentran retrasadas con respecto a **HE11** (referencia), pero con poco desfase con respecto a la referencia. Se puede observar por la amplitud de los vectores que la correlación con **HE14** y **HE17** es superior al resto de correlaciones.
- En el caso concreto de la *figura 4.12d*, se toma como referencia la señal **HE06**. Tanto **HE17** como **HE14** y **HE11** se encuentran adelantadas con respecto a ella. **HE02** se encuentra en fase con respecto a la referencia, como se observa en la figura. Se puede apreciar que la mayor correlación aparece en este caso con **HE17**.
- En el caso concreto de la *figura 4.12e*, se toma como referencia la señal **HE02**. Tanto **HE17** como **HE14** y **HE11** se encuentran adelantadas con respecto a ella. Se puede observar, como cabe esperar, que la **HE06** se encuentra en fase con respecto a la referencia. En este caso la mayor correlación aparece con **HE17**.



- De forma general se pueden agrupar las componentes en dos subgrupos en función de las medidas de sincronización en el grupo de esquizofrénicos con alucinaciones auditivas. El primer subgrupo estaría compuesto por las componentes HE17, HE14 y HE11 y un segundo subgrupo formado por HE06 y HE02, que se encuentran retrasadas con respecto a las anteriores y que están sincronizadas entre sí.

### 4.3 CONECTIVIDAD EFECTIVA. ANALISIS CAUSAL DE LOS DATOS

Para el análisis de la causalidad de los datos se utilizó la herramienta GCCA (Seth, 2009). Cabe señalar que la identificación de la conectividad funcional dirigida no es equivalente a identificar físicamente interacciones causales en los sistemas que se estudian. Aunque los dos están íntimamente relacionados con las descripciones (Seth y Edelman, 2007; Cadotte et al., 2008), físicamente, estructura, función y causalidad sólo pueden ser identificados inequívocamente por una perturbación del sistema y una posterior observación de las consecuencias (Pearl, 1999).

La **conectividad funcional dirigida** en general y el **análisis de la causalidad** en particular, en nuestro caso Granger, se entienden mejor como una relación estadística entre las variables observadas que refleja, pero no tiene por qué ser idéntica, los mecanismos físicos subyacentes. Es de interés identificar la estructura causal dentro de un conjunto de datos, sobre todo en la fase exploratoria del análisis.

Previamente a la presentación de los datos, se recuerda cuáles son los conceptos de conectividad efectiva necesarios para interpretar los resultados del análisis aplicado a los datos en los dos grupos de participantes.

- **Flujo causal (causal flow)**

Dentro de una red causal determinada, se define el flujo causal de un nodo “i” como la diferencia (ponderada o no) entre sus flujos de entrada y flujos de salida. Un nodo con un flujo causal muy positivo ejerce una **influencia causal** muy fuerte sobre un sistema dinámico en su conjunto, a este flujo se le denomina “**fuentes causal**” (aferente). Por el contrario, un nodo con un flujo causal muy negativo se denominará “**sumidero causal**” (eferente).

- **Densidad causal (causal density)**

La densidad causal de un sistema dinámico  $X$  proporciona una medida global de interactividad causal (Seth, 2005). Esta medida de densidad causal se define como un grafo causal para todos los pares de elementos del sistema. A aquellas interacciones estadísticamente no significativas se les asigna valor cero. Su cálculo viene dado por la siguiente expresión:

$$cd(X) = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i \neq j} F_{X_i \rightarrow X_j | X_{[ij]}} \quad (4.1)$$

En donde  $X_{[ij]}$  es el subsistema de  $X$  omitiendo las variables  $X_i$  y  $X_j$ . Se puede calcular entre 0 y 1 en base a la densidad causal en la que a todas las interacciones estadísticamente significativas se les asigna un 1. La medida de **densidad causal proporciona una medida de la complejidad dinámica dado que refleja la complejidad de la coexistencia de integración y segregación de los dinámicos** (Sporns, Honey, Ko, Scincos y Neurophysiolgy, 2007). Un valor alto de densidad causal indica qué elementos del sistema están coordinados globalmente en sus actividades (es útil porque ayuda a predecir la influencia de un nodo del grafo sobre otro) y al mismo tiempo son dinámicamente distintos, por lo que diferentes elementos contribuyen de forma distinta a esas predicciones.

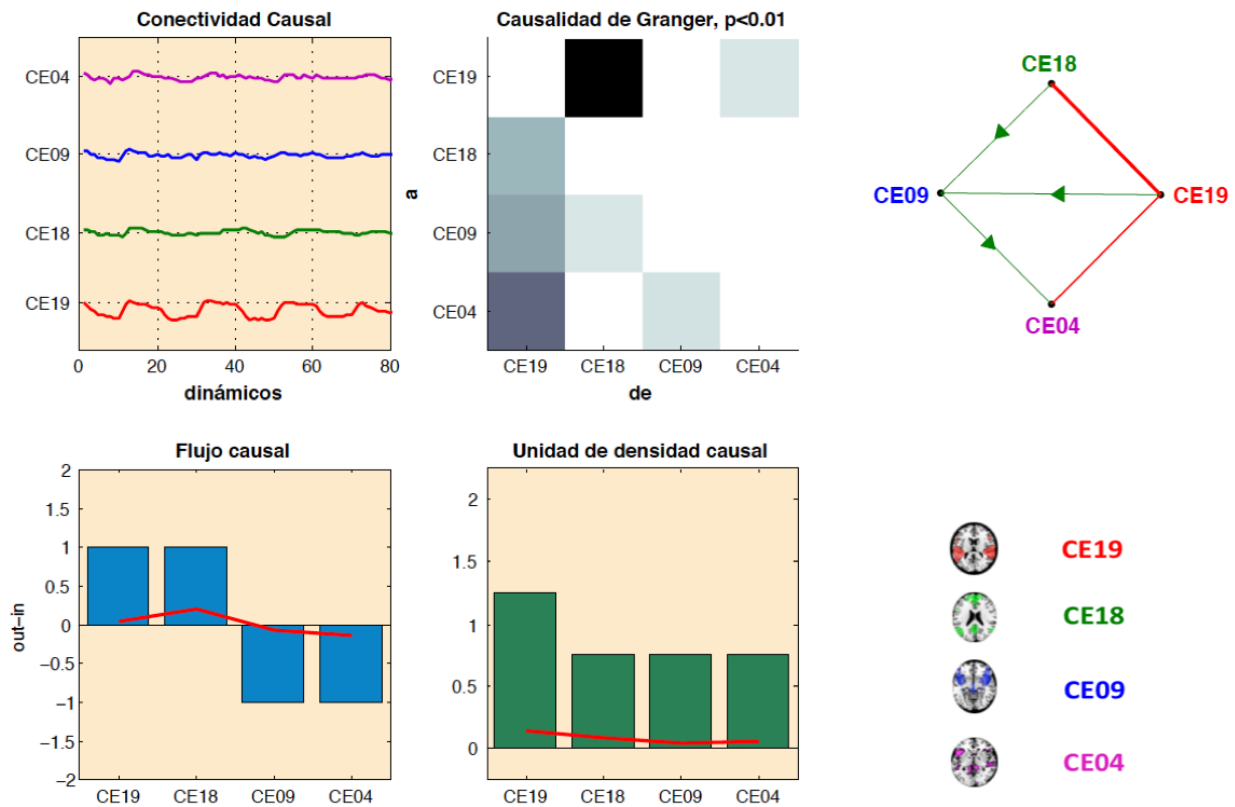
- **Densidad causal unitaria (unit causal density)**

La unidad de densidad causal ( $cd_n(i)$ ) de un nodo "i" es un valor relacionado con la interacción causal de ese nodo i y normalizada por el número de nodos. Un sistema con n-nodos tiene n-elementos con n  $cd_n$  valores, se trata de una versión no ponderada y se calcula asignando todas las iteraciones significativas a 1. A los nodos con un valor alto de  $cd_n$  se les denomina **nodos concentradores causales** del sistema X.

#### 4.3.1 Resultados grupo de controles

Para aplicar el análisis de Granger se llevaron a cabo los siguientes pasos:

- En primer lugar se estableció el orden del modelo  $p = 1$ , siguiendo el criterio BIC (Bayesian Information Criterion), Ecu. 3.8 (Schwartz, 1978). El criterio BIC es el más utilizado en las aplicaciones a sistemas neuronales.
- Se comprobó que en este caso no existía estacionariedad en la matriz de covarianza de los datos, (esto se debía a que la función de autocorrelación decae lentamente).
- Se corroboró la validez del modelo mediante el test de consistencia (Ding et al,2000, Seth, 2009), que garantiza la explicación del modelo con un valor de 84,29%, siendo superior al 80% mínimo necesario para considerar válido el modelo.
- Se comprobó la suma del error cuadrático de la regresión, ofreciendo un valor de 0,71, valor superior al 0,3 que es el valor mínimo necesario para considerar el ajuste adecuado.
- Finalmente se comprobó la significancia del modelo a un  $p < 0,01$ , dando un  $p = 0,00083$ .



**Figura 4.13:** Resultados obtenidos mediante la herramienta para el análisis de la causalidad de Granger en el grupo de controles. La figura superior izquierda muestra las series temporales ICA sin procesar. La figura superior central representa la matriz de G-causalidad entre las series temporales ICA. La figura inferior izquierda muestra el flujo causal y la figura inferior central representa la densidad causal unitaria. La figura superior derecha muestra el grafo representativo de la red de causalidad con  $p < 0.01$ . Los vértices representan las componentes y las aristas la causalidad entre ellas. El color rojo en las aristas indica bidireccionalidad, el verde direccionalidad. Abreviaturas: Temporal (CE19), Fronto-Temporo-Parietal (CE18), Subcortical-Fronto-Temporal (CE09), Cerebelo-occipital (CE04).

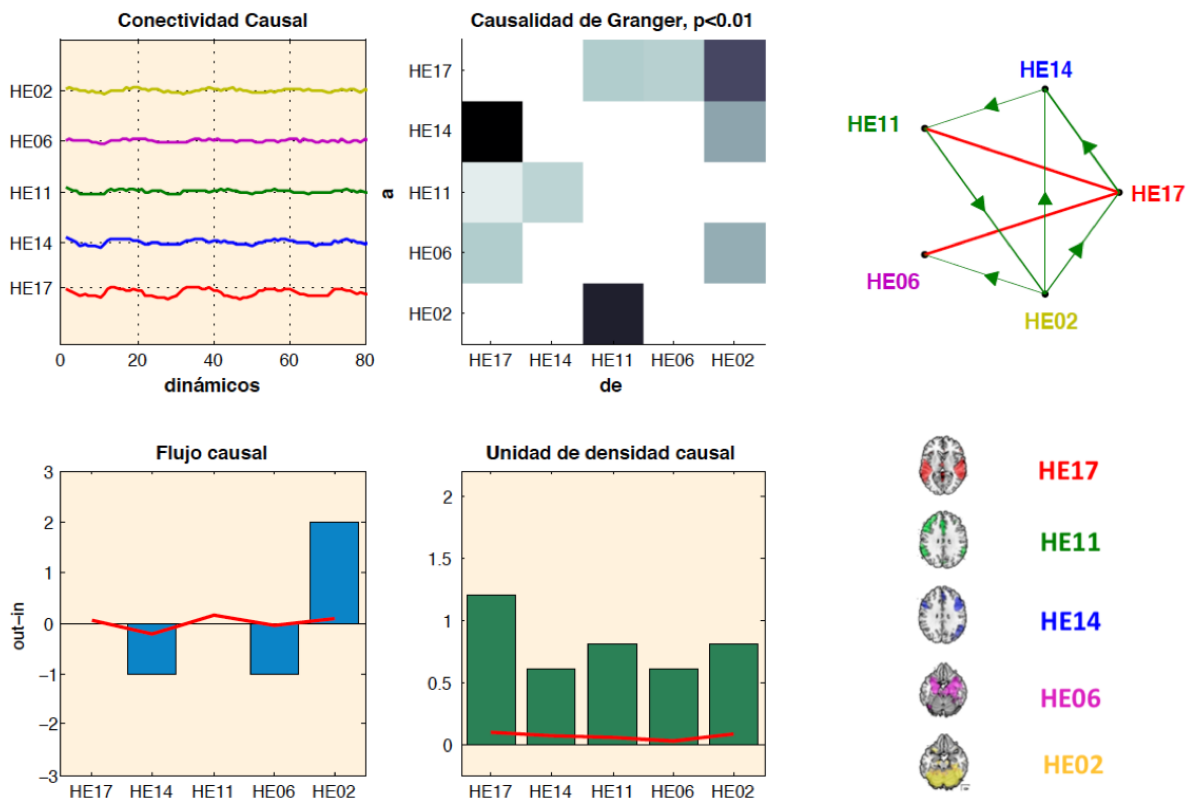
Antes de describir las relaciones causales en los controles comentar que el color rojo de las aristas del grafo causal implica bidireccionalidad (alta interacción) y el verde direccionalidad. Como se puede observar en la figura 4.13, la relación de causalidad con una mayor probabilidad transcurre de la componente CE18 a CE19, y la segunda mayor probabilidad es desde CE19 a CE04. Se puede observar que CE19 es la componente que ofrece una mayor probabilidad causal sobre el resto de componentes del sistema.

Observando la gráfica correspondiente al flujo causal, vemos que las componentes CE19 y CE18 son “**fuentes causales**” mientras que CE09 y CE04 son “**sumideros causales**”. Por otro lado el estudio de la densidad causal unitaria pone de relieve que todos los nodos están altamente integrados en el sistema, siendo CE19 el principal **concentrador causal**. Observando tanto el grafo como la matriz de causalidad, cabe resaltar la fuerte sincronía entre CE19 y CE18, que puede ser debida a un proceso de realimentación entre las áreas asociadas a estas componentes.

### 4.3.2 Resultados grupo de alucinadores

Para aplicar el análisis de Granger se llevaron a cabo los siguientes pasos:

- En primer lugar se estableció el orden del modelo  $p = 1$ , siguiendo el criterio BIC (Bayesian Information Criterion), Ecu. 3.8. El criterio BIC es el más utilizado en las aplicaciones a sistemas neuronales.
- Se comprobó que en este caso no existía estacionaridad en la matriz de covarianza de los datos, (esto se debía a que la función de autocorrelación decae lentamente).
- Se corroboró la validez del modelo mediante el test de consistencia, que garantizaba la explicación del modelo con un valor de 82,73%, siendo superior al 80% mínimo necesario para considerar válido el modelo.
- Se comprobó la suma del error cuadrático de la regresión, ofreciendo un valor de 0,68, valor superior al 0,3 que es el valor mínimo necesario para considerar el ajuste adecuado.
- Finalmente se comprobó la significancia del modelo con un  $p < 0,01$ , dando un  $p = 0,0005$ .



**Figura 4.14:** Resultados obtenidos mediante la herramienta para el análisis de la causalidad de Granger en el grupo de esquizofrénicos con alucinaciones auditivas. La figura superior izquierda muestra las series temporales ICA sin procesar. La figura superior central representa la matriz de G-causalidad entre las series temporales ICA. La figura inferior izquierda muestra el flujo causal y la figura inferior central representa la densidad causal unitaria. La figura superior derecha, muestra el grafo representativo de la red de causalidad con  $p < 0.01$ . Los vértices representan las componentes y las aristas la causalidad entre ellas. El color rojo en las aristas indica bidireccionalidad, el verde direccionalidad. Abreviaciones: Temporal (HE17) Fronto-Parietal (HE14) Subcortico-Fronto-Temporal (HE11) Subcortical (Complejo parahipocampo-Amigdalal) (HE06) Cerebelo-Occipital (HE02).

En la figura 4.14 puede observarse que en el grupo de los alucinadores las relaciones de causalidad con una mayor probabilidad son de HE17 a HE14, de HE11 a HE02 y de HE02 a HE17. Observando el flujo causal podemos apreciar que HE02 es una gran **fuente causal**, siendo HE14 y HE06 sendos **sumideros causales**. Si se analiza la densidad causal unitaria se puede apreciar que todas las componentes ofrecen un alto grado de sincronía, siendo HE17 el principal **concentrador causal**. A diferencia del grafo de controles, el grafo de alucinadores muestra gran cantidad de interacciones entre la gran mayoría de componentes.



## V - DISCUSIÓN





## 5.1 INTRODUCCION GENERAL

Durante los últimos años se han realizado importantes avances en la comprensión de la estructura anatómica y funcional del sistema nervioso central, desarrollándose métodos experimentales y analíticos para la caracterización de la conectividad neural. Entre ellos cabe destacar las técnicas de RM para el estudio estructural, funcional o efectivo de la conectividad, que precisan de una validación concurrente con técnicas anatómicas y neurofisiológicas. La distinción entre la conectividad funcional y efectiva es una herramienta conceptual importante para seleccionar los métodos adecuados en la caracterización tanto de la segregación como de la integración funcional.

En el momento actual, la red de conexiones que une los elementos neuronales del cerebro humano es todavía en gran parte desconocida. Uno de los grandes retos de las neurociencias es conocer la matriz de conexiones del cerebro humano, como se pretende en el proyecto “**Conectoma**”. Su gran relevancia radicará en el establecimiento de un patrón detallado de las relaciones neurales, de tal forma que la influencia que las enfermedades tienen sobre esta red de comunicación pueda analizarse con exactitud y reproducibilidad. Los rápidos avances de los últimos años en este campo nos permiten ser prudentemente optimistas y pensar que podremos superar, en un futuro no muy lejano, este gran reto.

La metodología presentada en esta tesis, como ya se ha explicado con anterioridad, engloba la propuesta para realizar un estudio detallado de la conectividad en pacientes esquizofrénicos, aunque sin perder de vista que al referirse a un marco metodológico, éste no solo se circunscribe a una determinada esfera patológica, sino que es aplicable a cualquier ámbito del conjunto de patologías asociadas a un contexto fundamentado en la problemática conexional.

El punto de partida de esta tesis, es el análisis de los datos dentro de un contexto puramente **exploratorio**. Esto implica que las imágenes se manejan sin premisas y son los propios datos y sus propiedades intrínsecas los que dirigen los resultados sin estar condicionados por las hipótesis previas. Este contexto se desarrolla a través de la utilización del Análisis de Componentes Independientes (ICA).

Una vez caracterizados los grupos, se realiza un estudio cualitativo de aquellas componentes de interés que a través de inferencia estadística posterior al análisis ICA (componentes relacionadas con la tarea), aportan las regiones cerebrales de coherencia, tanto temporal como espacial. De esta forma, se obtienen aquellas redes de largo alcance que definen la **conectividad funcional** intrínseca del grupo.

Posteriormente, es el estudio exhaustivo de la dinámica temporal asociada a estas redes el que va a ayudar a la cuantificación de la dinámica temporal, formalizando la observación de las series temporales ICA.

El estudio de la sincronización de estas señales (**conectividad funcional dirigida**) y, por otro lado, el estudio de la influencia directa (causalidad) de una región del cerebro en la actividad fisiológica que se registra en otras regiones del mismo (**conectividad efectiva**), son las claves para llegar a un estudio detallado de la información proporcionada por estas técnicas para que, de una forma conjunta, los médicos, psicólogos e ingenieros, puedan establecer conclusiones sobre los resultados globales obtenidos con respecto a la patología estudiada.

Por último, comentar brevemente que el marco metodológico descrito en esta tesis tiene algunas limitaciones que más adelante se comentarán. Para que pueda mostrar su utilidad en el diagnóstico y en la práctica clínica se necesita que la predicción radiológica de la presencia de anomalías se

realice individualmente. El objetivo es conseguir una metodología que aporte a los estudios sobre conectividad cerebral la misma fiabilidad y especificidad que tiene la imagen médica en el diagnóstico radiológico de un infarto cerebral o de una esclerosis múltiple.

## 5.2 ICA ESPACIAL. CONECTIVIDAD FUNCIONAL Y REDES

En esta tesis se han identificado y analizado las redes de conectividad funcional neural implicadas en la detección de un estímulo verbal auditivo. Para ello se ha aplicado tanto un estímulo neutro como un estímulo con contenido emocional. Utilizando ICA, se ha validado que esta metodología de análisis exploratoria multivariante permite comprobar que los pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas muestran diferencias frente a controles en las redes funcionales neuronales responsables del procesamiento emocional, siendo ésta la confirmación de la hipótesis principal de esta tesis.

En la literatura están presentes un gran número de estudios sobre imagen funcional que describen patrones de coherencia específicos utilizando la técnica de vóxel semilla (Seed Correlation Analysis, SCA) (Biswal y cols., 1995, 1997; Cordes y cols., 2000; Fox y cols., 2005; Greicius y cols., 2003; Hampson y cols., 2002; Lowe y cols., 1998). Los métodos de análisis utilizados en estos estudios proporcionan una base sólida para impulsar los estudios basados en hipótesis, lo que permite la exploración de diferentes patrones funcionales. Sin embargo, en esta tesis se definen las redes cerebrales de largo alcance por medio de métodos exploratorios, que a diferencia del caso anterior parte de un enfoque dirigido por los datos. ICA es un método capaz de separar patrones espacio-temporales independientes de la actividad neural sincronizada dentro del conjunto de datos de RMf y sin conocimiento previo acerca de la forma de sus cursos temporales ni del área implicada (McKeown y cols., 1998; Bartels y Zeki 2005).

Numerosos autores han demostrado que los voxeles que pertenecen a una determinada red detectada por la técnica ICA correlacionados con la señal BOLD ofrecen una gran correlación espacial entre sí. Por eso ICA es una metodología especialmente adecuada para los estudios de conectividad funcional (Beckmann y cols., 2005; Chen y cols., 2008; Damoiseaux y cols., 2006; De Luca y cols., 2006; Greicius y cols., 2004; Jafri y cols., 2008; Mantini y cols., 2007; Stevens y cols., 2009).

Esta tesis ha llevado a los siguientes hallazgos:

1) Esta metodología ha permitido identificar las redes de conectividad funcional relacionadas con el paradigma auditivo (tanto estímulo neutro como estímulo emocional) en los dos grupos de estudio. Para ello se ha realizado un análisis de regresión entre las componentes detectadas y el estímulo aplicado (Escartí-delaIglesia y cols., 2010). A su vez se identificaron redes de conectividad funcional relacionadas con la red de estado por defecto en ambos grupos, pero estas no fueron objeto de este estudio.

2) Se detectaron diferencias entre las redes de conectividad funcional del grupo control y del grupo de pacientes esquizofrénicos alucinadores en las redes funcionales identificadas durante el procesamiento del estímulo emocional. Estas diferencias se observaron principalmente en las componentes subcorticales (CdI, HE06), fronto-parieto-temporales (CdI, HE14) y occipito-cerebelar (CdI, HE02), ver figuras 4.5 y 4.6. Este resultado concuerdan dentro de las alteraciones de la esquizofrenia que se han identificado de la conectividad de estas regiones (Andreasen, 1999; Escartí-delaIglesia y cols., 2010). Concretamente, se observó una hiperactivación asociada al paradigma emocional en las áreas amígdalo-parahipocampales de las componentes subcorticales en el grupo de los pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas que no se observó en los sujetos controles.

3) Los resultados obtenidos avalan la hipótesis inicial, mostrando que las redes funcionales implicadas en el procesamiento del estímulo auditivo son diferentes entre el grupo de pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas y el grupo control, principalmente en las áreas límbicas (amígdalo-parahipocampales) y occípito-cerebelar. Estos resultados sugieren que los pacientes esquizofrénicos utilizan estrategias cognitivas diferentes para el procesamiento del estímulo auditivo, tanto si el estímulo es emocional como neutro.

En resumen, los resultados obtenidos sugieren que las redes de conectividad funcional identificadas para la detección del estímulo emocional son diferentes en el grupo de pacientes esquizofrénicos y grupo control, destacándose las diferencias en la activación de las redes fronto-subcorticales, sobre todo en la red parahipocampo-amígdalar y la red occípito-cerebelar, que se identifica en los pacientes con alucinaciones auditivas.

### **5.3 ICA TEMPORAL. SINCRONIZACIÓN**

El encéfalo es el órgano gracias al cual somos capaces de realizar tareas complicadas. En esta tesis se ha comprobado que las células nerviosas se organizan en distintas áreas funcionales pero cuando se trata de acciones más complejas se deben poner a trabajar neuronas implicadas en zonas diferentes. Se ha especulado que existen ciertos ‘ritmos’ cerebrales que actúan como señales portadoras que preparan al SNC en distintas acciones.

Este enfoque es particularmente valioso para la investigación de las redes cerebrales, por lo que resulta interesante para el estudio de la organización funcional, en este caso para los procesos inducidos por tareas (Bartels y Zeki 2005; McKiernan y cols., 2003). No hay que perder de vista que también es muy útil en aquellos procesos de sincronización y desincronización durante la captura de datos en “resting state”. Esta idea se corroboró en tres estudios (De Luca y cols., 2006; Fox y cols., 2005; Mantini y cols., 2007).

En esta tesis se han planteado dos técnicas para medir y cuantificar esta sincronización (coeficiente de correlación y función de correlación). Estas técnicas, aplicadas a las series temporales ICA, han identificado diferencias entre los grupos implicados. El análisis de la sincronización neural, mediante medidas de correlación ha identificado y caracterizado la conectividad funcional dirigida de las redes de largo alcance detectadas mediante ICA. De forma general, se percibe un mayor grado de sincronismo en el grupo control con respecto al grupo de esquizofrénicos con alucinaciones auditivas (figuras 4.10, 4.12).

Los resultados sugieren una mayor sincronización en el sistema cerebelo-occipital del grupo control con respecto al grupo de pacientes del estudio. Este hecho concuerda con la hipótesis de Andreasen (1999), que sugiere que un mal funcionamiento de la red córtico-talámico-cerebelar-cortical sería la responsable de una deficiencia en la sincronía cerebral que conduciría a una disimetría cognitiva. Este hecho concuerda con el menor desfase encontrado en todos los diagramas de fasores del grupo control (figura 4.10) en comparación con los mayores valores de desfase encontrados en los diagramas de fasores del grupo de pacientes esquizofrénicos (figura 4.12).

A través del estudio de las redes de largo alcance detectadas en ambos grupos se demuestra que el SNC es un sistema altamente distribuido y autoorganizado con una dinámica dependiente del contexto (estímulo auditivo) y el objetivo (procesamiento de la emoción). Los mecanismos para detectar los cambios dinámicos vienen reflejados por el encaminamiento por sincronización o ajuste de fase de la actividad oscilatoria. Es por ello que las redes de largo alcance detectadas requieren estar sincronizadas para que exista comunicación. Bajo este punto de vista se puede conjeturar que el

cerebelo es un área clave en la temporización y la sincronía (Schutter, 2005; Picard 2007). A su vez, una alta sincronización juega un papel especial en el ahorro de energía y posibilita la codificación dispersa (redes de largo alcance).

Cabe comentar también que la sincronización mejora la relevancia de la respuesta neural (mediante selección de respuesta por atención), con lo que su ausencia impide o dificulta la comunicación entre redes de largo alcance.

#### 5.4 CONECTIVIDAD EFECTIVA. CAUSALIDAD

En general, se puede afirmar que los análisis de causalidad mediante la técnica de Granger han proporcionado información sobre la dinámica y la direccionalidad de la señal BOLD de RMf en los circuitos corticales (Chen y cols., 2009; Gao y cols., 2008; Goebel y cols., 2003; Liao y cols., 2009; Londei y cols., 2007; Roebroek y cols., 2005; Seth 2005; Sridharan y cols., 2008; Uddin y cols., 2009; Upadhyay y cols., 2008; Wilke y cols., 2009; Zhou y cols., 2009). Este tipo de análisis tienen como limitación principal el tratamiento de series temporales bivariadas, con lo que no usa la estructura de covarianza para datos multivariantes. Sin embargo, en esta tesis se ha utilizado otra extensión importante de la definición original de causalidad de Granger aplicada al estudio multivariado. Utilizando tres o más series temporales simultáneas, la relación causal entre dos de las series puede ser directa, mediada por un tercero, o una combinación de ambos. Se trata de la aplicación de análisis de causalidad de Granger condicional (CGCA) que ya se ha comentado en el apartado de material y métodos (Geweke 1984; Chen y cols., 2006; Zhou y cols., 2009).

En esta tesis se ha estudiado la conectividad efectiva entre las componentes de interés seleccionadas por estar implicadas en el procesamiento emocional ante un estímulo auditivo aplicando CGCA. Este enfoque revela la influencia causal entre estas CdI y proporciona una comprensión mejor de la dinámica de las redes cerebrales detectadas.

Para expresar la dinámica de estas redes, se ha realizado un análisis de interacción de nodos basado en teoría de grafos.

Para obtener una mejor información sobre las relaciones temporales entre las CdI obtenidas mediante ICA, se calcularon las interacciones significativas mediante CGCA. Estos resultados se representan en forma de grafos compuestos por nodos y aristas dirigidas. Recordando algunos conceptos de las propiedades de los grafos se definen.

- Grados de salida de un nodo: Número de conexiones aferentes causales desde un nodo a otro nodo.
- Grados de entrada de un nodo: Número de conexiones eferentes causales desde un nodo a otro nodo.
- Grados de entrada-salida: Diferencia entre los grados de entrada y los grados de salida que se utiliza como medida de flujo causal asociado a un nodo. Este perfil de flujo causal identifica los nodos que se ven afectados por los demás. Un nodo con alto flujo positivo ejerce una influencia causal fuerte. Por el contrario, un nodo con flujo negativo se puede considerar en gran medida que se trata de un nodo afectado por los demás.

En resumen, se detectaron entre las CdI seleccionadas un gran número de interacciones causales. Las

interacciones fueron predominantemente unidireccionales, con alguna interacción bidireccional en los dos grupos. Más concretamente, en el grupo de los controles entre las Cdi [CE19 y CE18], [CE19 y CE04]. Por parte del grupo de esquizofrénicos entre las Cdi [HE17 y HE11] y [HE17 y HE06]. Curiosamente, en el grupo de esquizofrénicos se mostró predominio de interacciones eferentes en la componente HE02, componente occipito-cerebelar, cosa que no sucede en la componente análoga en el grupo de controles CE04, que es bidireccional y más aferente. Esto concuerda con el trabajo de Daskalakis y cols., (2005), en el que se plantea la hipótesis de que los pacientes con esquizofrenia muestran déficits en la inhibición cerebelar en comparación con los sujetos controles. Este hecho se corrobora en los resultados de la tesis al observar las diferencias entre el flujo causal aferente de la componente CE04 de la figura 4.13 en comparación con el flujo causal eferente de la componente HE02 en la figura 4.14.

Por último, destacar que se ha podido comprobar la hipótesis secundaria, demostrándose que las técnicas de ICA, combinada con análisis de series temporales aplicadas a imágenes de RMf, pone de manifiesto que los pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas presentan diferencias con respecto a los sujetos control en los circuitos asociados a los procesos emocionales, denotando además direccionalidad.

## 5.5 DISCUSIÓN DE LOS HALLAZGOS CLÍNICOS

### Activación cerebral ante el estímulo emocional

A continuación se comentan los resultados obtenidos en el estudio a partir de comparaciones con las cuatro redes funcionales obtenidas en el grupo de control que se presuponen como la respuesta normal ante la escucha pasiva del paradigma propuesto.

**1. Componente temporal:** Esta componente de interés es común en los dos grupos del estudio (CE19, HE17). Incluye las regiones del córtex temporal superior (BA 21, 22) y de la circunvolución temporal transversal (BA 41,42) de forma bilateral. También se encuentra activación en el córtex precentral y post-central. Estas áreas auditivas primarias y secundarias son las responsables del procesamiento auditivo, lingüístico y paralingüístico del estímulo. Según algunos autores (Schirmer y col., 2006; Wildgruber y cols., 2006) en el surco temporal superior ya se inicia el procesamiento emocional del estímulo.

**2. Componente fronto-temporo-parietal:** Incluye las áreas responsables de la inferencia del estado emocional propio y de los otros y de la regulación del estado emocional generado (Phillips y cols., 2003 a; Barret y cols., 2006):

- Áreas prefrontales: el córtex prefrontal superior (BA 6, 8, 9), el córtex orbitofrontal o frontal medial (BA 10,11) y la circunvolución frontal inferior (BA 45, 47).
- El cíngulo posterior y el giro cíngulo.
- Áreas temporales: la circunvolución temporal superior (BA 38,39, media derecha (BA 21, 39).
- Áreas parietales: Córtex parietal superior e inferior (BA 7, 39, 40) y áreas de la conjunción temporo-parietal.

Se observa una amplia variabilidad de las áreas fronto-temporo-parietales en las diferentes componentes de los dos grupos del estudio.

En el grupo de controles las regiones fronto-temporo-parietales forman parte de una única red funcional (CE18), además de aparecer de forma secundaria en otras componentes.

En cambio, en los pacientes esquizofrénicos estas tres áreas se encuentran en varias redes funcionales que actúan de forma independiente. En pacientes con alucinaciones auditivas se integran en las CdI: HE14 (componente fronto-parietal); HE11 (componente fronto-temporal).

Las diferencias entre los dos grupos se observan, específicamente al identificarse una ausencia de activación relacionada con el paradigma de estimulación, en el córtex prefrontal medial (BA 10,11), del cíngulo posterior bilateral y de la ínsula bilateral. Estas áreas son las responsables de la inferencia del estado mental y de la regulación del estado emocional, recibiendo interacciones recíprocas desde y hacia el sistema límbico (Oschner y cols., 2006; Wager y cols., 2008).

El córtex prefrontal ocupa un área muy extensa en el lóbulo frontal y se relaciona con otras áreas corticales diferentes (córtex cíngulo anterior, paracíngulo, región fronto-polar, córtex prefrontal dorsomedial, córtex ventro medial). El córtex cíngulo anterior se ha relacionado con el autocontrol emocional que se focaliza para resolver problemas, reconocer errores, y dar una respuesta adaptativa cuando las condiciones cambian (Aleman y cols., 2002). Estudios funcionales han sugerido diferencias en la parte anterior y posterior del córtex cíngulo anterior a la hora de analizar tareas emocionales (Bush y cols., 2000). Steele y Lawrie (2004) han extendido este concepto a todo el córtex prefrontal medial. La parte emocional del córtex prefrontal medial se encuentra activada en más del 90% de los estudios de teoría de la mente y en la mayoría de los que estudian el procesamiento emocional. Este área tiene múltiples funciones: un amplio rango de tareas cognitivas, incluyendo la memoria episódica, el procesamiento del lenguaje a un alto nivel, tareas de razonamiento y se responsabiliza del aprendizaje de nuevas reglas. Gallenher y Frith (2003) consideran esta área como la responsable de diferenciar un estado mental de la representación objetiva de la realidad.

Se puede sugerir que las diferencias detectadas en estas componentes en los grupos de pacientes esquizofrénicos con alucinaciones pueden indicar desconexiones funcionales entre las áreas cerebrales responsables de los diferentes subprocesos del procesamiento emocional (Oschner y cols., 2006). Estos resultados apoyan la hipótesis de la posible falta de sincronía entre diferentes áreas en la esquizofrenia.

**3. Componente subcortical-fronto-temporal:** Incluye las áreas del córtex frontal inferior (BA 47), el giro temporal superior (BA 22,38) y la ínsula (BA 13). Estas áreas son responsables de la generación y de la regulación autónoma de la respuesta emocional por vía auditiva (Wildgruber y cols., 2006; Schirmer y cols., 2006). Se corresponde con el grupo paralímbico lateral identificado por Kober y cols. (2008). Las áreas propias de esta componente también presentan variaciones en los dos grupos del estudio.

En el grupo de controles se identifica una única componente, la CE09 (componente subcortico-fronto-temporal). El grupo de pacientes alucinadores presentan dos componentes subcorticales: HE11 (componente subcortico-fronto-temporal) y HE06 (componente parahipocampo-amigdalal).

En cambio, en los pacientes psicóticos con alucinaciones auditivas se presenta una menor correspondencia, observándose una falta de activación de las áreas subcorticales como la ínsula y el tálamo, responsables de la percepción del estímulo y de la generación de las sensaciones internas y la regulación autónoma de la respuesta emocional. Dentro de las componentes subcorticales, destaca la componente amigdaloparahipocampal (HE06) que sólo aparece en los sujetos alucinadores, donde predomina la activación del parahipocampo y la amígdala.

Estos resultados apoyan la hipótesis del estudio, mostrando diferencias en la activación cerebral entre sujetos alucinadores y controles ante un estímulo emocional, específicamente una hiperactivación del sistema límbico (HE06) en los sujetos que sufren alucinaciones auditivas.

Algunos autores, como Aleman y Kahn (2005), han propuesto que un aumento de la activación de la amígdala puede estar asociado a los síntomas positivos. Estos autores implicaron también al córtex prefrontal como área responsable de la regulación emocional, que al ser disfuncional provocaba un exceso de respuesta ante un estímulo en los pacientes esquizofrénicos, el cual se traduce en un aumento de la reactividad y de la ansiedad ante síntomas positivos como las alucinaciones.

No hay dudas de la función de la amígdala en el procesamiento emocional y la percepción social. Sin embargo, su rol exacto está todavía por definir. Además, la amígdala es un componente clave en el proceso emocional y se considera un área fundamental para la valoración del estado mental de los otros (Blair y Cipolotti, 2000; Adolphs, 2002a). Especialmente cuando las emociones son negativas, por ejemplo miedo, tristeza, disgusto o enfado (Adolphs, 2002b; Calder y cols., 2001). Según las revisiones previas (Cohen y Minor, 2008; Kring y Neale, 2008) los pacientes esquizofrénicos muestran alteraciones en diferentes aspectos del procesamiento emocional. Hay un amplio consenso sobre las alteraciones en la expresión y la identificación de la emoción; en cambio, existe más controversia en los estudios realizados sobre experiencia emocional, por las dificultades de clasificar una tarea como experiencia o identificación emocional, así como por las variabilidad metodológica empleada en los estudios.

En los estudios de neuroimagen se han utilizado diferentes tareas, algunas de identificación y otras de experiencia. En la revisión realizada en el presente trabajo, se decidió clasificar las tareas en activas o pasivas según el grado de requerimiento cognitivo necesario para su realización. En estos estudios, que utilizan para el análisis de los datos el modelo lineal general, se han encontrado diferencias en las áreas de activación cerebral. Algunos han hallado hiperactivación de la amígdala (Kosaka y cols., 2002; Holt y cols., 2005; Taylor y cols., 2005; Holt y cols., 2006; Sanjuán y cols., 2007; Gur y cols., 2007). Además otros estudios han mostrado activaciones en áreas cercanas como el hipocampo y el polo temporal. Se ha observado también hipoactivación de la amígdala en otros estudios (Schneider y cols., 1998; Phillips y cols., 1999; Hempel y cols., 2003; Gur y cols., 2002). Estas discrepancias se deben principalmente al grupo de sujetos seleccionados, a la medicación que reciben (Rupetti y cols., 2009), a las diferentes tareas utilizadas y a las diferencias metodológicas aplicadas en el procesado y análisis de los datos obtenidos, y la correlación de la activación amigdalal con la realización de la tarea propia del paradigma utilizado (Gur y cols., 2007; Pinkham y cols., 2009).

Según la revisión realizada, la mayoría de los estudios que utilizan una tarea pasiva muestran hiperactivación de la amígdala (Holt y cols., 2005; Holt y cols., 2006; Kosaka y cols., 2002; Sanjuán y cols., 2007; Hall y cols., 2008; Gur y cols., 2007; Tregellas y cols., 2009; Pinkham y cols., 2009).

Por otro lado, cuando el requerimiento cognitivo es superior, se observa una hipoactivación de la amígdala (Schneider y cols., 1998; Phillips y cols., 1999; Gur y cols., 2002; Hempel y cols., 2003; Takahashi y cols., 2004; Williams y cols., 2004; Johnston y cols., 2005; Kafra y cols., 2008; Seiferth y cols., 2008; 2009; Pinkhman y cols., 2008). Nuestros resultados apoyan esta diferenciación.

**4. Componente occipito-cerebelar:** Por último, se observa una componente occipito-cerebelar en el grupo de controles (*CE04*) y también en los pacientes con alucinaciones (*HE02*).

Se han especulado algunas interpretaciones para la activación de áreas visuales por un estímulo auditivo con componente emocional. Se ha sugerido que la actividad en la región occipital puede reflejar un aumento de las imágenes mentales visuales vívidas (Kosslyn and Thompson, 2003; Kosslyn y cols., 1996) inducidas por la audición de voces de enfado, especialmente cuando se atiende a las voces. Platel y cols. (1997) investigaron el efecto de la atención selectiva para diferentes atributos del mismo estímulo musical, observándose una mayor activación en el precuneus/cuneus cuando los pacientes atendían al tono, en vez de al timbre o al ritmo. A partir de estos resultados se especuló

que las tareas auditivas diferentes producen distinto grado de imaginación mental visual. En otro estudio que estudiaba la prosodia de enfado en voces, se indujeron imágenes visuales relacionadas con el significado emocional de tales voces, aunque el incremento era más en áreas extraestriatales no específicas que en el área fusiforme. Serían necesarios más estudios para entender cómo la prosodia emocional afecta a la actividad del córtex visual y cómo interactúa con la atención selectiva.

Andreasen (1999) propone que existe un circuito específico alterado: el circuito “córtico-cerebeloso-talámico-cortical” (CCTCC). Se sugiere que una interrupción de este circuito lleva a un deterioro en la **sincronía** o la buena coordinación de los procesos mentales. Cuando se altera la sincronía el paciente sufre de una disimetría cognitiva y el deterioro en este proceso cognitivo básico define el fenotipo de la esquizofrenia y produce su diversidad de síntomas.

Según otros autores (Stephan y cols., 2006) esta desconexión podría manifestarse: i) anatómicamente, a través de cambios en las fibras de asociación a nivel celular, y/o ii) **funcionalmente**, a través de alteraciones en el control de la plasticidad sináptica a nivel de las sinapsis.

Los resultados obtenidos avalan el papel preponderante que juega el cerebelo a la hora de regular las emociones o estados mentales (Schutter, 2009), lo que puede llevar a fluctuaciones entre el afecto aplanado y las conductas sociales inapropiadas (Schmahmann y Sherman, 1998), que recuerdan a los déficits sociales y emocionales asociados a los daños en el córtex orbito frontal. El cerebelo está conectado con determinadas regiones prefrontales en mapas de circuitos recíprocos (Middleton y Strick, 1994, 2000) y con las regiones límbicas, incluido el hipotálamo (Haines y Dietrichs, 1984), el cortex frontal orbital (BA 12), la corteza prefrontal dorso medial (BA 9 y 32), porciones del giro frontal inferior (BA 46) y la convexidad frontal inferior (BA 46,12) (Middleton y Strick, 2001). Las eferencias cerebelosas a estas áreas pasan en gran parte a través del núcleo dorsomedial en el tálamo, que también se sabe que está consistentemente activado en las emociones humanas. Una hipótesis es que el cerebelo podría contribuir al procesamiento del contexto situacional (Schmahmann y Sherman, 1998) como parte de un sistema complejo de reconocimiento de patrones (Albus, 1971).

Hasta la actualidad el papel del cerebelo se ha interpretado vinculado a un papel sensorial más que a la atención, aunque el cerebelo también juega un papel importante para esta última. Esta interpretación es coherente con los estudios que proponen que el cerebelo es un órgano de predicción sensorial (Picard, 2007). A su vez, este hecho sería coherente con las evidencias proporcionadas en estudios de neuroimagen que indican que el cerebelo está implicado en las alucinaciones de pacientes esquizofrénicos (Picard, 2007). Este hecho concuerda con la hipótesis de que los pacientes esquizofrénicos tienen una inhibición reducida de las funciones del cerebelo (Daskalakis, 2005) y, dado el papel que jugaría éste como unidad de temporización (Schutter, 2005; Picard, 2007), esto provocaría la falta de sincronía (hipótesis de Andreasen), que llevan a la disimetría cognitiva propia de los pacientes esquizofrénicos (Andreasen, 1999; Picard 2007). Por lo tanto, se podría especular que el cerebelo es un candidato en el origen de las alucinaciones.

Se concluye este apartado de evidencias clínicas, afirmando también que durante el procesamiento de los estímulos auditivos con contenido emocional en los pacientes alucinadores, a diferencia del otro grupo, se activan áreas límbicas (componente parahipocampo-amígdalar, HE06), y que se producen fallos en la activación del córtex prefrontal medial izquierdo, en el cíngulo posterior y en la ínsula (componente fronto-parietal; componente subcortico-fronto-temporal). Estas áreas se han relacionado con la monitorización y puede que exista una alteración de la monitorización del habla cuando el contenido es emocional.



## **5.6 LIMITACIONES**

Los resultados de este estudio deben contemplarse en el contexto de algunas limitaciones y algunos problemas metodológicos que se detallan a continuación.

### **5.6.1 Selección de la muestra**

Representatividad: Se trata de pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas reclutados de un área geográfica concreta y con unas características generales comunes: todos han acudido o están en tratamientos desde hace tiempo y se han prestado voluntariamente al estudio. Pudiera ser que los pacientes que no se prestan al estudio ofrecieran características específicas diferenciales.

Cronicidad y tratamiento: Todos los pacientes incluidos en el estudio son crónicos y están en tratamiento con antipsicóticos. Dado que son conocidos y se han demostrado los efectos del tratamiento y la cronicidad sobre la estructura y la función cerebral, esto representa una limitación para el estudio. Por otro lado, estos requisitos son imprescindibles para que cumplan los criterios de alucinador crónico, es necesario que presenten alucinaciones resistentes al tratamiento. Para conseguir ese criterio de inclusión se ha tenido que tratar al paciente con al menos dos antipsicóticos a dosis terapéuticas y, además, los pacientes deben sufrir alucinaciones auditivas durante, al menos, un año. Sería necesario realizar estos estudios incluyendo a pacientes en las fases iniciales de la enfermedad para evitar los efectos antes descritos.

Respecto al tratamiento, también es interesante destacar que un estudio detallado de la medicación también podría proporcionar la posibilidad de valorar correlaciones interesantes con las redes funcionales detectadas mediante ICA y detectar posibles factores de confusión.

Edad: Debido al tamaño limitado de la muestra se han encontrado diferencias significativas en la edad de los dos grupos. El valor del test de normalidad ( $p\text{-value}=0,0035$ ) rechaza la hipótesis nula para un valor de  $\alpha = 0,05$ . Debido a este hecho la edad fue controlada en un segundo análisis de correlación para evaluar la relación entre la edad y los pesos de los componentes de interés. No fueron detectadas correlaciones, y se obtuvo un bajo valor de correlación  $R^2$ , siendo todos los valores menores que 0,1. Parece pues que estas diferencias no influyen en los resultados obtenidos.

### **5.6.2 Evaluación clínica**

Análisis retrospectivo de los síntomas: En la muestra se incluyen pacientes con alucinaciones auditivas recogido de forma retrospectiva. Esto incluye posibles sesgos: problemas de memoria del paciente que puede desvirtuar la información que facilite, sobre todo, en detalles específicos en relación a las alucinaciones. Para subsanar este problema, en ocasiones, se recurrió al familiar, al cuidador o a su psiquiatra responsable a través de la historia clínica.

### **5.6.3 Adquisición de las imágenes**

Cabe considerar además, desde el punto de vista técnico, que la adquisición de las imágenes se llevó a cabo con una máquina 1,5 Teslas Intero (Philips). Probablemente con una mayor resolución en un equipo de 3 Teslas se hubiese obtenido una mayor activación cortical y una mayor potencia y consistencia de esta activación. Esta limitación se ha intentado resolver utilizando un algoritmo de extracción de componentes que proporcionara un mayor valor de  $z$  y un mejor ratio contraste-ruido, como es INFOMAX.

### 5.6.4 Análisis de los datos

Hay ciertas limitaciones de ICA que hay que considerar. Las redes de conectividad funcional son consideradas como una mezcla lineal de señales independientes. Esta consideración ofrece limitaciones porque no se puede considerar que el comportamiento de las redes cerebrales sea lineal. Aún así, esta técnica tiene ventajas al ser un método estadístico multivariante dirigido por los datos. Se está considerando en futuras fases la aplicación de algoritmos de separación ciega de fuentes que evalúen mezclas no lineales.

Las diferencias encontradas en la conectividad funcional se basan en la modulación del curso temporal de la componente detectada. La resolución temporal debiera ser mayor, con lo que la aplicación de técnicas multimodales en donde se fusione tanto EEG como RMf ofrecería posiblemente mejores resultados.

Análisis de causalidad: Los análisis de causalidad ya han demostrado su eficacia en la evaluación directa, indirecta e instantánea de las relaciones causales entre las regiones del cerebro. (Chen y cols., 2009; Gao y cols., 2008; Goebel y cols., 2003; Liao y cols., 2009; Londei y cols., 2007; Roebroeck y cols., 2005; Sridharan y cols., 2008; Stevens y cols., 2009; Uddin y cols., 2009; Upadhyay y cols., 2008; Wilke y cols., 2009). Sin embargo, existen algunas controversias a la hora de aplicar análisis de Causalidad de Granger aplicado a los datos de RMf (Friston 2009a,b; Roebroeck y cols., 2009). De hecho, hay algunas razones que justifican que el análisis de causalidad de Granger no puede ser el método de elección apropiado para el análisis de los datos de RMf. Por ejemplo, si se quiere estudiar las interacciones causales a nivel neuronal (como en DCM) y los modelos de vectores autorregresivos utilizados por la técnica de Granger, no se debería utilizar esta técnica ya que no tiene en cuenta estados neuronales ocultos.

En consecuencia, CGCA se basa en una expansión directa del modelo autorregresivo a un caso general multivariante, incluyendo todas las variables medidas. En nuestro estudio, hemos aplicado CGCA a las series temporales ICA para investigar la conexión efectiva entre las redes cerebrales detectadas en esta tesis. Los resultados sugieren una mayor consistencia en la estimación de las interacciones entre los nodos, aunque puede estar potencialmente limitada por algunos enlaces espurios causados por el emborronamiento de la propia respuesta hemodinámica (Roebroeck y cols., 2005; Sridharan y cols., 2008).

## **5.7 IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA, METODOLÓGICA Y DIRECCIONES FUTURAS**

### **Implicaciones:**

1. ICA ha permitido extraer mayor información espacio-temporal de los datos obtenidos mediante la aplicación de un paradigma emocional auditivo en un estudio de RMf asociada a regiones cuya actividad está correlacionada al paradigma aplicado. Estas asociaciones se han descrito como conectividad funcional.
2. En este estudio, ICA ha caracterizado redes funcionales múltiples (de largo alcance), en las que cada componente tiene el mismo perfil hemodinámico. Con este tipo de análisis se puede estudiar las relaciones entre las distintas componentes, para lo que se ha realizado un análisis de conectividad efectiva para realizar inferencias causales y establecer direccionalidad en la relaciones entre las diferentes redes.
3. Dada la importancia de la emoción en la fisiopatología, mantenimiento y respuesta al tratamiento de las alucinaciones auditivas, serían necesarias terapias cognitivo-emocionales para el tratamiento de las alucinaciones persistentes.
4. Este patrón de activación cerebral podría utilizarse como un marcador biológico para la respuesta al tratamiento de estos pacientes.

### **Líneas de futuro:**

1. Añadir al marco metodológico descrito dentro de este contexto la integración multimodal. Esta técnica se denomina Joint ICA, que es la propuesta de coincidencias en metodología exploratoria entre diferentes modalidades, en la que se habilita la descomposición conjunta de datos multi-modalidad recopilados en la misma muestra de sujetos.
2. Se plantea la fusión de datos estructurales con datos funcionales.
3. Se plantea la inclusión en los estudios de secuencias “resting-state” de RMf. De esta forma se pueden estudiar conjuntamente las redes de conectividad neuronal intrínseca de baja frecuencia con las relacionadas con tarea.
4. El estudio detallado de las redes detectadas implica la inclusión de nuevos entornos metodológicos basados en el estudio de las redes, mediante técnicas de análisis de teoría de grafos que se podría denominar “Neuro-Networks”. Este entorno promete revelar propiedades interesantes en las configuraciones neuronales dinámicas.



## **VI - CONCLUSIONES**



## **6.1. CONCLUSIONES GENERALES DE LA TESIS**

Tomando en consideración los objetivos propuestos y los resultados obtenidos en la realización de esta tesis, se pueden formular las siguientes conclusiones:

1. La técnica de ICA aplicada a imágenes de RMf ha permitido identificar diferentes redes de conectividad funcional implicadas en la detección de un estímulo aditivo, ya sea emocional o neutro, tanto en pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas como en controles. Al utilizarse un paradigma con una sesión de contenido neutro y otra sesión de contenido emocional se ha podido concluir que existen diferencias en las redes funcionales neuronales responsables del procesamiento emocional entre ambos grupos.
2. Se han observado diferencias en las redes detectadas con la técnica de ICA entre los pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas y el grupo control. Estas diferencias se centran concretamente en las redes fronto-temporo-parietales implicadas en la generación y regulación de la respuesta emocional y en la monitorización de la fuente del estímulo. Además se observó específicamente una activación en el complejo parahipocampo-amigdalario y una activación en el complejo cerebelo-occipital en los sujetos esquizofrénicos con alucinaciones en comparación con los sujetos sanos.
3. Mediante la realización de un análisis de la sincronización neural y la combinación de medidas de correlación se ha identificado y caracterizado la conectividad funcional dirigida de las redes de largo alcance detectadas mediante el estudio de las series temporales obtenidas con ICA. Esto ha permitido concluir que la sincronización es de gran importancia para que exista comunicación entre las redes detectadas.
4. Los resultados sugieren una mayor sincronización de los controles con respecto a los pacientes esquizofrénicos, en especial en el sistema cerebelo-occipital. Por otro lado, se ha observado que los resultados sugieren la existencia de una disfunción del sistema prefronto-amigdalario en el procesamiento emocional en los sujetos esquizofrénicos con alucinaciones auditivas, más concretamente en la sesión emocional.
5. Las técnicas de conectividad efectiva, más concretamente el Análisis Autorregresivo Multivariante de series temporales, han permitido conocer la influencia directa de una región determinada del cerebro en la actividad fisiológica que se registra en otras y han permitido observar relaciones causales entre las redes detectadas en ambos grupos, siendo éstas claramente diferentes.
6. Se observó una mayor desorganización causal e interacción más caótica en el grupo de pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas con respecto al grupo de controles. Consistentemente con ello, se ha observado comunicación eferente (fuente causal) en la red cerebelo-occipital en el grupo de esquizofrénicos con alucinaciones auditivas, siendo diferente a la red detectada en el grupo de controles cuyo comportamiento es más aferente. Esto lleva a pensar que esta zona puede estar intrínsecamente relacionada con la enfermedad.
7. La metodología propuesta ha demostrado aportar una importante herramienta para el estudio detallado de la conectividad neural, más concretamente en la esquizofrenia, aunque este marco metodológico se puede aplicar a cualquier otra esfera patológica asociada a problemas de conectividad funcional.





## VII - ANEXOS



## 7.1 Publicaciones

Partes del trabajo realizado en esta tesis se han publicado en:

TÍTULO: Técnicas de análisis de post proceso en resonancia magnética para el estudio de la conectividad cerebral

AUTORES: María de la Iglesia-Vayá; José Molina-Mateo; María José Escartí-Fabra; Luis Martí-Bonmatí; Montserrat Robles; Teresa Meneu; Eduardo Jesús Aguilar, Julio Sanjuán

Ref.: RADIOLOGIA Revista (en prensa )

TÍTULO: Increased amygdala and parahippocampal gyrus activation in schizophrenic patient with auditory hallucinations: An fMRI study using independent component analysis

AUTORES: Maria Jose Escartí Fabra; María de la Iglesia Vayá; Luis Martí-Bonmatí; Montserrat Robles; Jose Carbonell; Juan Jose Lull; Gracian García Martí; Jose Vicente Manjon; Eduardo Jesús Aguilar; André Aleman; Julio Sanjuán

Ref.: SCHIZOPHRENIA RESEARCH - 0920-9964 X Revista Libro

Clave: A Volumen: 117(1) Páginas, inicial: 31 final: 41 Fecha: 2010.

## 7.2 Presentaciones

2nd Biennial International Conference Resting-State Functional Brain Connectivity on September 16-19, 2010, Milwaukee, Wisconsin.

The Spanish Resting State Network as a Model for Continued Expansion of the 1000 Functional Connectomes Project.

Erika Proal, Mar Álvarez-Segura, María de la Iglesia-Vayá, Luis Martí-Bonmatí, Rosa Valenzuela, Gregorio Gómez, F. Xavier Castellanos

## 7.3 Participación en congresos

HUMAN BRAIN MAPPING 2010

Functional connectivity in schizophrenia using Task-related ICA-TC fingerprints

Abstract No: 1065

Authors: María de la Iglesia Vayá, M<sup>a</sup> Jose Escartí, Juan Miguel Garcia-Gomez, Carles Falcon, Luis Martí-Bonmatí, Julio Sanjuán, Eduardo Aguilar, Montserrat Robles-Viejo

CONGRESO NACIONAL DE PSIQUIATRIA 2010

Activación del lóbulo temporal durante la escucha de palabras emocionales en pacientes con psicosis no afectiva: Un estudio de RMf aplicando ICA.

Autores: Escartí Fabra, María José; de la Iglesia-Vayá Maria; Aguilar García-Iturrospe, Eduardo Jesús; Carbonell, José; García-Martí, Gracián; Lull Noguera, Juan José; Robles Viejo, Montserrat; Martí-Bonmatí, Luis; Sanjuán Arias, Julio; Leal Cercós, Carmen

THE SECOND BIENAL INTERNATIONAL RESEARCH SOCIETY OF SCHIZOPHRENIA. ABRIL 2010, FLORENCIA.

Temporal cortex activation during listening to emotional words in patients with non-affective psychosis: an fmri study with independent component analysis

Authors: M<sup>a</sup> José Escartí Fabra, María de la Iglesia Vayá, Eduardo J. Aguilar García-Iturrospe, Luis Martí-Bonmatí, Gracián García-Martí, Julio Sanjuán Arias

Auditory hallucinations severity demonstrated by multimodal morphometry and functional Magnetic Resonance Imaging

Authors: Sanjuán J, Aguilar EJ, García-Martí G, Martí-Bonmatí L, Escartí MJ, de la Iglesia-Vaya M  
EUROPEAN SOCIETY FOR MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE AND BIOLOGY  
(ESMRMB) 2009

Increase emotional response in schizophrenia patients with chronic auditory hallucinations confirmed by independent components analysis of functional MR imaging

Authors: M. de la Iglesia Vayá, M.J. Escartí Fabra, L. Martí Bonmatí, J.J. Lull, E. Aguilar, J. Carbonell Caballero, G. García Martí, J. Sanjuán Arias, M. Robles Viejo.

SCHIZOPHRENICA RESEARCH 2009. San Diego

Brain activity relate to emotional words in schizophrenia.

Autores: M<sup>a</sup> José Escartí Fabra, Julio Sanjuán Arias, Eduardo J. Aguilar García-Iturrospe, Luis Martí-Bonmatí, María de la Iglesia Vayá, Juan José Lull, Gracián García-Martí

#### **7.4 Actividades docentes relacionadas**

I curso Nacional de SPM (Statistical Parametric Mapping), celebrado en Hospital Clínic de Barcelona 2009. Curso acreditado por el Consell Catalá de la formació Mèdica Continuada-Comisión de Formación Continuada del sistema Nacional de Salud.

II curso Nacional de SPM (Statistical Parametric Mapping), celebrado en Hospital Clínic de Barcelona 2010. Curso acreditado por el Consell Catalá de la formació Mèdica Continuada-Comisión de Formación Continuada del sistema Nacional de Salud.

## ARTICLE IN PRESS

SCHRES-04127; No of Pages 11

Schizophrenia Research xxx (2010) xxx–xxx



Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/schres](http://www.elsevier.com/locate/schres)

## Increased amygdala and parahippocampal gyrus activation in schizophrenic patients with auditory hallucinations: An fMRI study using independent component analysis

María Jose Escartí<sup>a,i,\*</sup>, Maria de la Iglesia-Vayá<sup>b,e,1</sup>, Luis Martí-Bonmatí<sup>c</sup>, Montserrat Robles<sup>b</sup>, Jose Carbonell<sup>d</sup>, Juan Jose Lull<sup>b</sup>, Gracián García-Martí<sup>c,i</sup>, Jose Vicente Manjón<sup>b</sup>, Eduardo Jesús Aguilar<sup>e,i</sup>, André Aleman<sup>f,g</sup>, Julio Sanjuán<sup>h,i</sup>

<sup>a</sup> Psychiatric Unit, Clinic Hospital, Avda. Blasco Ibáñez, 17, 46010 Valencia, Spain

<sup>b</sup> Biomedical Informatics Group (IBIME), The Institute for the Applications of Advanced Informatics and Communications Technologies, ITACA Institute, Polytechnic University of Valencia, Camino de Vera, s/n 46022 Valencia, Spain

<sup>c</sup> Department of Radiology, Quirón Hospital, Avda. Blasco Ibáñez, 14, 46010 Valencia, Spain

<sup>d</sup> Bioinformatics and Genomics Department, Prince Felipe Research Centre, Avda. Autopista del Saler, 16, 46012 Valencia, Spain

<sup>e</sup> Sagunto Hospital, Av. Ramón y Cajal, s/n, 46520 Sagunto, Valencia, Spain

<sup>f</sup> Department of Neuroscience, University Medical Center Groningen, A. Deusinglaan 2, 9713 AW Groningen, The Netherlands

<sup>g</sup> Department of Psychology, University of Groningen, A. Deusinglaan 2, 9713 AW Groningen, The Netherlands

<sup>h</sup> Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Valencia, Avda. Blasco Ibáñez 15, 46010 Valencia, Spain

<sup>i</sup> CIBERSAM, ISC III, Avda. Blasco Ibáñez 15, 46010 Valencia, Spain

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 21 August 2009

Received in revised form 26 November 2009

Accepted 19 December 2009

Available online xxxx

## Keywords:

fMRI

Brain activity

Independent component analysis

Auditory hallucinations

Auditory emotional paradigm

Schizophrenia

## ABSTRACT

**Objective:** Hallucinations in patients with schizophrenia have strong emotional connotations. Functional neuroimaging techniques have been widely used to study brain activity in patients with schizophrenia with hallucinations or emotional impairments. However, few of these studies have investigated the association between hallucinations and emotional dysfunctions using an emotional auditory paradigm. Independent component analysis (ICA) is an analysis method that is especially useful for decomposing activation during complex cognitive tasks in which multiple operations occur simultaneously. Our aim in this study is to analyze brain activation after the presentation of emotional auditory stimuli in patients with schizophrenia with and without chronic auditory hallucinations using ICA methodology. It was hypothesized that functional connectivity differences in limbic regions responsible for emotional processing would be demonstrated.

**Methods:** The present functional magnetic resonance imaging (fMRI) study compared neural activity in 41 patients with schizophrenia (27 with auditory hallucinations, 14 without auditory hallucinations) with 31 controls. Neural activity data was generated while participants were presented with an auditory paradigm containing emotional words. The comparison was performed using a multivariate approach, ICA. Differences in temporo-spatial aspects of limbic network were examined in three study groups.

**Abbreviations:** AH, Auditory hallucinations; MRI, Magnetic resonance imaging; fMRI, Functional magnetic resonance imaging; BPRS, Brief psychiatric rating scale; PANSS, Positive and negative syndrome scale; PSYRATS, Psychotic symptom rating scale; FOV, Field of view; ICA, Independent component analysis; SPM, Statistical parametric maps; BOLD, Blood oxygenation level dependent contrast; MDL, Minimum description length; PCA, Principal component analysis; COI, Component of interest; N.S., No statistical differences; SD, Standard deviation.

\* Corresponding author. Psychiatric Unit Clinic Hospital, Avd Blasco Ibáñez, 17, 46010 Valencia, Spain. Tel.: +34 963862600x51407; fax: +34 963868893.

E-mail addresses: [mescartifabra@hotmail.com](mailto:mescartifabra@hotmail.com) (M.J. Escartí), [maigva@itaca.upv.es](mailto:maigva@itaca.upv.es) (M. de la Iglesia-Vayá), [luis.marti@uv.es](mailto:luis.marti@uv.es) (L. Martí-Bonmatí), [mrobles@fis.upv.es](mailto:mrobles@fis.upv.es) (M. Robles), [jcarbonell@cipf.es](mailto:jcarbonell@cipf.es) (J. Carbonell), [jualulno@upvnet.upv.es](mailto:jualulno@upvnet.upv.es) (J.J. Lull), [gracian.garcia@gmail.com](mailto:gracian.garcia@gmail.com) (G. García-Martí), [jmanjon@fis.upv.es](mailto:jmanjon@fis.upv.es) (J.V. Manjón), [eduardoj.aguilar@gmail.com](mailto:eduardoj.aguilar@gmail.com) (E.J. Aguilar), [aleman.and@gmail.com](mailto:aleman.and@gmail.com) (A. Aleman), [Julio.Sanjuan@uv.es](mailto:Julio.Sanjuan@uv.es) (J. Sanjuán).

<sup>1</sup> These authors have contributed equally to this work.

0920-9964/\$ – see front matter © 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

doi:10.1016/j.schres.2009.12.028

Please cite this article as: Escartí, M.J., et al., Increased amygdala and parahippocampal gyrus activation in schizophrenic patients with auditory hallucinations: An fMRI study using..., Schizophr. Res. (2010), doi:10.1016/j.schres.2009.12.028



## VIII - BIBLIOGRAFÍA





A

- Achermann P, Hartmann R, Gunzinger A, GuggenbÄNuhl W, BorbLely AA. All night sleep and artificial stochastic control have similar correlation dimension. *Electroenceph Clin Neurophys* 1994; 90:384–387.
- Acton PD, Friston KJ. Statistical parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI activation studies. *European Journal Nuclear Medicine*, 1998; 25, 663-667.
- Adolphs R, Damasio H, Tranel D. Neural systems for recognition of emotional prosody: a 3-D lesion study. *Emotion*, 2002b; 2, 23-51.
- Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Curent Opinion in Neurobiology*, 2002a; 12, 169-177.
- Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Current Opinion in Neurobiology*, 2001; 11, 231-239.
- Akaike H. A new look at statistical model identification. *IEEE Trans Autom Control* 1974; 19:716–23.
- Albus JS. A theory of cerebellar function. *Mathematical Biosciences*, 1971; 10, 25–61.
- Aleman A, Böcker KBE, Hijman R, de Haan EHF, Kahn RS. Hallucinations in schizophrenia: imbalance between imagery and perception? *Schizophrenia Research*, 2002; 57, 135-316.
- Aleman A, de Hann EHF. On redefending hallucination. *American Journal of Orthopsychiatry*, 1998; 68, 655-658.
- Aleman A, Kahn RS. Strange feelings: Do amygdale abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? *Progress in Neurobiology*, 2005; 77, 283-298.
- Amaral DG, Price JL, Pitkanen A, Carmichael ST. Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. *The amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction*, 1992; 1–66.
- Amaral DG. The amygdala, social behavior, and danger detection. *Ann N Y Acad Sci*, 2003; 1000, 337-347.
- Amari A, Cichocki H, Yang A. New Learning Algorithm for Blind Signal Separation. In *Advances in Neural Information Processing Systems*, 1996; 8.
- Anderson SW, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Long-term sequelae of prefrontal cortex damage acquired in early childhood. *Dev Neuropsychol*, 2000; 18, 281-296.
- Anderson TW. *An introduction to multivariate statistical analysis*. John Wiley Sons, 1984.
- Andreasen NC, Nopoulos P, O’Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry*. 1999; 46(7):908-20.

- Anglada Figueroa D, Quirk GJ. Lesions of the basal amygdala block expression of conditioned fear but not extinction. *Journal of neuroscience the official journal of the Society for Neuroscience, The, 2005; 25*, 9680-9685.
- Angrilli A, Palomba D, Cantagallo A, Maietti A, Stegagno L. Emotional impairment after right orbitofrontal lesion in a patient without cognitive deficits. *Neuroreport, 1999; 10*, 1741-1746.
- Arnold M, Miltner WHR, Bauer R, Braun C. Multivariate autoregressive modeling of nonstationary time series by means of Kalman filtering. *IEEE Trans Biomed Eng 1998; 45*:553–62.

## B

- Baccalá LA, Sameshima K, Ballester G, Do Valle AC, Timo-Iaria C. Studying the interaction between brain structures via directed coherence and Granger causality. *App Sig Proc 1998; 5*:40–48.
- Baccalá LA, Sameshima K. Directed coherence: a tool for exploring functional interactions among brain structures. In: *Methods for neural ensemble recordings. CRC Methods In Neuroscience series*, CRC Press, Boca Raton, 1998.
- Baccalá LA, Sameshima K. Overcoming the limitations of correlation analysis for many simultaneously processed neural structures. *Progress Brain Res 2001; 130*:33–47.
- Baccalá LA, Sameshima K. Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. *Biol Cybern 2001; 84*:463–74.
- Badre D, Poldrack RA, Pare-Blagoev EJ, Insler RZ, Wagner AD. Dissociable controlled retrieval and generalized selection mechanisms in ventrolateral prefrontal cortex. *Neuron, 2005; 47*, 907-918.
- Bandler R, Shipley MT. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? *Trends Neurosci, 1994; 17*, 379-389.
- Barbas H, Saha S, Rempel-Clower N, Ghashghaei T. Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression. *Feedback. 2004*.
- Barrett LF, Mesquita B, Ochsner KN, Gross JJ. The Experience of Emotion. *Annu. Rev. Psychol, 2007; 58*, 7.1-7.31.
- Barrett LF. Are emotions natural kinds. *Perspectives in Psychological Sciences, 2006a; 1*, 28–58.
- Bartels A, Zeki S. Brain dynamics during natural viewing conditions a new guide for mapping connectivity in vivo. *Neuroimage 2005; 24*:339–349
- Baxter MG, Murray EA. The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci, 2002; 3*, 563-573.
- Bear MF, Singer W. Modulation of visual cortical plasticity by acetylcholine and noradrenaline. *Nature, 1986; 320*, 172-176.
- Beckmann CF, Noble J, y Smith SM. Artefact detection in fMRI data using independent component analysis. In *Sixth International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Neuroimagen, 2000; 11*, 614.
- Beckmann CF, Smith SM. Tensorial Extensions of Independent Component Analysis for Group fMRI Data Analysis. *NeuroImage, 2005; 25*, 294-311.
- Beer JS, Heerey EA, Keltner D, Scabini D, Knight RT. The regulatory function of self-conscious emotion: insights from patients with orbitofrontal damage. *J Pers Soc Psychol, 2003; 85*(4), 594-604.

- Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Jbabdi S, Rushworth MFS, y Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: what can we gain? *NeuroImage*, 2007; 34: 144-155.
- Bell AJ, Sejnowski TJ. An Information-Maximization Approach to Blind Separation and Blind Deconvolution. *Neural Computation*, 1995; 7, 1129-1159.
- Belliveau JW, Kennedy Jr DN, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM., Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 1991; 254, 716-719.
- Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci*, 2005; 25(45), 10390-10402.
- Benveniste A, Metivier M, Priouret P. Adaptive algorithms and stochastic approximations. Springer-Verlag, 1990.
- Berlin HA, Rolls ET, Kischka U. Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Brain*, 2004; 127, 1108-1126.
- Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience. *Brain Res Rev*, 1998; 28, 309-369.
- Berridge KC. Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiol Behav*, 2004; 81, 179-209.
- Bibbig A, Traub RD, Whittington MA. Long-range synchronization of gamma and beta oscillations and the plasticity of excitatory and inhibitory synapses: a network model. *J. Neurophysiol.* 2002; 88, 1634-1654
- Birn RM, Bandettini PA, Cox RW, Shaker R. Event-Related fMRI of Tasks Involving Brief Motion, *Human Brain Mapping*, 1999; 7, 106-114.
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echoplanar MRI. *Magn. Reson. Med.* 1995; 34: 537-541.
- Biswal BB, Van Kylen J, Hyde JS Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed* 1997; 10:165-170
- Blakemore SJ, Winston J, Frith U. Social cognitive neuroscience: where are we heading? *Trends in Cognitive Sciences*, 2004; 8, 216-222.
- Blinowska KJ, Czerwosch LT, Drabik W, Franaszczuk PJ, Ekiert H. EEG data reduction by means of autoregressive representation and discriminant analysis procedures. *Electroenceph Clin Neurophys* 1981; 51:650-8.
- Blinowska KJ, KuLs R, Kamiski M. Granger causality and information flow in multivariate processes. *Phys Rev E* 2004; 70:050902, *Virt J Biol Phys Res* 2004; 8.
- Blinowska KJ, Malinowski M. Non-linear and linear forecasting of the EEG time series. *Biol Cybern* 1991; 66:159-165.
- Blinowska KJ. New trends in electrophysiological signals parameterization and feature extraction. *Technol Health Care* 1994; 2:93-110.
- Bloch F, Purcell EM. Nobel Prize for Physics, *Nature*, 1952; 170, 911-912.
- Bloch F. Nuclear induction. *Physical Review*, 1946; 70, 460-473.
- Bollen KA. Structural equations with latent variables. New York, John Wiley, 1989; 432-447.

- Box G, Jenkins GM, Reinsel G. Time series analysis: forecasting and control. Prentice Hall, 1994.
- Box GEP, Tiao GC. Bayesian inference in statistical analysis. NY, John Wiley, 1992.
- Braesickey K, Parkinson JA, Reekie Y, Man MS, Hopewell L, Pears A, y cols. Autonomic arousal in an appetitive context in primates: A behavioural and neural analysis. *European Journal of Neuroscience*, 2005; 21, 1733-1740.
- Bressler SL, Kelso JAS. Cortical coordination dynamics and cognition. *Trends Cognit Sci* 2001; 5, 26-367.
- Bressler SL, Kelso JA. Cortical coordination dynamics and cognition. *Trends Cogn. Sci.* 2001; 5, 26-36.
- Brillinger DR. Comparative aspects of the study of ordinary time series and point processes. *Devel Stat* 1978; 5:33-133.
- Büchel C, Coull JT, Friston KF. The Predictive Value of Changes in Effective Connectivity for Human Learning. *Science* 1999; 283, 1538-1541.
- Büchel C, Friston KJ. Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cerebral Cortex* 1997; 7: 768-778.
- Bullmore ET, Horwitz B, Honey G, Brammer M, Williams S, Sharma T. How good is good enough in path analysis of fMRI data? *NeuroImage*. 2000; 11, 289-301
- Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 2000; 4, 215-222.
- Buzsaki G, Geisler C, Henze DA. y Wang XJ. Interneuron diversity series: circuit complexity and axon wiring economy of cortical interneurons. *Trends Neurosci*. 2004; 27, 186-193.

## C

- Cador M, Robbins TW, Everitt BJ. Involvement of the amygdala in stimulus-reward associations: interaction with the ventral striatum. *Neuroscience*, 1989; 30, 77-86.
- Caines PE, Chan CW. Feedback between stationary stochastic processes. *IEEE Trans Autom Control* 1975; 20:498-508.
- Cajal SR. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertèbres*. Paris **Maloine**, 1909.
- Calhoun VD, Adali T, Giuliani NR, Pekar JJ, Kiehl KA, Pearlson GD. A method for multitask fMRI data fusion applied to schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 2006a; 27, 598-610.
- Calhoun VD, Adali T, Giuliani NR, Pekar JJ, Kiehl KA, Pearlson GD. Method for Multimodal Analysis of Independent Source Differences in Schizophrenia: Combining Gray Matter Structural and Auditory Oddball Functional Data. *Human Brain Mapping*, 2006b; 27, 47- 62.
- Calhoun VD, Adali T, McGinty VB, Pekar JJ, Watson TD, Pearlson GD. FMRI activation in a visual-perception task: network of areas detected using the general linear model and independent components analysis. *Neuroimage*, 2001; 14, 1080-1088.
- Calhoun VD, Adali T, Pekar JJ, Pearlson GD. Latency (in) sensitive ICA. Group independent component analysis of fMRI data in the temporal frequency domain. *Neuroimage*, 2003; 20, 1661-1669.

- Calhoun VD, Adali T, Pekar JJ. A method for comparing group fMRI data using independent component analysis: application to visual, motor and visuomotor tasks. *Magnetic Resonance Imaging*, 2004; 22, 1181-1191.
- Calhoun VD, Kiehl KA, Liddle PF, Pearlson GD. Aberrant localization of synchronous hemodynamic activity in auditory cortex reliably characterizes schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2004; 55, 842–849.
- Calhoun VD, Kiehl KA, Pearlson GD. Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Human Brain Mapping*, 2008; 29, 828-838.
- Calhoun VD, Maciejewski PK, Pearlson GD, Kiehl KA. Temporal lobe and “default” hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Human Brain Mapping*, 2008; 29, 1265-75.
- Caprihan A, Pearlson GD, Calhoun VD. Application of principal component analysis to distinguish patients with schizophrenia from healthy controls based on fractional anisotropy measurements. *Neuroimage*, 2008; 15, 675-82.
- Cardoso JF. Eigen-structure of the fourth-order cumulant tensor with application to the blind source separation problem. In *Proceedings of the 1990 International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing (ICASSP 1990)*, Albuquerque 1990; volume 5, pages 2655–2658.
- Chavez M, Martinerie J, Le Van Quyen M. Statistical assessment of nonlinear causality: application to epileptic EEG signals. *J Neurosci Meth* 2003; 124:113–28.
- Chen H, Yang Q, Liao W, Gong Q, Shen S. Evaluation of the effective connectivity of supplementary motor areas during motor imagery using Granger causality mapping. *Neuroimage* 2009; 47:1844–1853.
- Chen S, Ross TJ, Zhan W, Myers CS, Chuang KS, Heishman SJ, Stein EA, Yang Y. Group independent component analysis reveals consistent resting-state networks across multiple sessions. *Brain Res* 2008; 1239:141–151.
- Chen Y, Bressler SL, Ding M. Frequency decomposition of conditional Granger causality and application to multivariate neural field potential data. *J Neurosci Methods* 2006; 150:228–237.
- Chen Y, Rangarajan G, Feng J, Ding M. Analyzing multiple nonlinear time series with extended Granger causality. *Phys Lett A*, 2004; 324:26–35.
- Chklovskii DB, Mel BW, y Svoboda K. Cortical rewiring and information storage. *Nature*, 2004; 431, 782–788.
- Chklovskii DB, Schikorski T. y Stevens, CF. Wiring optimization in cortical circuits. *Neuron*, 2002; 34, 341–347.
- Comon P. Independent component analysis-a new concept? *Signal Processing*, 1994; 36:287-314.
- Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Wendt GJ, Turski PA, Moritz CH, Quigley MA, Meyerand ME Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:1636–1644.
- Cover TM. y Thomas JA. *Elements of Information Theory*. Wiley, 1991.
- Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*, 2002; 3(8), 655-666.

## D

- Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:13848-13853.
- Darwin C. *La Expresión de las Emociones en el Hombre y en los Animales*. Madrid, Alianza Editorial, 1898.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Fountain SI, Chen R. Reduced cerebellar inhibition in schizophrenia: a preliminary study. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1203-5.
- David AS. The cognitive neuropsychiatry of auditory verbal hallucinations: An overview. *Cognitive, Neuropsychiatry*, 2004; 9, 107-124.
- David O, Kiebel SJ, Harrison LM, Mattout J, Kilner JM, Friston KJ. Dynamic causal modeling of evoked responses in EEG and MEG. *NeuroImage*, 2006; 30, 1273-1272.
- Davis M, Lee YL. Fear and anxiety: Possible roles of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis. *Cognition and Emotion. Special Issue: Neuropsychological perspectives on affective and anxiety disorders, 1998; 12, 277-305.*
- Davis M, Shi C. The extended amygdala: are the central nucleus of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis differentially involved in fear versus anxiety? *Annals of the New York Academy of Sciences, 1999; 877, 281-291.*
- Davis M, Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry*, 2001; 6, 13-34.
- Davis M. The Role of the Amygdala in Fear and Anxiety. *Annual Review of Neuroscience, 1992; 15, 353-375.*
- De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage* 2006; 29:1359-1367.
- Demirci O, Clark VP, Calhoun VD. A projection pursuit algorithm to classify individuals using fMRI data: Application to schizophrenia. *Neuroimage*, 2008; 39, 1774-1782.
- Derek KJ. Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex*, 2008; 52: 936.
- Degrez A, Bittoun JY, Idy-Peretti I. *Cuadernos de IRM, 1. Bases físicas de la IRM*. Barcelona, Masson, 1991.
- Dewey J. The theory of emotion. The significance of emotions. *Psychological Review, 1895; 2, 13-32.*
- Ding M, Bressler SL, Yang W, Liang H. Short-window spectral analysis of cortical event-related potentials by adaptive multivariate autoregressive modeling: data preprocessing, model validation, and variability assessment. *Biol Cybern*, 2000; 83:35-45.

## E

- Edelman GM, Tononi G. *A Universe of Consciousness: how matter becomes imagination*, Basic Books, 2001.
- Efron B, Tibshirani RJ. *An introduction to the bootstrap*. Chapman & Hall, 1993.
- Efron B. Bootstrap methods: another look at the jackknife. *Ann Stat*, 1979; 7:1-26.

- Eichler M. On the evaluation of information flow in multivariate systems by the directed transfer function. *Biol Cybern*, 2006; 94: 469–82.
- Escartí MJ, de la Iglesia-Vayá M, Martí Bonmatí L, Robles M, Carbonell J, Lull JJ, García-Martí G, Manjón JV, Jesús Aguilar E, Aleman A, Sanjuán J. Increased amygdala and parahippocampal gyrus activation in schizophrenic patients with auditory hallucinations: An fMRI study using independent component analysis. *Schizophrenia Research* 117 2010; 31-41.
- Everitt BJ, Cador M, Robbins TW. Interactions between the amygdala and ventral striatum in stimulus-reward associations: studies using a second-order schedule of sexual reinforcement. *Neuroscience*, 1989; 30, 63-75.
- Everitt BJ, Parkinson JA, Olmstead MC, Arroyo M, Robledo P, Robbins TW. Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Ann NY Acad Sci*, 1999; 877, 412-438.

## F

- Feldman S, Conforti N, Saphier D. The preoptic area and bed nucleus of the stria terminalis are involved in the effects of the amygdala on adrenocortical secretion. *Neuroscience*, 1990; 37, 775-779.
- Fellous JM, Sejnowski TJ. Cholinergic induction of oscillations in the hippocampal slice in the slow (0.5–2 Hz), theta (5–12 Hz), and gamma (35–70 Hz) bands. *Hippocampus*, 2000; 10, 187–197.
- Fenwick PBC, Mitchie P, Dollimore J, Fenton GW. Application of the autoregressive model to EEG analysis. *Agressologie*, 1969; 10:553–64.
- Fenwick PBC, Mitchie P, Dollimore J, Fenton GW. Mathematical simulation of the electroencephalogram using an autoregressive series. *Int J Bio-Med Comput*, 1971; 2:281–307.
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005; 102: 9673–9678.
- Fox PT, Reichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science*, 1988; 241, 462–464.
- Fox PT, Reichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986; 83, 1140–1144.
- Franaszczuk PJ, Bergey GK, Kamiński M. Analysis of mesial temporal seizure onset and propagation using the directed transfer function method. *Electroenceph Clin Neurophys*, 1994; 91:413–27.
- Franaszczuk PJ, Bergey GK. Application of the directed transfer function method to mesial and lateral onset temporal lobe seizures. *Brain Topogr*, 1998; 11:13–21.
- Franaszczuk PJ, Blinowska KJ. Linear model of brain electrical activity – EEG as a superposition of damped oscillatory modes. *Biol Cybern*, 1985; 53:19–25.
- Freiwald WA, Valdes P, Bosch J, Biscay R, Jimenez JC, Rodriguez LM, Rodriguez V, Kreiter AK, Singer W. Testing non-linearity and directedness of interactions between neural groups in the macaque inferotemporal cortex. *J Neurosci Meth*, 1999; 94:105–19.
- Friston KJ, Beuchel C, Fink GR, Morris J, Rolls E, Dolan RJ. Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *NeuroImage*, 1997; 6: 218-229.

- Friston KJ, Frith CD, Turner R, Frackowiak, R.S. Characterizing evoked hemodynamics with fMRI. *Procesamiento emocional en psicosis: un estudio de neuroimagen funcional* 203 Neuroimage, 1995; 2, 157-165.
- Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *Neuroimage*. 2003; 19: 1273-1302.
- Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS. y cols. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*, 1995; 2, 45-53.
- Friston KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 1994; 2: 56-78.
- Friston KJ. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cerebr Blood Flow Metab* 1993; 13: 5-14.

## G

- Gabrieli JD, Poldrack RA, Desmond JE. The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 1998; 95, 906-913.
- Gao Q, Chen H, Gong Q. Evaluation of the effective connectivity of the dominant primary motor cortex during bimanual movement using Granger causality. *Neurosci Lett* 2008; 443:1-6.
- García Domínguez L, Wennberg RA, Gaetz W, Cheyne D, Carter Snead III O, y Pérez Velázquez JL. Enhanced synchrony in epileptiform activity? Local versus distant phase synchronization in generalized seizures. *Journal of Neuroscience*, 2005; 25, 8077-8084.
- Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, Lloyd D, Kiehl KA, Calhoun VD. Aberrant “Default Mode” Functional Connectivity in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2007; 164, 450-457.
- Gath I, Feuerstein C, Pham DT, Rondouin G. On the tracking of rapid dynamic changes in seizure EEG. *IEEE Trans Biomed Eng* 1992; 39:952-8.
- Gersch W, Tharp BR. Spectral regression-amount of information analysis of seizures in humans. In: Kellaway P, Petersen I, editors. *Quantitative Analytic Studies in Epilepsy*. New York: Raven Press, 1976; 509-532.
- Gersch W, Yonemoto J. Parametric time series models for multivariate EEG analysis. *Comput Biomed Res* 1977; 10:113-25.
- Gersch W. Causality or driving in electrophysiological signal analysis. *Math Biosci* 1972; 14:177-96.
- Gersch W. Non-stationary multichannel time series analysis. In: *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology*; Vol. 1: Methods of analysis of brain electrical and magnetic signal. Amsterdam: Elsevier, 1987; 261-296.
- Gersch W. Spectral analysis of EEG's by autoregressive decomposition of time series. *Math Biosci* 1970; 7:205-22.
- Gevers MR, Anderson BDO. Representations of jointly stationary stochastic feedback processes. *Int J Control* 1981; 33:777-809.
- Geweke JF. Measures of conditional linear dependence and feedback between time series. *J Am Stat Assoc* 1984; 79:709-715.



- Goebel R, Roebroeck A, Kim DS, Formisano E. Investigating directed cortical interactions in time-resolved fMRI data using vector autoregressive modeling and Granger causality mapping. *Magnetic Resonance Imaging*. 2003; 21: 1251–1261.
- González JC, Aguilar EJ, Berenguer V, Leal C, Sanjuán J. Persistent auditory hallucinations. *Psychopathology*, 2006; 39, 120-125.
- Goosens KA, Maren S. Contextual and auditory fear conditioning are mediated by the lateral, basal, and central amygdaloid nuclei in rats. *Learning and memory Cold Spring Harbor, N.Y.*, 2001; 8, 148-155.
- Granger CWJ. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica*. 1969; 37: 424-438.
- Gray JA. The neuropsychology of anxiety. *Br J Psychol*, 1978; 69, 417-434.
- Gregg TR, Siegel A. Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2001; 25, 91-140.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003; 100, 253–258.
- Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:4637–4642.
- Gur RE, Loughhead J, Kohler CG, Elliott MA, Lesko K, Ruparel K, Wolf DH, Bilker WB, Gur RC. Limbic Activation Associated With Misidentification of Fearful Faces and Flat Affect in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 2007; 64, 1356-1366.
- Gur RE, McGrath C, Chan RM, Schroeder L, Turner T, Turetsky BI, Kohler C, Alsop D, Maldjian J, Ragland D, Gur RC. An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2002; 159, 1992–1999.

## H

- Haase A, Frahm J, Matthaei D, Merboldt KD, Hancicke W. FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip angle pulses. *Journal of Magnetic Resonance*, 1986; 67, 258-266.
- Haddock G, McCarron J, Terrier N, Faragher EB. Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions. The Psychotic Symptoms Rating Scale (PSYRATS). *Psychological Medicine*, 1999; 29, 879-889.
- Haines DE, Dietrichs E. An HRP study of hypothalamo-cerebellar and cerebellohypothalamic connections in squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J Comp Neurol*, 1984; 229, 559-575.
- Hall J, Whalley HC, McKirdy JW, Romaniuk L, McGonigle D, McIntosh AM, Baig BJ, Gountouna VE, Job DE, Donaldson DI, Sprengelmeyer R, Young AW, Johnstone EC, Lawrie SM. Overactivation of fear systems to neutral faces in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2008; 64, 70-73.
- Hamilton JD. *Time series analysis*. Princeton, NJ: Princeton Univ. 1994.
- Hampson M, Peterson BS, Skudlarski P, Gatenby JC, Gore JC. Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. *Hum Brain Mapp* 2002; 15:247–262.
- Hanson SJ, Gagliardi AD, Hanson C. Solving the brain synchrony eigenvalue problem: conservation of temporal dynamics (fMRI) over subjects doing the same task. *Journal of Computational Neurosciences* 2009; 27:103-114.

- Harrison LM, Penny W, Friston KJ. Multivariate autoregressive modeling of fMRI time series. *NeuroImage* 2003; 19, 1477-1491.
- Hayes MH. *Statistical digital signal processing and modeling*. New York: Wiley & Sons, 1996.
- Heath RG, Cox AW, Lustick LS. Brain Activity During Emotional States. *American Journal of Psychiatry*, 1974; 131, 858-862.
- Heath RG, Dempsey CW, Fontana CJ, Myers WA. Cerebellar stimulation: effects on septal region, hippocampus, and amygdala of cats and rats. *Biol Psychiatry*, 1978; 13, 501-529.
- Heath RG. Pleasure and brain activity in man. Deep and surface electroencephalograms during orgasm. *J Nerv Ment Dis*, 1972; 154, 3-18.
- Heath RG., Cox AW, Lustick LS. Brain Activity During Emotional States. *American Journal of Psychiatry*, 1974; 131, 858-862.
- Heeger DJ, Ress D. What does fMRI Activity Tell Us about Neuronal Activity? *Nature Review Neuroscience*, 2002; 16, 142.
- Hempel A, Hempel E, Schonknecht P, Stippich C, y Schroder J. Impairment in basal limbic function in schizophrenia during affect recognition. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2003; 122, 115-124.
- Hesse W, MÅNoller E, Arnold M, Schack B. The use of time-variant EEG Granger causality for inspecting directed interdependencies of neural assemblies. *J Neurosci Meth* 2003; 124:27-44.
- Hjorth B. An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source EEG channels. *Electroenceph Clin Neurophys* 1975; 39:526-30.
- Holstege G, Georgiadis JR. The emotional brain: neural correlates of cat sexual behavior and human male ejaculation. *Prog Brain Res*, 2004; 143, 39-45.
- Holt DJ, Kunkel L, Weiss AP, Goff DC, Wright CI, Shin LM, y cols. Increased medial temporal lobe activation during the passive viewing of emotional and neutral facial expressions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2006; 82, 153-162.
- Holt DJ, Weiss AP, Rauch SL, Wright CI, Zalesak M, Goff DC, y cols. Sustained activation of the hippocampus in response to fearful faces in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2005; 57, 1011-1019.
- Holt DJ, Weiss AP, Rauch SL, Wright CI, Zalesak M, Goff DC, y cols. Sustained activation of the hippocampus in response to fearful faces in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2005; 57, 1011-1019.
- Honey GD, Fu CHY, Kim J, Brammer MJ, Croudace TJ, Suckling J, Pich EM, Williams SCR, Bullmore ET. Effects of verbal working memory load on corticocortical connectivity modeled by path analysis of functional magnetic resonance imaging data. *NeuroImage* 2002; 17, 573-582.
- Hornak J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, O'Doherty J, Bullock PR, y cols. Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain*, 2003; 126, 1691-1712.
- Hutchison WD. y cols., Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement disorders: evidence from whole animal and human recordings. *J. Neurosci.* 2004; 24, 9240-9243.

- Hyvärinen A, Karhunen J, Oja E. Independent Component Analysis. Wiley-Interscience, New York, 2001.
- Hyvärinen A. Fast and Robust Fixed-Point Algorithms for Independent Component Analysis. IEEE Transactions on Neural Networks, 1999;10: 626–634.
- Hyvärinen A. Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis. IEEE Transactions on Neural Networks, 1999a; 10:626-634.
- Hyvärinen A. Independent component analysis in the presence of gaussian noise by maximizing joint likelihood. Neurocomputing, 1998a; 22:49-67.
- Hyvärinen A. New approximations of differential entropy for independent component analysis and projection pursuit. Advances in Neural Information Processing Systems, 1998b; 10:273-279.
- Hyvärinen A. Sparse code shrinkage: Denoising of nongaussian data by maximum likelihood estimation. Neural Computation, 1999c; 11(7):1739-1768.

## I

- Irons, D. The Nature of Emotion. *The Philosophical Review*, 1897; 6, 242-256.
- Isaksson A, Wennberg A, Zetterberg LH. Computer analysis of EEG signals with parametric models. Proc IEEE 1981; 69:451–61.

## J

- Jablensky A. The epidemiological horizon. In: Hirsch, S.R., Weinberger, D. (Eds.), Schizophrenia. *BlacProcesamiento emocional en psicosis: un estudio de neuroimagen funcional* 207 kwell, Oxford, 2003; 203-231.
- Jafri MJ, Pearlson GD, Stevens M, Calhoun VD. A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *Neuroimage*, 2008; 39, 1666-81.
- James W. What is an emotion? *Mind*, 1884; 9, 188-205.
- Jansen BH. Analysis of biomedical signals by means of linear modeling. *CRC Crit Rev Biomed Eng* 1985; 12:343–92.
- Jenkins GM, Watts DG. Spectral analysis and its applications. SF: Holden- Day, 1968.
- Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer’s disease. *Clin. Neurophysiol.* 2004; 115, 1490–1505.
- Johnston P, Stojanov W, Devir H, y Schall U. Functional MRI of facial emotion recognition deficits in schizophrenia and their electrophysiological correlates. *European Journal of Neuroscience*, 2005; 22, 1221–1232.
- Jones M. y Sibson R. What is projection pursuit? *J. of the Royal Statistical Society, Ser, A.*, 1987; 150:1-36.
- Jueptner M, Rijntjes M, Weiller C, Faiss JH., Mueller SP., Diener HC. Localization of a cerebellar timing process using PET. *Neurology*, 1995; 45, 1540-1545.

- Jutten C, Herault J. Blind separation of sources, part I: An adaptive algorithm based on neuromimetic architecture. *Signal Processing*, 1991; 24: 1–10.

## K

- Kalin NH, Shelton SE, Davidson RJ. The Role of the Central Nucleus of the Amygdala in Mediating Fear and Anxiety in the Primate. *Journal of Neuroscience*, 2004; 24, 5506-5515.
- Kamiński M, Liang H. Causal influence: advances in neurosignal analysis. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 2005, 33: 347–430.
- Kamitake T, Harashima H, Miyakawa H. A time-series analysis method based on the directed transinformation. *Electronics and Communications in Japan* 1984; 67-A(6).
- Kapur, S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and 208 pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2003; 160, 13-23.
- Kay SM. *Modern spectral estimation*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1988.
- Kay SR, Fizzbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1987; 13, 261-276.
- Kelly EF, Lenz JE, Franaszczuk PJ, Truong YK. A general statistical framework for frequency-domain analysis of EEG topographic structure. *Comput Biomed Res* 1997; 30:129–64.
- Kemp B, Lopes da Silva FH. Model-based analysis of neurophysiological signals. In: Weitekunat R, editor. *Digital biosignal processing*, Amsterdam: Elsevier, 1991; 129–155.
- Kiebel SJ, David O, Friston KJ. Dynamic causal modelling of evoked responses in EEG/MEG with lead-field parameterization. *NeuroImage* 2006; 30, 1273-1284.
- Kim D, Burge J, Lane T, Pearlson GD, Kiehl KA, Calhoun, V.D. Hybrid ICA-Bayesian network approach reveals distinct effective connectivity differences in schizophrenia. *NeuroImage*, 42, 2008; 1560–1568.
- Kim DI, Mathalon DH, Ford JM, Mannell M, Turner JA, Brown GG, Belger A, Gollub R, Lauriello J, Wible C, O’Leary D, Lim K, Toga A, Potkin SG, Birn F, Calhoun VD. Auditory Oddball Deficits in Schizophrenia: An Independent Component Analysis of the fMRI Multisite Function BIRN Study. *Schizophrenia Bulletin*, 2009; 35, 67-81.
- Kim, H., Somerville, L. H., Johnstone, T., Alexander, A. L., Whalen, P. J. Inverse amygdala and medial prefrontal cortex responses to surprised faces. *Neuroreport*, 2003; 14, 2317-2322.
- Kitagawa G, Gersch W. Smoothness priors analysis of time series. *Lecture Notes in Statistics*, NY, Springer, 1996; 116.
- Kober H, Barrett LF, Joseph J, Bliss-Moreau E, Lindquist K, Wager TD. Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, 2008; 42, 998-1031.
- Kong J, Gollub RL, Rosman IS, Webb JM, Vangel MG, Kirsch I y cols. Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 2006; 26, 381-388.
- Kopell N, Ermentrout GB, Whittington MA, Traub RD. Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000; 97,1867–1872.

- Korzeniewska A, MaÅLnczak M, KamiÅLnski M, Blinowska KJ, Kasicki S. Determination of information flow direction between brain structures by a modified Directed Transfer Function method (dDTF). *J Neurosci Meth* 2003; 125:195–207.
- Kosaka H, Omori M, Murata T, Iidaka T, Yamada H, Okada T, Takahashi T, Sadato N, Itoh H, Yonekura Y, Wada Y. Differential amygdala response during facial recognition in patients with schizophrenia: an fMRI study. *Schizophrenia Research*, 2002; 57, 87–95.
- Kring AM, Moran EK. Emotional response deficits in schizophrenia: Insights from affective science. *Schizophrenia Bulletin*, 2008; 34, 819-834.

## L

- Laird AR, Fox PM, Price CJ, Glahn DC, Uecker AM, Lancaster JL, y cols., ALE meta-analysis: controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Hum Brain Mapp*, 2005; 25, 155-164.
- Lane RD, McRae K. Neural substrates of conscious emotional experience: A cognitive-neuroscientific perspective. In M. Beauregard (Ed.), *Consciousness, emotional self-regulation and the brain 2004*; 87-122. Amsterdam: John Benjamins.
- Laughlin SB, y Sejnowski TJ. Communication in neuronal networks. *Science* 2003; 301, 1870–1874.
- Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*, 1973; 242, 190-191.
- Lawes IN, Barrica TR, Murugam V, Clark CA. Atlas based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. In International Society of Magnetic Resonance in Medicine 15th Annual Meeting, Abstract #229, Berlin, Germany, 2007.
- LeDoux JE. Emotion Circuits in the Brain. *Annual Review of Neuroscience*, 2000; 23, 155-184.
- Lee L, Harrison LM, Mechelli A. A report of the functional connectivity workshop, Dusseldorf 2002. *NeuroImage* 2003; 19: 457-465.
- Liang H, Ding M, Bressler SL. Temporal Dynamics Of Information Flow In The Cerebral Cortex. *Neurocomputing* 2001; 38–40:1429–35.
- Liao W, Marinazzo D, Pan Z, Gong Q, Chen H. Kernel Granger causality mapping effective connectivity on fMRI data. *IEEETrans Med Imaging* 2009; 28:1825–1835.
- Liberzon I, Phan KL, Decker LR, Taylor SF. Extended amygdala and emotional salience: a PET activation study of positive and negative affect. *Neuropsychopharmacology*, 2003; 28, 726-733.
- Liester MB. Toward a new definition of hallucination. *American Journal of Orthopsychiatry*, 1998; 68, 305-312.
- Liu Y, Adali T, Calhoun VD. Estimating the number of independent component for fMRI data. *Human Brain Mapping*, 2007; 28, 1251-1266.
- Llinas RR, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E, Mitra PP. Thalamocortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 96, 1999; 15222–15227.

- Londei A, D'Ausilio A, Basso D, Sestieri C, Del Gratta C, Romani GL, Olivetti Belardinelli M. Brain network for passive word listening as evaluated with ICA and Granger causality. *Brain Res Bull* 2007; 72:284–292.
- Lovick TA. Inhibitory modulation of the cardiovascular defence response by the ventrolateral periaqueductal grey matter in rats. *Experimental Brain Research*, 1992; 89, 133-139.
- Lowe MJ, Mock BJ, Sorenson JA. Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *Neuroimage* 1998; 7:119–132.
- Lutkepohl H. *Introduction To Multiple Time Series Analysis*. NY: Springer, 1993.

## M

- Maddock RJ. The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends Neurosci*, 1999; 22, 310-316.
- MÅNoller E, Schack B, Arnold M, Witte H. Instantaneous multivariate EEG coherence analysis by means of adaptive high-dimensional autoregressive models. *J Neurosci Meth* 2001; 105:143–58.
- Mantani T, Okamoto Y, Shirao N, Okada G, Yamawaki S. Reduced activation of posterior cingulate cortex during imagery in subjects with high Degrees of Alexithymia: A functional magnetic resonance imaging study *Biological Psychiatry*, 2005; 57, 982-990.
- Mantini D, Perrucci MG, Del Gratta C, Romani GL, Corbetta M. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:13170–13175.
- Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *Neuroimage* 2007; 37: 579–588.
- Marple SL. *Digital Spectral Analysis With Applications* Prentice-Hall Signal Processing Series. New Jersey: Simon & Schuster, 1987.
- Martin A, Chao LL. Semantic memory and the brain: Structure and processes. *Current Opinion in Neurobiology*, 2001; 11, 194-201.
- McCarthy, G., Puce, A., Constable, R. T., Krystal, J. H., Gore, J. C., Goldman-Rakic, P. Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory tasks measured by functional MRI. *Cerebral Cortex*, 1996; 6, 600-611.
- McDonald AJ. Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Prog Neurobiol*, 1998; 55, 257-332.
- McIntosh AR, Gonzalez-Lima F. Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Hum Brain Mapping*. 1994; 2: 2-22.
- McKeown MJ, Hansen LK, Sejnowski TJ. Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise? *Current Opinion in Neurobiology*, 2003; 13, 620–629.
- McKeown MJ, Makeig S, Brown G, Kindermann S, Sejnowski TJ. Modes or models: a critique on independent component analysis for fMRI - reply to commentary by Prof Friston. *Trends of Cognition Procesamiento emocional en psicosis: un estudio de neuroimagen funcional* 213 *Science*, 1998; 2, 375.
- McKeown MJ, Makeig S, Brown GG, Jung TP, Kindermann SS, Bell AJ, y cols. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Mapp*, 1998; 6:160-88.
- McKiernan KA, Kaufman JN, Kucera-Thompson J, Binder JR. A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J Cogn Neurosci* 2003; 15:394–408.

- Mesulam MM, Mufson EJ. Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J Comp Neurol*, 1982; 212, 1- 22.
- Mesulam, M. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann.Neurol.* 1990; 8:597-613.
- Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev*, 2000; 31, 236-250.
- Middleton FA, Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science*, 1994; 266, 458.
- Middleton FA, Strick PL. Cerebellar Projections to the Prefrontal Cortex of the Primate. *Journal of Neuroscience*, 2001; 21, 700.
- Milad MR, Quirk GJ. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*, 2002; 420, 70-74.
- Miller LJ. Qualitative changes in hallucinations. *American Journal of Psychiatry*, 1996; 153, 265–267.
- Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey K A, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer’s disease. *Annals of Neurology*, 1997; 42, 85-94.
- Mitchell JP, Banaji MR, Macrae CN. General and specific contributions of the medial prefrontal cortex to knowledge about mental states. *NeuroImage*, 2005b; 28, 757-762.
- Morf M, Vieira A, Lee D, Kailath T. Recursive multichannel maximum entropy spectral estimation. *IEEE Trans Geosci Electronics* 1978; 16:85–94.
- Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J. Diffusion weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology*, 1990; 187: 439–446.
- Murphy FC, Nimmo-Smith I, Lawrence AD. Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2003; 3, 207-233.

## N

- Nader K, Majidishad P, Amorapanth P, LeDoux JE. Damage to the lateral and central, but not other, amygdaloid nuclei prevents the acquisition of auditory fear conditioning. *Learning and memory Cold Spring Harbor, N.Y.*, 2001; 8, 156-163.
- Nimchinsky EA, Vogt LJ, Hof PR. Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *J Comp Neurol*, 1995; 359, 490-506.

## O

- Obrig H, Hirth C, Junge-Hülsing JG, Döge C, Wenzel R, Wolf T, Dirnagl U, Villringer A. Length of resting period between stimulation cycles modulates hemodynamic response to a motor stimulus. *Advances in experimental medicine and biology*, 1997; 411, 471-80.
- Ochsner KN, Bunge SA, Gross JJ, Gabrieli JD. Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cogn Neurosci*, 2002; 14, 1215-1229.
- Ochsner KN, Knierim K, Ludlow DH, Hanelin J, Ramachandran T, Glover G, y cols. Reflecting upon Feelings: An fMRI Study of Neural Systems Supporting the Attribution of Emotion to Self and Other. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2004; 16, 1746-1772.

- Ogawa S, Lee T, Kay A, Tank D. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1990; 87, 216 9868-72.
- Ogawa S, Menon RS, Kim SG, Ugurbil, K. On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain. *Annual Review Biophysiological and Biomolecular Structural*, 1998; 27, 447-474.
- Olbrich HM, Maes H, Valerius G, Langosch JM, Feige B. Event-related potential correlates selectively reflect cognitive dysfunction in schizophrenics. *Journal of Neural Transmission*, 2005; 112, 283-95.
- Olfield RC. The assesment and analysis of handedness: the Edinburg inventory, *Neuropsychologia*, 1971; 9, 97-113.
- Ongur D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex*, 2000; 10, 206-219.
- Ongur D, An X, Price JL. Prefrontal cortical projections to the hypothalamus in macaque monkeys. *J Comp Neurol*, 1998; 401, 480-505.
- Oppenheim AV, Schafer RW. *Discrete-time signal processing*. Prentice Hall. NJ: Englewood Cliffs, 1989.

## P

- Panksepp J. *Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotions*: Oxford University Press. 1998.
- Papoulis A. *Probability, Random Variables, and Stochastic Processes*. 3rd de. McGraw-Hill, 1991.
- Passingham RE, Stephan KE, y Kotter R. The anatomical basis of functional localization in the cortex. *Nature Rev. Neurosci.* 2002; 3, 606–616.
- Paton JJ, Belova MA, Morrison SE, Salzman CD. The primate amygdala represents the positive and negative value of visual stimuli during learning. *Nature*, 2006; 439, 865-870.
- Pauling L, Coryell CD. The magnetic properties and structure of the hemochromogens and related substances. *Proc Natl. Ac. Sciences USA*, 1936; 22, 159.
- Penny WD, Roberts SJ. Bayesian multivariate autoregressive models with structured priors. *IEE Proceedings of Vision and Image Signal Processing* 2002; 149, 33-41.
- Penny WD, Roberts SJ. Bayesian multivariate autoregressive models with structured priors. *IEE Proc Vision Image Sig Proc* 2002; 149:33–41.
- Penny WD, Stephan KE, Mechelli A, Friston KJ. Modeling functional integration: a comparison of structural equation and dynamic causal models. *NeuroImage* 2004a; 23: 264–274.
- Pérez Velázquez JL, Barcelo F, Hung Y, Leshchenko Y, Nenadovic V, Belkas J, Raghavan V, Brian J, García Domínguez L. Decreased brain coordinated activity in autism spectrum disorders during executive tasks: Reduced long-range synchronization in the fronto-parietal networks. *International Journal of Psychophysiology*, 2009; 73, 341-349.



- Perez Velazquez JL, y Wennberg R. Metastability of brain states and the many routes to seizures: Numerous causes, same result. En: Pandalai, S. G. (Ed.) *Recent research developments in biophysics, Vol 3* Kerala, India: Transworld Research Network. 2004; 25–59.
- Pérez Velázquez JL. Actividad coordinada en el cerebro: Reflejo y determinante de comportamientos. *Ciencia Cognitiva: Revista Electrónica de Divulgación*, 2009; 3:3, 72-75.
- Peterson BS, Skudlarski P, Gatenby JC, Zhang H, Anderson AW, Gore JC. An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biological psychiatry*, 1999; 45, 1237-58.
- Pham DT, Garrat P, y Jutten C. Separation of a mixture of independent sources through a maximum likelihood approach. *Proc. EUSIPCO*, 1992; 771-774.
- Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 2002; 16, 331-348.
- Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*, 2003a; 54, 504–514.
- Phillips ML, Williams L, Senior C, Bullmore ET, Brammer MJ, Andrew C, Williams SC, David AS. A differential neural response to threatening and non-threatening negative facial expressions in paranoid and non-paranoid schizophrenics. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 1999; 92, 11–31.
- Picard H, Amado I, Mouchet-Mages S, Olié JP, Krebs MO. The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidences. *Schizophr Bull.* 2008;34:155-72.
- Piñeiro R, Matthews PM. Introduction to functional magnetic resonance. *Revista de Neurología*, 2000; 31, 983-991.
- Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *NeuroImage*, 1999; 10, 15-35.
- Posey TB, Losch ME. Auditory hallucinations of hearing voices in 375 normal subjects. *Imagination, Cognition and Personality*, 1983; 3, 99-113.
- Priestley MB. *Spectral analysis and time series*. Academic Press, 1981.
- Proakis JG, Manolakis DG. *Digital signal processing: principles, algorithms and applications*. Prentice Hall. NJ: Englewood Cliffs, 1996.
- Purcell E, Torrey H, Pound R. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical Review*, 1946; 69, 37-38.

## R

- Ramnani N, Timothy EJ, Behrens Will Penny, y Paul M. Matthews. New Approaches for Exploring Anatomical and Functional Connectivity in the Human Brain. *BIOL PSYCHIATRY* 2004 xx,xx,xxx.
- Reske M, Kellermann T, Habel U, Jon Shah N, Backes V, Von Wilmsdorff M, Stöcker T, Gaebel W, Schneider F. Stability of emotional dysfunctions? A long-term fMRI study in first-episode schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 2007; 41, 918-927.

- Roberts NA, Beer JS, Werner KH, Scabini D, Levens SM, Knight RT, y cols. The impact of orbital prefrontal cortex damage on emotional activation to unanticipated and anticipated acoustic startle stimuli. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2004; 4, 307-316.
- Roebroeck A, Formisano E, Goebel R. Mapping directed influence over the brain using Granger causality and fMRI. *Neuroimage* 2005; 25:230–242.
- Rogers BP, Morgan VL, Newton AT, Gore JC. Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magnetic Resonance Imaging*, 2007; 25:1347-1357.
- Rowe JB, Stephan KE, Friston KJ, Frackowiak RJ, Lees A, Passingham RE. Attention to action in Parkinson's disease. Impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain* 2002; 125, 276-289.
- Russell TA, Reynaud E, Kucharska-Pietura K, Ecker C, Benson PJ, Zelaya F, Giampietro V, Brammer M, David A, Phillips ML. Neural responses to dynamic expressions of fear in schizophrenia. *Neuropsychologia*, 2007; 45, 107-123.

## S

- Saito Y, Harashima H. Tracking of information within multichannel record: causal analysis in EEG. In Yamaguchi N, Fujisawa K, editors. *Recent Advances in EEG and EMG Data Processing*. Amsterdam: Elsevier, 1981, 133–146.
- Salamone JD, Cousins MS, Snyder BJ. Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*, 1997; 21, 341-359.
- Salinas E, Sejnowski TJ. Impact of correlated synaptic input on output firing rate and variability in simple neuronal models. *J. Neurosci*. 2000; 20, 6193–6209
- Sameshima K, Baccalá LA. Using partial directed coherence to describe neuronal ensemble interactions. *J Neurosci Meth* 1999; 94:93–103.
- Sanjuán J, González, JC, Aguilar EJ, Leal C, Van Os J. Pleasurable auditory hallucinations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2004; 110, 273-278.
- Sanjuán J, Lull JJ, Aguilar EJ, Martí-Bonmati L, Moratal D, Gonzalez JC, y cols. Emotional words induced enhanced brain activity in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Psychiatry Research*, 2007; 154, 21-29.
- Sanjuán J, Lull JJ, Martí-Bonmatí L, Aguilar García-Iturrospe EJ, Gadea M, Moratal-Pérez D, González JC, Robles M, 2005. Emotional auditory paradigm in neuroimaging: a base for the study of psychosis. *Actas Esp. Psiquiatr*. 33, 383–389.
- Sanjuán J, Tolosa A, González JC, Aguilar EJ, Pérez-Tur J, Nájera C, Moltó MD, de Frutos R. Association between FOXP2 polymorphisms and schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatric Genetic*, 2006; 6, 67-72.
- Sanjuán, J. The aetiopathogenesis of auditory hallucinations in psychosis. *Revista de Neurología*, 2006; 43, 280-286.
- Saper CB, Loewy AD, Swanson LW, Cowan WM. Direct hypothalamoautonomic connections. *Brain Res*, 1976; 117, 305-312.
- Saper CB. Central autonomic system. *The Rat Nervous System*, 1995; 107–135.

- Sarter M, Hasselmo ME, Bruno JP, Givens B. Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005; 48, 98-111.
- Schack B, Grieszbach G, Arnold M, Bolten J. Dynamic cross-spectral analysis of biological signals by means of bivariate ARMA process with time-dependent coefficients. *Med Biol Eng Comput* 1995; 33:605–10.
- Schack B, Krause W. Dynamic power and coherence analysis of ultra short-term cognitive process, a cognitive study. *Brain Topogr* 1995; 9:127–36.
- Schirmer A, Kotz SA. Beyond the right hemisphere: brain mechanisms mediating vocal emotional processing. *Trends in Cognitive Science*, 2006; 10, 24-30.
- Schmahmann JD, y Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 1998; 121(4), 561-579.
- Schneider F, Weiss U, Kessler C, Salloum JB, Posse S, Grodd W, Müller-Gartner HW. Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophrenia Research*, 1998; 34, 133–142
- Schneider T, Neumaier A. Estimation of Parameters and Eigenmodes of Multivariate Autoregressive Models. *ACM Trans Math Soft* 2001; 27:27–57, 58–65.
- Schnider SM, Kwong RH, Lenz FA, Kwan HC. Detection of feedback in the central nervous system using system identification techniques. *Biol Cybern* 1989; 60:203–12.
- Schoenbaum G, Chiba AA, Gallagher M. Orbitofrontal cortex and basolateral amygdala encode expected outcomes during learning. *Nat Neurosci*, 1998; 1, 155-159.
- Schoenbaum G, Setlow B, Saddoris MP, Gallagher M. Encoding predicted outcome and acquired value in orbitofrontal cortex during cue sampling depends upon input from basolateral amygdala. *Neuron*, 2003; 39, 855-867.
- Schutter DJ, van Honk J. Cerebellum. The cerebellum in emotion regulation: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. 2009; 8, 28-34.
- Schutter DJ, van Honk J. The cerebellum on the rise in human emotion. *Cerebellum*. 2005;4 , 290-4. Review.
- Seifert NY, Pauly K, Habel U, Kellermann T, Shah NJ, Ruhrmann S, Klosterkötter J, Schneider F, Kircher T. Increased neural response related to neutral faces in individuals at risk for psychosis.. *Neuroimage*, 2008; 40, 289-97.
- Seifert NY, Pauly K, Kellermann T, Shah NJ, Ott G, Herpertz-Dahlmann B, Kircher T, Schneider F, Habel U. Neuronal Correlates of Facial Emotion Discrimination in Early Onset Schizophrenia *Neuropsychopharmacology*, 2009; 34, 477–487.
- Sem-Jacobsen CW. *Depth-electrographic Stimulation of the Human Brain and Behavior: From Fourteen Years of Studies and Treatment of Parkinson's Disease and Mental Disorders with Implanted Electrodes*. CC Thomas. 1968.
- Sem-Jacobsen CW. Electrical stimulation and self-stimulation in man with chronic implanted electrodes. Interpretation and pitfalls of results. In A. Wauquier E. T. Rolls (Eds.), New York: Elsevier. *Brain-Stimulation Reward* 1976; 505–520.
- Seth AK. Causal connectivity of evolved neural networks during behavior. *Network* 2005; 16:35–54.

- Swards TV, Swards MA. Representations of motivational drives in mesial cortex, medial thalamus, hypothalamus and midbrain. *Brain Res Bull*, 2003; 61, 25-49.
- Shipley MT, Ennis M, Rizvi TA, Behbehani MM. Topographical Specificity of Forebrain Inputs to the Midbrain Periaqueductal Gray: Evidence for Discrete Longitudinally Organized Input Columns. In A. Depaulis R. Bandler (Eds.), *The Midbrain Periaqueductal Gray Matter: Functional, Anatomical, and Neurochemical Organization 1991*; 417-448 : Plenum Press.
- Skudlarski P, Constable RT, Gore JC. ROC analysis of statistical methods used in functional MRI: individual subjects. *Neuroimage*, 1999; 9, 311-329.
- Slade PD, Bentall RP. *Sensory deception: A scientific analysis of hallucination*. Londres and Sydney: Croom-Helm. 1988.
- Spencer KM. y cols. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2004; 101, 17288–17293.
- Spencer KM. y cols., Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J. Neurosci.* 2003; 23, 7407–7411.
- Sporns O y Tononi G. Classes of network connectivity and dynamics. *Complexity* 2002; 7, 28-38.
- Sporns O, Chialvo DR, Kaiser M. y Hilgetag CC. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends Cogn. Sci.* 2004; 8, 418–425.
- Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput. Biol.* 2005; 1: 245-251.
- Sporns O. Graph theory methods for the analysis of neural connection patterns. In Kötter, R. (ed) *Neuroscience Databases. A Practical Guide*, 2002; 169-183, Kluwer, Boston, MA.
- Sporns O. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biology*. 2008; 6: 159.
- Sporns O. *Network Analysis, Complexity and Brain Function*. *Complexity*, 2003; 8, 1.
- Spyers-Ashby JM, Bain PG, Roberts SJ. A comparison of fast Fourier transform (FFT) and autoregressive (AR) spectral estimation techniques for the analysis of tremor data. *J Neurosci Meth* 1998; 83:35–43.
- Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science*, 1991; 253, 1380.
- Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:12569–12574.
- Stephan KE, Friston KJ. Models of Effective Connectivity in Neural Systems. *Handbook of Brain Connectivity*. Springer, Berlin Heidelberg New Cork, 2007; 303-326.
- Stephane M, Hagen MC, Lee JT, Uecker J, Pardo PJ, Kuskowski MA, Pardo JV. About the mechanisms of auditory verbal hallucinations: a positron emission tomography study. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 2006; 31, 396–405.
- Stevens MC, Pearlson GD, Calhoun VD. Changes in the interaction of resting-state neural networks from adolescence to adulthood. *Hum Brain Mapp* 2009; 30:2356–2366.
- Strogatz SH. Exploring complex networks. *Nature* 2001; 410, 268–276.

- Sullivan RM, & Gratton A. Prefrontal cortical regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function in the rat and implications for psychopathology: side matters. *Psychoneuroendocrinology*, 2002; 27(1-2), 99-114.
- Sunaert S, Van Oostende S, Dymarkowski S, Wilms G, Van Hecke P, Marchal G. Functional magnetic resonance imaging visualises the brain at work (Review). *Acta Neurologica Belgica*, 1998; 98, 8-16.

## T

- Takahashi H, Koeda M, Oda K, Matsuda T, Matsushima E, Matsuura M, y cols. An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia. *Neuroimage*, 2004; 22, 1247-1254.
- Taylor SF, Phan KL, Britton JC, Liberzon I. Neural response to emotional salience in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2005; 30, 984-995.
- Theiler J, Eubank S, Longtin A, Galdrikian B, Farmer D. Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D* 1992; 58:77-94.
- Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ. Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: A reevaluation: *National Acad Sciences*. 1997.
- Thulborn K, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochimical Biophysics Acta*, 1982; 714, 265-270.
- Timofeev I, Steriade M. Neocortical seizures: initiation, development and cessation. *Neuroscience* 2004; 123, 299-336.
- Tononi G, Sporns O. Measuring information integration. *BMC Neuroscience* 2003; 4, 31.
- Traub RD. Fast oscillations and epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2003; 3, 77-79.
- Turner R, Le Bihan D, Moonen C, DesPres D, Frank J. Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magnetic Resonance Medical* 1991; 22, 159-166.
- Uddin LQ, Clare Kelly AM, Biswal BB, Xavier Castellanos F, Milham MP. Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality. *Hum Brain Mapp* 2009; 30:625-637.
- Upadhyay J, Silver A, Knaus TA, Lindgren KA, Ducros M, Kim DS, Tager-Flusberg H. Effective and structural connectivity in the human auditory cortex. *J Neurosci* 2008; 28:3341-3349.

## V

- Valenstein ES, Cox VC, Kakolewski JW. Reexamination of the role of the hypothalamus in motivation. *Psychol Rev*, 1970; 77, 16-31.
- Valenstein ES, Cox VC, Kakolewski JW. Modification of Motivated Behavior Elicited by Electrical Stimulation of the Hypothalamus. *Science*, 1968; 159, 1119.
- Van de Ven VG, Formisano E, Roder CH, Prvulovic D, Bittner RA, Dietz MG, Hubl D, Dierks T, Federspiel A, Esposito F, Di Salle F, Jansma B, Goebel R, Linden DE. The spatiotemporal pattern of auditory cortical responses during verbal hallucinations. *Neuroimage*, 2005; 27, 644-655.
- Van der Horst VG, y Holstege G. Sensory and motor components of reproductive behavior: pathways and plasticity. *Behav Brain Res*, 1998; 92, 157-167.

- Van der Stelt O, Belger A. y Lieberman JA. Macroscopic fast neuronal oscillations and synchrony in schizophrenia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2004; 101, 17567–17568.
- Vanzetta I, Grinvald A. Increased Cortical Oxidative Metabolism Due to Sensory Stimulation: Implications for Functional Brain Imaging. *Science*, 1999; 286, 1555-1558.
- Veeramani B, Narayanan K, Prasad A, Iasemidis LD, Spanias AS, Tsakalis K. Measuring the direction and the strength of coupling in nonlinear systems – a modeling approach in the state space. *IEEE Sig Proc Lett* 2004; 11:617–620.
- Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional Heterogeneity in Cingulate Cortex: The Anterior Executive and Posterior Evaluative Regions. *Cerebral Cortex*, 1992; 2, 435.

## W

- Wager TD, Smith EE. Neuroimaging studies of working memory: a metaanalysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2003; 3, 255-274.
- Wager TD, Barrett LF, Bliss-Moreau E, y cols. The neuroimaging of emotion. In: Lewis, M., Haviland-Jones, J.M., Barrett, L.F., eds. *The Handbook of Emotions*. 2008; 249-271 3rd ed New York, NY: Guilford.
- Wager TD, Jonides J, Smith EE, & Nichols TE. Towards a taxonomy of attention-shifting: Individual differences in fMRI during multiple shift types. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2005; 5, 127-143.
- Wager TD, Lindquist M, Kaplan L. Meta-analysis of functional neuroimaging data: current and future directions. *SCAN*. 2007; 2: 150–158.
- Wager TD, Reading S, y Jonides J. Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. *Neuroimage*, 2004; 22, 1679-1693.
- Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., y cols. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 2004; 303, 1162-1167.
- Wager TD, y Feldman Barrett L. From affect to control: Functional specialization of the insula in motivation and regulation. 2004.
- Wager, T. D., Reading, S, Jonides, J. Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. *Neuroimage*, 2004; 22, 1679-1693.
- Wagner AD, Maril A, Bjork RA, Schacter DL. Prefrontal contributions to executive control: fMRI evidence for functional distinctions within lateral Prefrontal cortex. *NeuroImage*, 2001; 14, 1337-1347.
- Walker DL, Davis M. Double dissociation between the involvement of the bed nucleus of the stria terminalis and the central nucleus of the amygdala in startle increases produced by conditioned versus unconditioned fear. *Journal of neuroscience the official journal of the Society for Neuroscience, The*, 1997; 17, 9375-9383.
- Wallace KJ, Rosen JB. Neurotoxic lesions of the lateral nucleus of the amygdala decrease conditioned fear but not unconditioned fear of a predator odor: comparison with electrolytic lesions. *Journal of neuroscience the official journal of the Society for Neuroscience, The*, 2001; 21, 3619-3627.
- Walters NB, Eickhoff SB, Schleicher A, Zilles K, Amunts K, Egan G. et al. Observer-Independent Analysis of High-Resolution MR Images of the Human Cerebral Cortex: In Vivo Delineation of Cortical Areas. *Human Brain Mapping* 2007; 28:1– 8.

- Wang XJ. In *Encyclopedia of Cognitive Science* London, MacMillan, 2003; 272–280.
- Waraczynski MA. The central extended amygdala network as a proposed circuit underlying reward valuation. *neuroscience and biobehavioral reviews*, 2006; 30, 472-496.
- Weinberger NM. Dynamic Regulation of Receptive Fields and Maps in the Adult Sensory Cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 1995; 18, 129-158.
- Whalen PJ, Kagan J, Cook RG, Davis FC, Kim H, Polis S, y cols. Human amygdala responsivity to masked fearful eye whites. *Science*, 2004; 306, 2061.
- Whalen PJ. Fear, Vigilance, and Ambiguity: Initial Neuroimaging Studies of the Human Amygdala. *Current Directions in Psychological Science*, 1998; 7, 177-188.
- Whittington MA, Traub RD, Kopell N, Ermentrout B, Buhl EH. Inhibition-based rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics. *Int. J. Psychophysiol.* 2000; 38, 315–336.
- Whittle P. On the fitting of multivariate autoregressions and the approximate factorization of a spectral matrix. *Biometrika* 1963; 50:129–34.
- Wildgruber D, Ackermann H, Kreifelts B, Ethofer T. Cerebral processing of linguistic and emotional prosody: fMRI studies. *Prog. Brain Research*, 2006; 156, 249–268.
- Wilke M, Lidzba K, Krageloh-Mann I. Combined functional and causal connectivity analyses of language networks in children: a feasibility study. *Brain Lang* 2009; 108:22–29.
- Williams L, Das P, Harris A, Liddell B, Brammer M, Olivieri G, y cols. Dysregulation of arousal and amygdala-prefrontal systems in paranoid schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2004; 161, 480–489.
- Worsley KJ, Cao J, Paus T, Petrides M, Evans AC. Applications of random field theory to functional connectivity. *Human Brain Mapping*, 1998; 6, 364-367.
- Worsley KJ, Friston KJ. Analysis of fMRI time-series revisited--again. *Neuroimage*, 1995; 2, 173-181.

## X

- Xu L, Pearson G, Calhoun V. Joint source based morphometry identifies linked gray and white matter group differences. *NeuroImage*, 2008; 44, 777-789.

## Y

- Yamashita O, Galka A, Ozaki T, Biscay R, Valdes-Sosa P. Recursive penalized least squares solution for dynamical inverse problems of EEG generation. *Human Brain Mapping* 2004; 21, 221-235.
- Yasui Y, Breder CD, Saper CB, Cechetto DF. Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *J Comp Neurol*, 1991; 303, 355-374.
- Ylipaavalniemi J, Vigário R. Analyzing consistency of independent components: An fMRI illustration. *NeuroImage*, 2008; 39, 169–180.

## Z

- Zetterberg L. Estimation of parameters for a linear difference equation with application to EEG analysis. *Math Biosci* 1969; 5:227–75.

- Zetterberg L. Experience with analysis and simulation of EEG signals with parametric description of spectra. In: Kellaway P, Petersen I, editors. *Automation of Clinical Electroencephalography*, NY: Raven Press, 1973; 161–201, 227–234.
- Zhou Z, Chen Y, Ding M, Wright P, Lu Z, Liu Y. Analyzing brain networks with PCA and conditional Granger causality. *Hum Brain Mapp* 2009; 30:2197–2206.
- Zoubir AM, Boashash B. The bootstrap and its application in signal processing. *IEEE Sig Proc Mag* 1998; 15:56–76.







