



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA – IZTAPALAPA
División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Posgrado en Ingeniería Biomédica

ANÁLISIS DE LA CONECTIVIDAD EFECTIVA Y FUNCIONAL EN LOS PARADIGMAS DE MEMORIA DE TRABAJO, ANTICIPACIÓN A LA RECOMPENSA Y RECONOCIMIENTO FACIAL DE EMOCIONES: UN ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (FMRI)

Tesis que presenta:

I.E. Eduardo Antonio Dragustinovis Ruiz

Para obtener el grado de:

Maestro en Ciencias (Ingeniería Biomédica)

Asesores: **Dr. Luis Jiménez Ángeles**

Dr. Cesar Romero Rebollar

Jurado calificador:

Presidente: **Dra. Verónica Medina Bañuelos** UAM-I _____

Secretario: **Dr. Erick Humberto Pasaye Alcaráz** UNAM-INB _____

Vocal: **Dr. Cesar Romero Rebollar** UAM-I _____

Ciudad de México a 21 de Abril del 2017.

Para citar esta tesis/To cite this thesis:

Dragustinovis-R E. A., "Análisis de la conectividad efectiva y funcional en los paradigmas de memoria de trabajo, anticipación a la recompensa y reconocimiento facial de emociones: un estudio de resonancia magnética funcional (fMRI)", Tesis M.S., Depto. Ing. Elect., Universidad Autónoma Metropolitana- Iztapalapa (UAM-I), Ciudad de México, México, 2017.

"eduardoantoniodr@gmail.com"

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mi padre, Antonio Dragustinovis Rangel[†].

Mi querido padre, esta vida no me será suficiente para expresarle la inmensa dicha de haber crecido bajo su ala, su guía, paciencia y perseverancia, es el fruto de su cariño y bondad lo que me ha formado como un hombre de principios y valores, un hombre de palabra que sigue aprendiendo de su ejemplo. Conservando su sonrisa dormida entre recuerdos le agradezco con el corazón y le dedico este logro. Porque siempre ha estado presente, de nuevo gracias papá.

A mi tío, Baltazar Guerrero Quintanar[†].

Tío, siempre le agradeceré el que me haya dado un espacio en su vida, con Usted termine de aprender y de formarme, gracias por haberme brindado de su cariño, consejos y enseñanzas, por ponerse en el lugar de mi padre y estar siempre presente en los logros y etapas que han marcado mi vida. Por estar conmigo hasta el último, a Ud. mi tío, le agradezco y le dedico este logro.

A mi esposa, Rocío Lizbeth Moreno Sánchez.

A ti, la mujer más hermosa, gracias por complementarme, entenderme y cuidarme, por darme todo de ti, por ayudarme a crecer y ser un mejor ser humano. Por estar conmigo en las desveladas y en las amanecidas, por tu dedicación, cariño y amor. Por permitirme ver crecer y disfrutar a nuestra hija durante sus primeros años de vida. A ti esposa mía, quien eres la razón, motivación y aliento no solo de este trabajo si no de cada abrir de ojos en cada amanecer, te dedico este logro y cada suspiro que hemos compartido juntos. Gracias por ser la mejor esposa y la mejor madre. Te amo.

A mi hija, Lía Sofía.

Mi pequeña, solía pensar que mi vida estaba completa hasta el día de tu llegada, fue ese momento en que nuestra existencia se llenó de júbilo. Es en esta edad en que apenas formas tus primeras memorias, y aunque no lo notes, me esfuerzo día a día para en tu primer recuerdo siempre aparecer como el mejor. Es increíble lo mucho que nos parecemos, lo mucho que en ti veo de mí, lo mucho que nos has enseñado de la vida. Hija, el siguiente sentimiento no lo tomes mal, pero no quiero que seas como yo, quiero que seas mejor!, permíteme tomarte de la mano, guiarte y llenarte de amor, permíteme ser tu guía, estar siempre a tu lado para que logres todo lo que te propongas en esta vida. Espero ser el mejor ejemplo en tu vida, y así, mediante tus recuerdos vivir por toda una eternidad. A ti mi pedacito de cielo te dedico este logro.

A mi Familia.

Por habernos apoyado y proveído con lo suficiente para poder terminar esta etapa académica.

A las familias: Sánchez Rolon, Moreno Sánchez, Lozano Morales, Ortiz Salas, González Guerrero, Genchi Luna y Chávez Chávez.

Por permitirnos ser uno más de ustedes, acompañarnos durante todos estos años y ser parte fundamental en nuestras vidas. Por su apoyo, cariño, cuidados y consejos ya que sin ustedes este logro aun estaría distante. Gracias por ser parte de nuestras vidas y creer en nosotros.

Al M.C. José Luis Javier Sánchez González.

Le agradezco de manera infinita el apoyo brindado tanto para culminar mis estudios de licenciatura como para iniciar este estudio de maestría. Es Ud. una persona que sin duda alguna trasciende sobre el camino de los demás por su calidad y cualidades como persona, convirtiéndolo en un ejemplo a seguir. Maestro, por haber creído que esto era posible le dedico este logro.

A mis amigos.

A Olivia Del Carmen S. B., Martin R. M., Diana M. C. y A Miguel F. L. gracias por sus contribuciones y enseñanzas, sin ustedes el iniciarme en esta área hubiera sido funesto.

Al Dr. Juan Carlos Axayacatl Morales Guadarrama.

Doctor, de nuevo le agradezco por todo el apoyo, consejos y experiencia brindada durante la realización de este proyecto, sin ellos, esta odisea hubiera sido aún más teatral.

A mis asesores: Dr. Luis Jiménez Ángeles y Dr. Cesar Romero Rebollar.

Por su apoyo, contribución y dirección brindados durante el presente proyecto de investigación, así como también por apoyarnos con las entrevistas psiquiátricas y neuropsicológicas.

Al Dr. Erick Humberto Pasaye Alcaráz

Por sus valiosas correcciones, aportaciones y enseñanzas a este trabajo.

A los Técnicos Radiólogos.

Luis Sánchez Carmona, Yaacob Villavicencio Flores y Blanca Delgado, ustedes son parte fundamental de este trabajo, gracias por su ayuda y contribuciones y por hacer esta experiencia tan amena.

Al PhD Jorge Armony.

Por apoyarnos con los paradigmas, los cuales, fueron implementados en este proyecto.

A la Universidad Autónoma Metropolitana- Iztapalapa y al Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica (CI3M).

Por los recursos materiales, la infraestructura y la orientación recibida para la elaboración de este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

Por el apoyo financiero brindado durante la realización de mis estudios de maestría.

RESUMEN

En muchos estudios se ha establecido el grupo de regiones cerebrales que se ven presentes o ausentes en poblaciones clínicamente enfermas, generalmente, por medio de técnicas de conectividad cerebral cubriendo un solo proceso cognitivo a la vez. Lo anterior ha servido para lograr caracterizar esas redes neuronales, sin embargo, hay muy pocos trabajos donde se realiza un panorama más completo de la red neuronal implicada en dicho proceso cognitivo y que implementan más de un tipo de técnica de conectividad cerebral para caracterizar dicha red. El objetivo del presente estudio fue caracterizar las redes neuronales implicadas en los procesos de memoria de trabajo, anticipación a la recompensa, y procesamiento emocional aversivo mediante conectividad funcional y conectividad efectiva. Se evaluaron 10 sujetos adultos voluntarios sanos (5H, 5M) mediante fMRI utilizando los paradigmas N-Back (carga de memoria de trabajo 0-Back y 2-Back), Monetary Incentive Delay task (MIDt, anticipación a la recompensa) y Face Matching task (FMt, procesamiento emocional aversivo). Se caracterizaron las redes neuronales implicadas en estos procesos cognitivos mediante Imagenología por Resonancia Magnética funcional (fMRI), Análisis de Componentes Independientes (ICA) para medir la conectividad funcional y para estimar las dinámicas (conectividad efectiva) que se producen entre algunas de las regiones involucradas en los procesos mencionados anteriormente se implementó la técnica del Modelado Causal Dinámico (DCM).

El resultado del análisis de la conectividad efectiva de N-Back indica una fuerte conexión de la corteza dorso lateral Prefrontal a la corteza parietal en ambas direcciones, así mismo, de la corteza parietal a la visual, mientras que no se detectó alguna influencia significativa por parte de las perturbaciones externas. El resultado del modelo de MIDt indicó que hubo una fuerte influencia de las perturbaciones externas (estímulos de ganar y perder) sobre el tálamo, así como, una fuerte conexión entre el tálamo y el núcleo accumbens. Los resultados del modelado del FMt mostraron que solo la perturbación externa con los estímulos neutrales fue significativa, así como, las conexiones de la amígdala al giro fusiforme y de la amígdala a la corteza Orbitofrontal. Del ICA, no se encontró ningún componente independiente dentro de la red del N-back, mientras que para el MIDt se encontró un solo componente independiente que representa la conectividad dentro de esta red neuronal y para el FMt encontramos dos componentes que representan la conectividad neuronal. Para la obtención de los componentes independientes significativos se implementó el algoritmo de FastICA con 20 iteraciones para darle validez.

En resumen, las técnicas de conectividad funcional y conectividad efectiva nos permitieron denotar las regiones cerebrales involucradas en los tres procesos cognitivos de nuestro interés. En el caso del Modelado Causal Dinámico, para la memoria de trabajo, nuestro modelo mostro conexiones endógenas significativas entre la corteza dorsolateral prefrontal (dlPFC) y la corteza parietal (PC), así como, en la corteza parietal con la corteza visual. Para la anticipación a la recompensa solo se encontró significativa la conexión endógena del tálamo al núcleo accumbens y las perturbaciones externas con los estímulos de ganar y perder. Mientras que para el reconocimiento emocional aversivo se encontraron conexiones endógenas significativas entre la amígdala (AMI) y el giro fusiforme (GF), y, entre la amígdala y la corteza orbito frontal (OFC); solo las perturbaciones externas con contenido emocional neutral fueron significativas. A pesar de coincidir en varias características

con los modelos de otros autores consideramos que los resultados para este tipo de análisis no son concluyentes debido a distintos factores, entre ellos, el reducido número de la muestra. Para el Análisis por Componentes Independientes (ICA), de la memoria de trabajo, no se pudo representar la red neuronal con ningún componente independiente, lo anterior, puede atribuirse a la complejidad de la carga de memoria utilizada en el experimento provocando que las modulaciones entre ambas cargas de memoria (0-Back y 2-Back) sean muy similares entre sí. En el caso de la anticipación a la recompensa y del procesamiento emocional aversivo se comprueba la existencia del conjunto de regiones cerebrales subyacentes a estos procesos. La red neuronal “Central-temporal”, representada por el componente independiente encontrado, IC11, se encuentra modulada positivamente para los estímulos de ganar dentro del proceso de anticipación a la recompensa. Por otro lado, la red neuronal “Fusiforme-Parahipocampal”, representada por el componente independiente, IC10, y la red neuronal “Temporal superior-Central-Insular”, representada por el componente independiente, IC16, ambas dentro del proceso emocional aversivo, se encuentran moduladas positivamente para los estímulos con contenido facial e imágenes neutrales, respectivamente. Siendo estas tres redes neuronales bajo estos dos procesos cognitivos las aportaciones más notables de este estudio.

ÍNDICE

<i>Para citar esta tesis/To cite this thesis:</i>	1
DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS	2
RESUMEN	4
ÍNDICE	6
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 Breve historia de la Resonancia Magnética (MR)	10
1.2 Imagenología por Resonancia Magnética (MRI)	11
1.3 Generación de la señal de MR.....	12
1.3.1 Alineación del protón.....	13
1.3.2 Frecuencia de Larmor	15
1.3.3 Excitación	15
1.3.4 Relajación.....	16
1.4 Imagenología por Resonancia Magnética Funcional (fMRI).....	19
1.5 Diseño experimental	23
1.5.1 Diseño experimental por bloques.....	24
1.5.2 Diseño experimental por eventos.....	24
1.5.3 Diseño experimental mixto.....	24
1.6 Linealidad de la respuesta hemodinámica.....	25
1.7 El Modelo Lineal General (GLM)	27
1.7.1 Análisis por Efectos Fijos (FFX).....	30
1.7.2 Análisis por Efectos Aleatorios (RFX)	31
2. ANTECEDENTES	32
2.1 ¿Qué es la conectividad?.....	32
2.1.2 Conectividad Estructural.....	33
2.1.3 Conectividad Funcional.....	34
2.1.4 Conectividad Efectiva.....	46
2.2 Procesos cognitivos de interés.....	53
2.2.1 Memoria de trabajo	53
2.2.2 Anticipación a la recompensa	55
2.2.3 Reconocimiento facial de emociones	58
2.2.4 Hallazgos relacionados con los paradigmas implementados	61

3. HIPÓTESIS.....	63
3.1 Hipótesis particulares.....	63
4. OBJETIVO.....	64
4.1 Objetivos específicos.....	64
5. METODOLOGÍA	65
5.1 Planeación del proyecto.....	65
5.1.1 Diseño experimental.....	66
5.1.2 Experimento.....	66
5.1.3 Procesamiento de las imágenes funcionales.....	66
5.1.4 Análisis de los resultados.....	67
5.2 Población de estudio.....	67
5.2.1 Criterios de inclusión.....	67
5.2.2 Criterios de exclusión.....	69
5.3 Estudios de RM.....	70
5.4 Descripción de los paradigmas.....	70
5.4.1 N-Back.....	71
5.4.2 MIDt.....	72
5.4.3 FMt.....	73
5.5 Parámetros de adquisición.....	75
5.6 Análisis de las imágenes.....	75
5.6.1 Pre-procesamiento.....	76
5.6.2 Análisis de primer nivel (Especificación del modelo de fMRI).....	79
5.6.3 Análisis de segundo nivel (Análisis de los efectos aleatorios).....	83
5.6.4 Análisis por componentes independientes (FastICA).....	86
5.6.5 Modelado Causal Dinámico (DCM).....	96
6. RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	101
6.1 N-Back.....	103
6.1.1 Primer nivel grupal.....	103
6.1.2 Segundo nivel.....	105
6.1.3 ICA.....	106
6.1.4 DCM.....	107
6.1.5 Discusión (N-Back).....	110
6.2 MIDt.....	112
6.2.1 Primer nivel grupal.....	112

6.2.2 Segundo nivel.....	114
6.2.3 ICA.....	116
6.2.4 DCM.....	120
6.2.5 Discusión (MIDt).....	123
6.3 FMt.....	124
6.3.1 Primer nivel grupal.....	124
6.3.2 Segundo nivel.....	126
6.3.3 ICA.....	128
6.3.4 DCM.....	134
6.3.5 Discusión (FMt).....	136
7. CONCLUSIÓN.....	137
8. RECOMENDACIONES DE TRABAJO A FUTURO.....	139
9. BIBLIOGRAFÍA.....	140
10. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....	153
11. ABREVIATURAS.....	157
12. ANEXOS.....	159
Anexo 1. Código MATLAB para la ejemplificación del principio de ICA.....	159
Anexo 2. Lecturas complementarias para DCM.....	160
Anexo 3. Parámetros para el pre-procesamiento de las imagines funcionales.....	161
Anexo 4. Parámetros para la matriz de diseño de los tres paradigmas implementados.....	162
Anexo 5. Onsets de las condiciones establecidas en la especificación del modelo para el análisis del primer nivel de cada paradigma.....	163
Anexo 6. Tipos de contrastes.....	164
Anexo 7. Matrices de diseño del análisis de 1er nivel individual y grupal para los paradigmas MIDt y el FMt.....	165
Anexo 8. Contrastes grupales (fMRI).....	167
Anexo 9. Dendogramas y graficas de similitud de los componentes independientes.....	170
Anexo 10. Índice de calidad (I_q) de los componentes independientes.....	171
Anexo 11. Índice R de los componentes independientes.....	172
Anexo 12. Grafica 2-D de los componentes independientes.....	173
Anexo 13. "Slice View" de los contrastes principales (x_j View).....	174
Anexo 14. Coordenadas de las regiones principales implicadas los modelos de DCM.....	180
Anexo 15. Seminarios, Cursos y Publicaciones durante el posgrado.....	183

1. INTRODUCCIÓN

Un proceso cognitivo es el conjunto de procedimientos que nos permiten asimilar, procesar, codificar, almacenar y recuperar información por medio de la percepción, experiencia u otras vías sensoriales [1],[2].

En dichos procesos intervienen facultades muy diversas, como la percepción sensorial de la información, el aprendizaje (lenguaje, lectura y escritura), la memoria o la capacidad de razonamiento [2].

Los procesos cognitivos, por lo tanto, son los procedimientos que realiza el ser humano para incorporar, organizar, filtrar, codificar y evaluar la información percibida por alguna vía sensorial, lo que implica que la información sea almacenada en el cerebro del individuo, el cual, se encuentra organizado en un conjunto de redes ampliamente distribuidas (redes neuronales) [3], dichas redes, involucran la función y actividad de regiones cerebrales y subcorticales que dan lugar a la formación de dichos procesos cognitivos. Esto hace que los procesos cognitivos puedan ser analizados desde diferentes disciplinas y ciencias [2].

Para ver la actividad de los tres procesos cognitivos se requiere del uso de la técnica de Imagenología por Resonancia Magnética Funcional (fMRI), la cual, es capaz de detectar los cambios fisiológicos ocurridos en las estructuras del cerebro relacionados con procesos mentales, por ejemplo, durante la ejecución de una tarea cognitiva [4]. Esta técnica nos permite detectar y hacer distinciones de funcionalidad entre regiones cerebrales específicas, por ejemplo, diferenciar las áreas implicadas en el procesamiento de caras respecto a las involucradas durante el procesamiento de objetos [4].

Después de haber adquirido las imágenes de fMRI, el siguiente paso es analizar la conectividad cerebral en cada uno de los tres procesos cognitivos mencionados anteriormente, para lograrlo, se hace uso de las técnicas de conectividad funcional (fcMRI) y de conectividad efectiva (fMRI EC). A diferencia de la fMRI, que nos permite ver la actividad que las estructuras cerebrales tuvieron, estas dos técnicas nos permiten ver la dependencia estadística entre regiones que se encuentran distanciadas entre sí, así como, la influencia que una región ejerce sobre otra región debido a las perturbaciones externas (estímulos visuales) de cada tarea experimental. Aunque esta técnica se ha implementado como una nueva herramienta para la neurociencia, ayudando al investigador a ver la disfunción cognitiva [3], también, se ha empezado a implementar para ver la conectividad del individuo dentro de su funcionamiento normal.

Tanto la fMRI como las técnicas de conectividad funcional y efectiva son no invasivas, por tanto, no requieren de medios de contraste exógenos para su implementación, brindando facilidad de repetir estudios en el mismo paciente con frecuencia, tener resolución temporal y espacial superior a otras técnicas, convirtiéndose en unas de las técnicas de neuroimagen más empleadas en la Neurociencia actual [4], [5].

1.1 Breve historia de la Resonancia Magnética (MR)

La MRI inicia con una simple conjetura hecha por el físico Austriaco Wolfgang Pauli en 1924 a raíz de la polémica que causó un experimento dentro del ámbito de las teorías cuánticas, el cual, exponía que un átomo excitado emitía líneas de espectros divididas hipérfinamente. Para tomar en cuenta esto, que en aquel tiempo era considerado anomalías, W. Pauli postuló que el núcleo atómico tenía dos propiedades llamadas “giro” (spin en inglés) y “momento magnético” y que solo podían tomar valores discretos [6], imaginando en aquel entonces al núcleo atómico como un trompo girando y sugiriendo que el núcleo solo puede girar a frecuencias específicas y que ejercen solo fuerzas magnéticas particulares.

Para este entonces los científicos Stern y Gerlach con su experimento, el cual, consistía de la proyección del haz de un gas a través de un campo magnético fijo en una pantalla, habían demostrado la propiedad y orientación del spin de los átomos de plata, siendo capaces de medir el momento magnético de estas partículas [7], pero no fue hasta 1933 que el físico Americano Isidor Rabí modificó la máquina de Stern y Gerlach para poder medir los spines de los núcleos de hidrogeno y de otros metales alcalinos y que junto con el físico Alemán Cornells Gorter implementaron un campo magnético giratorio en lugar de dejarlo fijo como originalmente se había diseñado. El análisis y la discusión de esta implementación llevó a Rabí a darse cuenta de que “si la frecuencia del campo magnético oscilatorio coincidía con la frecuencia del núcleo atómico, entonces, el núcleo absorbería energía del campo magnético principal”, introduciendo así el concepto de resonancia magnética [6].

Rabí observó en sus experimentos cierta relación entre la fuerza del campo magnético y la implementación de radiación de frecuencia, notando que las propiedades magnéticas del núcleo cambiaban, describiendo que se le puede dar energía al núcleo de un átomo induciéndole un gran número de pequeñas estimulaciones desde un campo magnético que oscila a la frecuencia de resonancia del núcleo y que estos cambios eran explicados por las propiedades cuánticas del momento magnético del núcleo que eran inducidos por la radiación [8].

Los experimentos de Rabí fueron solo en gases y no en sólidos, razón por la cual en 1945 los científicos Félix Bloch de la universidad de Stanford y Edward Purcell de la universidad de Harvad y del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT por su siglas en inglés) se propusieron hacer la resonancia magnética más práctica como técnica de medida, iniciando de manera independiente investigaciones en sustancias normales (sólidos) [6]. Ambos tuvieron grandes resultados, Purcell, al medir la absorción de fotones de una muestra de parafina a una cierta frecuencia, fue el primero en detectar la resonancia magnética en sólidos con un campo magnético muy alto, utilizando el principio de Rabí, un campo magnético oscilatorio y encontrando la frecuencia de resonancia de una parafina [8]. Bloch por su parte logró observar el efecto en fluidos midiendo la re-emisión de los fotones absorbidos en una muestra de agua [8], colocando la muestra entre los polos de un imán de alta capacidad, cuyo campo magnético podían manipular, una bobina adyacente que emitía energía electromagnética hacia la muestra y una segunda bobina detectora que medía los cambios en la energía absorbida por el agua [6]. Fueron estos descubrimientos los que los llevaron a compartir el premio nobel en 1952 y que forman las bases de las técnicas de imagen por Resonancia Magnética (MR). Hoy en día todos los escáneres de MR siguen el diseño básico que Bloch utilizó: Un

campo magnético estático elevado, una bobina transmisora que envía energía electromagnética a la muestra y una bobina detectora que mide la energía que emite de regreso la muestra.

Tuvieron que pasar algunos años y haber visto resultados de la técnica de MR como los de Raymond Damadian, quien descubrió en 1971 que distintos tejidos tienen distintos periodos de relajación [9], para que el físico Paul Lauterbur notara que esta técnica tenía un gran potencial si se podía construir un método para visualizar los resultados en forma de imágenes. Por lo que en 1972 tuvo una idea brillante: “Si la fuerza del campo magnético varía en el espacio, entonces, la frecuencia de resonancia de los protones a distintas posiciones del campo magnético podrían también variar. Midiendo cuánta energía es emitida a diferentes frecuencias, uno podría identificar cuánto de ese objeto es representado en cada posición espacial” [6].

Lauterbur propuso añadir campos magnéticos variantes en el tiempo, haciendo uso de gradientes para distinguir las señales entre las del resonador y de las originadas en diferentes lugares del campo magnético principal, haciendo notar que un solo gradiente podría proveer información solo de una dimensión espacial, por lo que para recuperar información espacial de una estructura en dos dimensiones tendría que ser necesario el uso de una serie de gradientes, logrando recrear la primera imagen de MR de un par de tubos con agua en 1973 [8], [9].

A pesar de que la técnica de Lauterbur era revolucionaria, así mismo era ineficiente, esto porque su técnica consistía en adquirir una sucesión de proyecciones en una sola dimensión a través del objeto y después estas proyecciones se tenían que combinar para crear la imagen en dos dimensiones. Además, la adquisición de la imagen era demasiado tardada debido a que se tenían que realizar muchas adquisiciones por separado.

En 1976 el científico Peter Mansfield y sus colegas hicieron una mejora de una secuencia de adquisición de imagen de alta velocidad, la llamaron EPI (del inglés Echo-Planar Imaging), esta técnica recolectaba información de un corte en 2D del cuerpo de una sola vez, mandando un pulso electromagnético desde una bobina transmisora y después introduciendo cambios rápidos de los campos magnéticos de los gradientes mientras se registra la señal de MR, reduciendo el tiempo de la adquisición de minutos a solo segundos [6], [9], incrementando la factibilidad de la imagenología clínica.

1.2 Imagenología por Resonancia Magnética (MRI)

La Imagenología por Resonancia Magnética (MRI) es una técnica que ha incrementado su popularidad en los últimos años por utilizar radiación no ionizante, no requerir de medios de contrastes exógenos para la obtención de la imagen anatómica de interés y no producir efectos ni interacciones biológicas en el organismo, estas características posicionan a esta técnica por encima de otras al no tener riesgos o secuelas en la salud del paciente, convirtiéndola en una técnica segura.

Desde su implementación en el área médica ha jugado un papel muy importante como herramienta de diagnóstico, brindándonos información que antes era imposible de conocer sin tener que realizar una cirugía. Esta información que nos proporciona la MRI ha ayudado a ampliar nuestros

conocimientos y proponer nuevas técnicas o terapias para combatir las patologías que generalmente se presentan en el área de la medicina, neurociencia, psicología y neuropsicología.

Una de las singularidades de un ser vivo es que se caracteriza, entre otras cosas, por tener una organización celular, la cual, da lugar a la formación de estructuras celulares que son las que constituyen los tejidos y los organismos. Al realizar un análisis más profundo se encuentra que el 98% de estas estructuras está compuesta por la combinación de los siguientes seis elementos: Carbono (C), Hidrógeno (H), Oxígeno (O), Nitrógeno (N), Fósforo (P) y Azufre (S) y mientras que el 2% restante está constituido por Calcio (Ca), Sodio (Na), Potasio (K), Magnesio (Mg) y Cloro (Cl), así como otros elementos en cantidades muy pequeñas de Hierro (Fe), Yodo (I), Zinc (Zn), Cobre (Cu) entre otros. De la composición total el 30 % corresponde a compuestos orgánicos y el 70% es de agua [10].

El principio de funcionamiento de la MRI se basa en el concepto de resonancia magnética de Rabí [6] y de los descubrimientos de Bloch y Purcell [8], [9], los cuales, tratan de explicar la relación entre un núcleo atómico (que tiene la propiedad de spin) y un campo magnético externo. Para obtener la señal de MR que representara a la imagen anatómica, la MRI hace uso de los protones que se encuentran en mayor abundancia en el cuerpo humano, los de Hidrógeno.

1.3 Generación de la señal de MR

La MR utiliza la señal producida del núcleo de los átomos de Hidrógeno (H^1) para la generación de la imagen. Este átomo consta de un solo electrón cargado negativamente y de un solo protón cargado positivamente, haciéndolo eléctricamente neutro. El principal interés de este átomo se encuentra en el protón, el cual, además de siempre presentar carga positiva, posee un movimiento de "spin". Esto significa que el protón está girando sobre su mismo eje y es una propiedad intrínseca que presentan casi todos los átomos [11].



Fig. 1. Propiedades del protón de MR. a.- Momento angular y vector de magnetización neta M. b.- Momento magnético y vector de magnetización B [11]. (Modificados y adaptados del original).

El spin tiene dos propiedades importantes:

1. Visualizando al protón como una masa giratoria, este presenta un *momento angular*. Para poder apreciar esta propiedad, podemos ver al *momento angular* (I), también llamado spin, como la fuerza que ejerce el protón para tratar de mantener su orientación espacial sobre su eje de rotación (Fig.1a) [11], [12].
2. Por otro lado recordemos que el protón está cargado positivamente y que al estar girando produce corriente eléctrica, si lo colocamos dentro de un campo magnético se produce un torque haciendo rotar al protón sobre su mismo eje, comportándose entonces como un pequeño imán (Fig. 1b). A este torque inducido por un campo magnético externo se le conoce como *Momento Magnético* (μ). Ambos, el momento angular y el momento magnético, apuntan a la misma dirección [11], [12].

Sin un campo magnético, los protones en su estado natural, están orientados de manera aleatoria cancelándose los unos a los otros (ver Fig. 2a), pero cuando se encuentran dentro de un campo magnético estático (B_0), estos tienden a alinearse en la misma dirección del campo (ver Fig. 2b). Esta nueva orientación del protón dentro del campo B_0 puede representarse con un *vector de magnetización* (B), el cual, describe el movimiento del protón sobre su eje magnético.

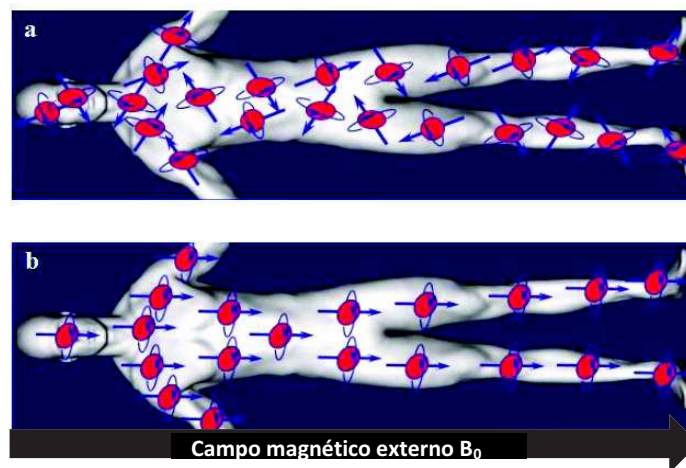


Fig. 2. Alineación de los protones en el cuerpo según la influencia de un campo magnético. a.- Protones en estado natural y sin influencia de un campo magnético. b.- Protones orientados bajo influencia de un campo magnético estático B_0 . (Modificados y adaptados del original).

1.3.1 Alineación del protón

La física cuántica describe las propiedades de la radiación electromagnética en términos de cantidades de energía discretas. Aplicando la física cuántica a la fMRI, el protón de Hidrógeno posee dos estados y puede tomar solo uno de estos al alinearse con el campo magnético B_0 : Alta energía

y Baja energía. Los estados de baja energía alinean sus momentos magnéticos en dirección paralela al campo magnético externo B_0 , mientras que los estados de alta energía alinean sus momentos magnéticos en dirección anti-paralela al campo magnético externo B_0 [13].

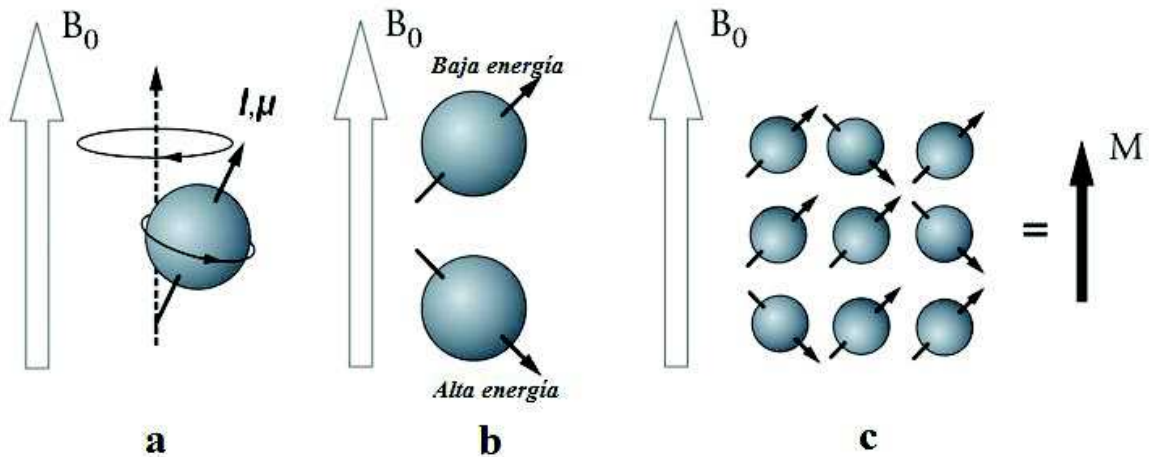


Fig. 3. Dinámica de los protones al ser perturbados. a.- descripción grafica del Movimiento de precesión del protón bajo influencia del campo B_0 . b.- Estados cuánticos de los protones bajo influencia de B_0 . c.- Representación del vector de magnetización, M [14]. (Modificado y adaptado del original).

La alineación del protón en estado paralelo o anti-paralelo está determinada por la fuerza del campo magnético y la energía térmica del núcleo. Los núcleos con baja energía térmica no poseen la energía suficiente para oponerse al campo magnético externo, mientras que los núcleos con alta energía térmica si poseen la energía suficiente como para oponerse este campo posicionándose en dirección anti-paralela a este (Fig. 3b). Si la temperatura incrementa, algunos de los protones en estado paralelo adquirirán más energía y podrán brincar al estado anti-paralelo y si la temperatura baja los protones tendrán menos energía y por tanto más protones se quedaran en estado paralelo. La energía térmica de los núcleos está determinada por la temperatura del paciente, por lo que, en aplicaciones clínicas esta no puede ser alterada de manera significativa, recurriendo a la implementación de campos magnéticos más fuertes. [13]

Esta característica de alinearse a un campo magnético externo ocurre solo con los átomos que cumplen con estas dos propiedades del spin y solo cuando:

- Su número atómico (suma de todos los protones en el núcleo), es par y que tienen número másico impar, como lo es el ^{13}C y el ^{17}O .
- Su número másico (suma de todos los protones y neutrones en el núcleo), es impar, como lo son: ^1H , ^{15}N , ^{19}F , ^{23}Na , ^{31}P .

1.3.2 Frecuencia de Larmor

La fuerza del campo magnético B_0 sobre los protones de H^1 no solo provoca que los momentos magnéticos del protón se alineen con este campo, sino que también, trata de alterar la orientación de su eje de rotación provocando que los protones inicien un movimiento giroscópico (tambaleo) alrededor del campo B_0 , a este movimiento se le conoce como *precesión* (Fig. 3a), y a la velocidad a la que gira alrededor de B_0 se le llama *frecuencia precesional*. Su unidad de medida está dada en MHz, donde 1Hz es un ciclo por segundo.

El valor de la frecuencia precesional está gobernada por la ecuación de Larmor:

$$(1) \omega_0 = \gamma B_0$$

Donde:

$\omega_0 =$ Frecuencia de Larmor [MHz], donde 1Hz es un ciclo por segundo.

$\gamma =$ Constante giromagnético del protón [MHz/T]

$B_0 =$ intensidad del campo externo [T]

El Hidrógeno tiene una constante giromagnética de 42.57 MHz/T y presenta distintas frecuencias precesionales (frecuencias de Larmor) a distintas intensidades de campo magnético, por ejemplo:

- A un campo magnético B_0 con valor de 1T, la frecuencia de Larmor del Hidrógeno es de:
 $\omega_0 = (42.57 \text{ MHz/T})(1T) = 42.57 \text{ MHz}$
- A un campo magnético B_0 con valor de 1.5T, la frecuencia de Larmor del Hidrógeno es de:
 $\omega_0 = (42.57 \text{ MHz/T})(1.5T) = 63.86 \text{ MHz}$
- A un campo magnético B_0 con valor de 3T, la frecuencia de Larmor del Hidrógeno es de:
 $\omega_0 = (42.57 \text{ MHz/T})(3T) = 127.71 \text{ MHz}$

Con estos ejemplos podemos apreciar lo que dicta la ecuación de Larmor: la frecuencia precesional del protón oscila a una velocidad característica, la cual, es proporcional a la intensidad del campo magnético B_0 .

1.3.3 Excitación

La MR no mide un solo núcleo, a cambio, mide la suma de millones de núcleos individuales en estado paralelo en un volumen, a la suma de todos estos núcleos se le conoce como *Magnetización neta*, es representado por medio de un solo vector, M y también posee momento angular (Fig. 3c). Este vector de magnetización es el que se utiliza para obtener la señal que nos representara la imagen de MR, permitiéndonos una descripción macroscópica del fenómeno de resonancia.

Cuando exponemos un núcleo a una perturbación externa (B_1), este absorbe energía si la energía aplicada está a la misma frecuencia precesional que la del núcleo, esta es la definición de Resonancia [6]. A nivel cuántico esto significa que los núcleos en estados de baja energía adquieren la energía suficiente para subir de estado energético, a estados de alta energía. A este proceso de absorción de energía se le conoce como “excitación”. La perturbación externa (B_1) está constituida por pulsos de radio frecuencia (RF) generados por antenas transmisoras sintonizadas a la frecuencia de Larmor del núcleo de interés [15]. Si la energía es entregada a una frecuencia precesional que no es igual a la frecuencia de Larmor del núcleo, este no gana energía.

Para describir los efectos que marcan el comportamiento del vector de magnetización neta (M) debido a la fuente de excitación de RF descompondremos al vector M en: Una componente de *magnetización longitudinal* M_z (a lo largo del eje Z, paralela a B_0) y una componente de *magnetización transversal* M_{xy} (sobre el plano XY) [16], [17] y los analizaremos con más detalle en el siguiente tema.

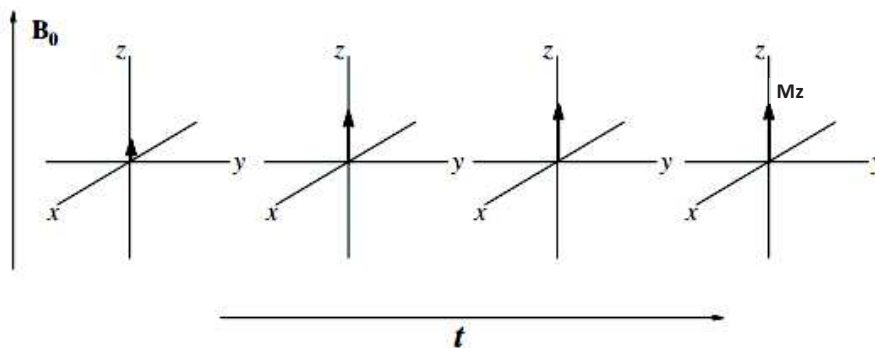


Fig. 4. Crecimiento del vector de Magnetización longitudinal, M_z por influencia de B_0 . [19]. (Modificado y adaptado del original).

1.3.4 Relajación

En un campo magnético estático B_0 , la magnetización longitudinal M_z crece progresivamente desde cero hasta un valor máximo. En ese momento el sistema habrá alcanzado el equilibrio termodinámico y habrá más spines en estado de paralelo que en anti-paralelo (Fig. 4) [18]. Durante la excitación, la magnetización longitudinal disminuye su valor dirigiéndose al plano XY. Esto es debido a que la magnetización longitudinal está dada por la diferencia en el número de spines en estado paralelo y anti-paralelo, por lo que, al momento de aplicar una fuente externa de energía esta proporción de los spin se ve afectada, los protones en estado paralelo adquieren más energía y suben al estado anti-paralelo, convirtiendo lo que era una diferencia de protones en una igualdad. Una vez que el vector de magnetización longitudinal M_z llega al eje XY, su valor es de cero, los protones se alinean en la misma dirección y adquieren la misma fase, dando lugar a lo que ahora es el vector de Magnetización transversal M_{xy} .

Por otro lado, cuando retiramos la fuente de excitación, el vector de magnetización longitudinal, M_z , es influenciado de nuevo por el campo B_0 y trata de realinearse con él. Los spines en el estado de alta energía regresan al estado en que se encontraban antes de ser excitados, transfiriendo energía de manera individual a la red de núcleos que los rodea. Este fenómeno es conocido como *relajación longitudinal o spin-red* (Fig. 5) [19]. Entre más y más spines individuales regresan a su estado de baja energía, la magnetización longitudinal regresa a ser paralela con el campo B_0 incrementando su valor hasta volver a su valor máximo. Al mismo tiempo, los spines que se encontraban en fase empezaran a perder coherencia y la magnetización transversal decrementará su valor hasta volver a la posición en la que se encontraba antes del pulso de excitación. A este fenómeno se le conoce como *Relajación Transversal o spin-spin* (Fig. 6) [19].

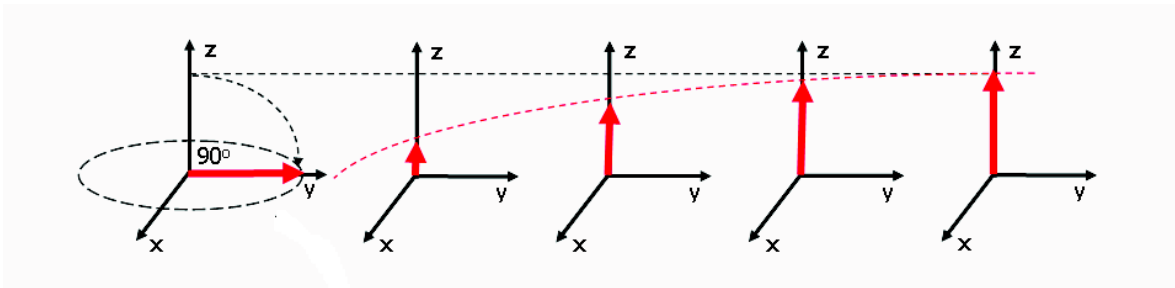


Fig. 5. Representación del proceso de relajación longitudinal [18]. (Modificado y adaptado del original).

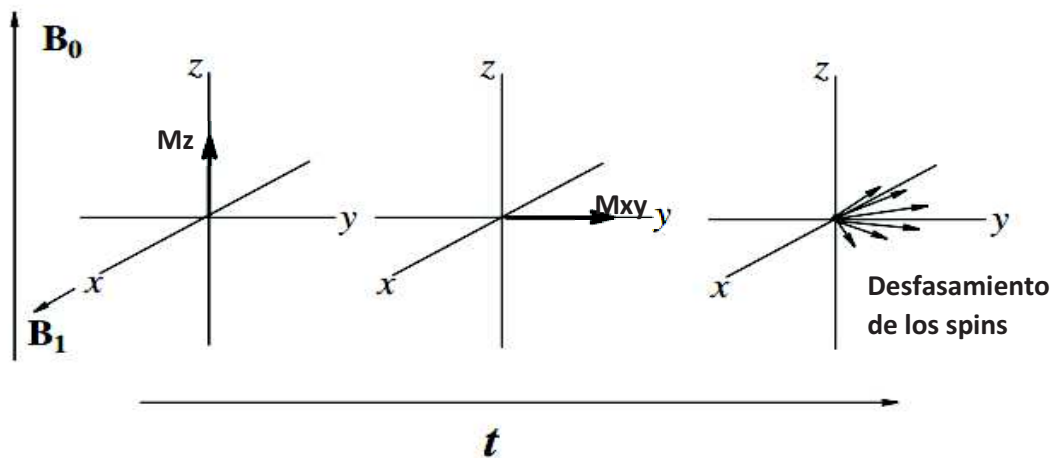


Fig. 6. Representación del proceso de relajación transversal [19]. (Modificado y adaptado del original).

Las constantes de tiempo asociadas a estos dos procesos están definidas por las ecuaciones de Bloch, a la constante de tiempo asociada con el proceso de relajación longitudinal es llamada $T1$ y el proceso de relajación es llamado *Recuperación $T1$* (del inglés *$T1$ Recovery*).

$$(2) M_z(t) = M \left(1 - e^{-\frac{t}{T1}} \right)$$

Donde:

$$M_z(t) = \text{Magnetizacion en el tiempo } t$$

$M = \text{Magnetizacion maxima cuando proceso de relajacion ha terminado}$

Entonces, para cuando el tiempo (t) sea igual a la constante de tiempo T1:

$$M_z(t) = 0.63M$$

Esto es el tiempo que tarda la magnetización en recuperar un 63% de su valor (Fig. 7a).

Con respecto a la Relajación Transversal podemos hablar de dos tipos: intrínseca y extrínseca.

La causa intrínseca es por la interacción spin-spin: Cuando muchos spines son excitados a la misma vez, hay una pérdida de coherencia debido a los efectos entre un spin y otro. Así mismo, la interacción entre los spines causa que algunos protones precesionen más rápido que otros y otros más lento que otros, causando que las relativas fases de precesión de los spines se dispersen gradualmente con el tiempo [12]. A la señal perdida por este mecanismo intrínseco es llamada "Caída T2" (T2 Decay) y a la constante de tiempo asociada con el proceso de relajación transversal spin-spin es llamada T2.

$$(3) M_{xy}(t) = M e^{-\frac{t}{T2}}$$

Donde:

$$M_{xy}(t) = \text{Magnetizacion en el tiempo } t$$

$M = \text{Magnetizacion maxima cuando proceso de relajacion ha terminado}$

Entonces, para cuando el tiempo (t) sea igual a la constante de tiempo T2:

$$M_{xy}(t) = 0.37M$$

Esto es el tiempo que tarda la magnetización en perder el 63% de su valor (Fig. 7b).

Una fuente adicional extrínseca que afecta la interacción natural de los spines descrita por T2, es el campo magnético externo, el cual es inhomogéneo. En un experimento real, la magnetización transversa decae más rápido que lo descrito en por T2, esto debido a que cada spin precesiona a una frecuencia proporcional a su campo de fuerza local, las variaciones en el campo de un lugar a otro causa que los spines en las diferentes localizaciones espaciales precesionen a diferentes frecuencias, llevando a los spines a la perdida de coherencia.

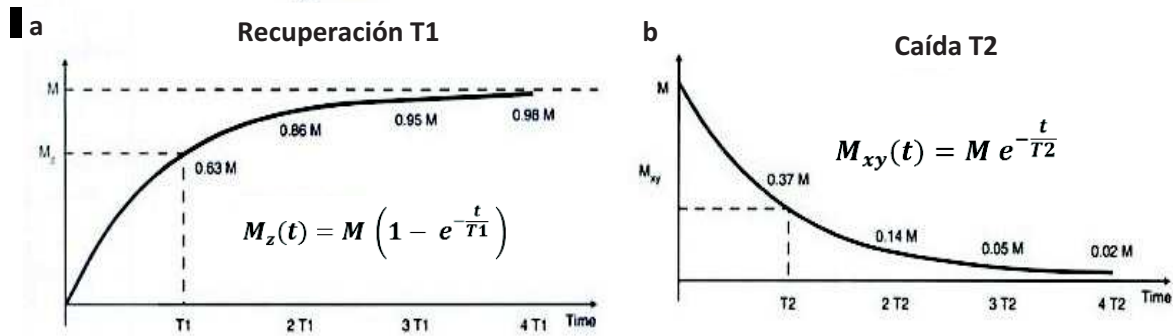


Fig. 7. Curvas características de T1 y T2. a. T1 es el tiempo que tardan los núcleos en recuperar el 63% de su posición de equilibrio después de la excitación. b. T2 es la constante que representa cuanto tiempo le toma a la señal el perder el 63% de su valor [20]. (Modificado y adaptado del original).

La combinación de los efectos de la interacción spin-spin y la inhomogeneidad del campo llevan a la pérdida de señal conocida como *caída T2** (*T2* Decay*), caracterizada por la constante de tiempo $T2^*$. $T2^*$ es siempre más rápido que $T2$ (normal) y en un experimento, la constante $T2^*$ puede ser considerado como “observada o efectiva” mientras que $T2$ puede ser considerado como “natural” en el tejido que está siendo excitado.

De manera general, después de la aplicación de un pulso de RF inicia la relajación transversal, en este momento la magnetización transversal M_{xy} tiene máxima amplitud debido a la población de spines que se encuentran en fase (Fig. 8a). La amplitud de la magnetización transversal decae conforme los spines se mueven fuera de fase los unos con los otros (Fig. 8b) y por consiguiente decrece el voltaje inducido en la bobina receptora. La señal detectada es conocida como Decaimiento de Inducción Libre DIL (FID del inglés free Induction decay). El termino general de este desfaseamiento es la relajación $T2^*$, la cual, combina los efectos de la relajación $T2$ y el desfaseamiento adicional causado por las variaciones locales (inhomogeneidades del campo magnético aplicado). (Fig. 8c) [22].

1.4 Imagenología por Resonancia Magnética Funcional (fMRI)

La imagenología por resonancia magnética funcional (fMRI) es una técnica de neuroimagen no invasiva que evalúa los cambios en la señal de la resonancia magnética asociados con la actividad funcional del cerebro, además de proporcionar información anatómica. El método más utilizado se basa en la técnica de dependencia del nivel de oxigenación en la sangre (BOLD por sus siglas en inglés), la cual, fue diseñada para medir las inhomogeneidades del campo magnético producidas por los cambios en la oxigenación de la sangre debidos a las secuelas metabólicas y hemodinámicas de la actividad neuronal [23], [24].

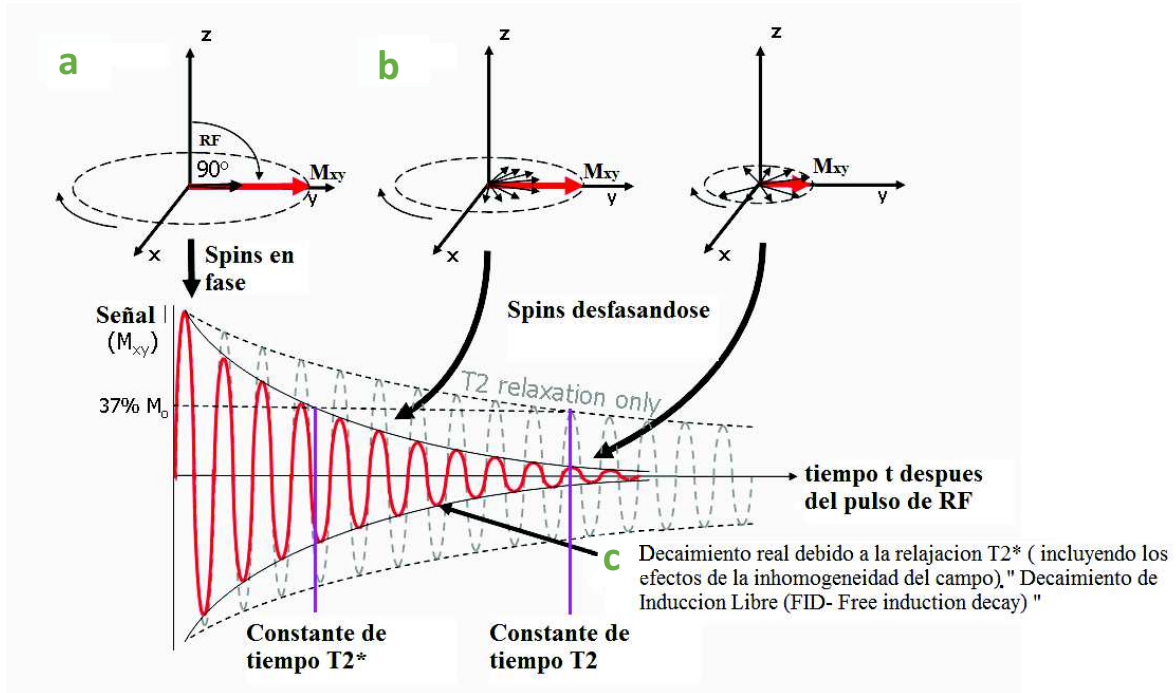


Fig. 8. Relajación transversal (procesos: $T2$ y $T2^*$) [22]. (Modificado y adaptado del original).

Es importante dejar muy claro que la técnica BOLD (referida de ahora en adelante como respuesta hemodinámica, HR) es una consecuencia derivada de una serie de efectos indirectos involucrados con la actividad fisiológica que está relacionada con alguna actividad neuronal, creando imágenes de las variaciones de estos efectos y no de la actividad neuronal. La respuesta hemodinámica se atribuye a los cambios fisiológicos que se producen cuando la actividad neuronal incrementa debido a algún proceso de información, incrementando los requerimientos metabólicos (Fig. 9). Para satisfacer estos requerimientos se debe suministrar energía, por lo que el sistema vascular produce cambios locales en el flujo sanguíneo y provee células con dos tipos de fuente de energía: glucosa y oxígeno, estas últimas ligadas a moléculas de hemoglobina [25].

La respuesta hemodinámica hace uso de las propiedades magnéticas de la partícula de hierro que contiene la molécula de hemoglobina y de la susceptibilidad magnética que produce. La molécula de hemoglobina desoxigenada (Deoxi-Hb) es paramagnética (produce inhomogeneidad en el campo magnético) debido a que su partícula de Hierro tiene un spin de alta energía ($S = 2$), mientras que la molécula de hemoglobina oxigenada (Oxi-Hb) es diamagnética (no produce inhomogeneidades en el campo magnético) debido a que su partícula de Hierro tiene un spin de baja energía ($S=0$) [24].

Al producirse una activación neuronal, el consumo local de oxígeno aumenta en esa zona específica, en consecuencia, se produce un incremento de la Deoxi-Hb. La susceptibilidad magnética en las células rojas se ve modificada con la presencia de la Deoxi-Hb, haciéndola diferente del plasma diamagnético en la sangre, induciendo pequeñas distorsiones en el campo magnético de la sangre, así como en el área extra-vascular que lo rodea. Estas distorsiones producen cambios en el

desfasamiento de los protones de agua produciendo una señal de MR que se refleja en el proceso de caída de la señal (relajación de T2*) [24], [26].

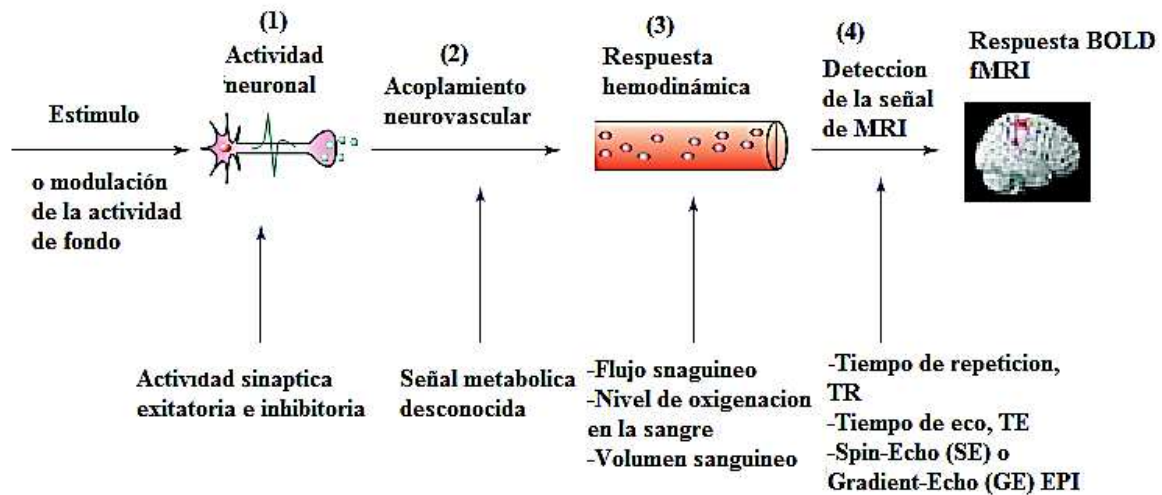


Fig. 9. La respuesta hemodinámica y la señal BOLD fMRI. (1) La respuesta neuronal al estímulo. (2) Efecto indirecto del acoplamiento neurovascular para la producción de la respuesta hemodinámica. (3) La respuesta hemodinámica. (4) Detección de la respuesta hemodinámica por medio del escáner de MRI. [27]. (Modificado y adaptado del original).

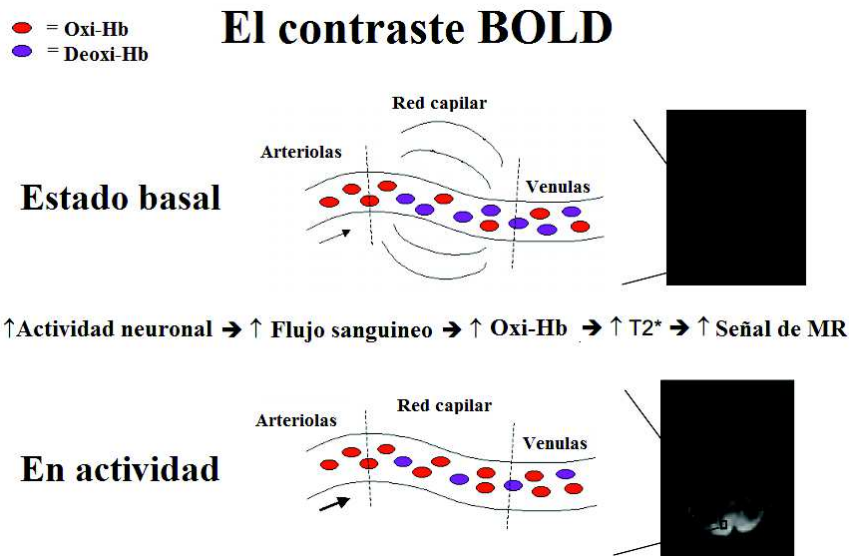


Fig. 10. El contraste BOLD [28]. (Modificado y adaptado del original).

La señal de MR producida por los cambios en la oxigenación en la sangre no incrementa conforme aumenta la cantidad de hemoglobina oxigenada, incrementa porque esta desplaza a la hemoglobina

desoxigenada. Esta es la razón por la que secuencias de MR sensibles a T2* muestran más señal donde la sangre es altamente oxigenada y menos señal donde la sangre es altamente desoxigenada [26] (Fig. 10).

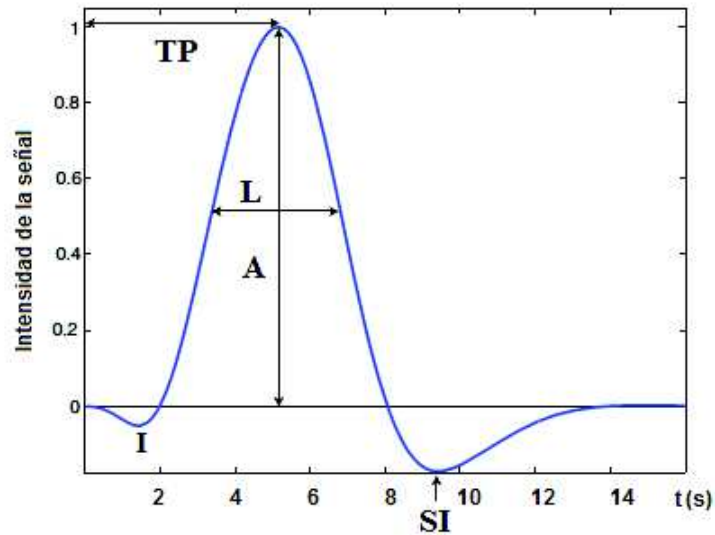


Fig. 11. Características de la respuesta hemodinámica. A.- Altura. Representa la altura del pico, mayormente es directamente relacionada con la cantidad de “actividad” neuronal en el tejido de interés. TP.- Tiempo de Pico. El pico de la respuesta hemodinámica se encuentra entre los 4-6 segundos después de que inicio el estímulo. L.- longitud. La respuesta hemodinámica inicia en aproximadamente 2s y declina su valor a aproximadamente a los 6s después de que inicio el estímulo y regresando a su línea de base entre los 12-20 segundos. I.- Inmersión inicial. Esta ocurre dentro de los primero 1-2 segundos reflejando el consumo anticipado de oxígeno antes de que los cambios en el flujo sanguíneo ocurran. SI.- Sub-impulso después del estímulo. Generalmente es relativamente pequeño en amplitud comparado con la respuesta positiva y llega a durar hasta 20 s después de que se presentó el estímulo. [29]. (Modificado y adaptado del original).

Al representar a la HR como ideal y sin ruido (en respuesta a un breve estímulo), podemos apreciar que esta posee características que resultan ser muy importantes. Con dichas características se pueden realizar manipulaciones en el diseño experimental y producir cambios específicos en la HR según las hipótesis que hemos planteado en nuestro experimento (Fig. 11). Pero de manera no ideal al producirse la actividad neuronal, la HR no incrementa ni regresa a su línea de base instantáneamente después de que el estímulo o la actividad neuronal terminan. Esto es debido a que los cambios en el flujo sanguíneo son relativamente tardados (en el orden de segundos), convirtiendo a la respuesta hemodinámica en una representación retardada y poco nítida de la señal neuronal original (Fig. 12) [29].

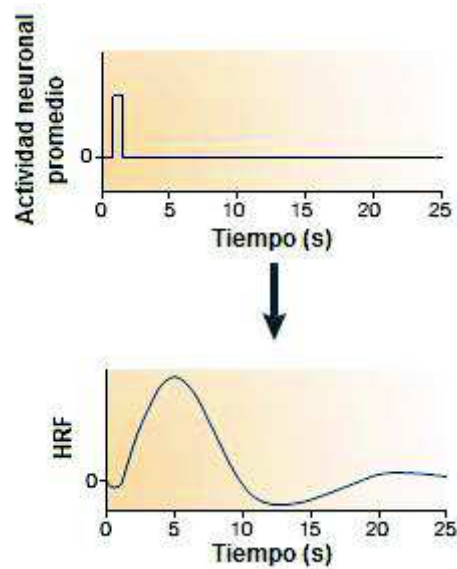


Fig. 12. Actividad neuronal hipotética y su respuesta hemodinámica asociada [30]. (Modificado y adaptado del original).

1.5 Diseño experimental

En la fMRI el diseño experimental se realiza con un solo propósito: Probar experimentalmente las hipótesis que sustentan nuestro trabajo. Para esto, debemos de identificar el lugar de las regiones del cerebro que están involucradas, ya sea en algún aspecto particular de la conducta o de una función cognitiva, lo importante es activar algún patrón en el sistema del individuo [31].

Asumiendo que la actividad neuronal en un área particular del cerebro es un tipo de marcador de la presencia de un estado particular mental y no de otro, podemos definir estímulos que coincidan con los eventos neuronales hipotetizados para lograr que el sujeto de estudio evoque procesos cognitivos durante un estado conductual. Este tipo de experimento requiere de manipular de alguna forma el estado mental del sujeto, aislando la operación mental de interés de los otros procesos que están invariablemente presentes. Esto es típicamente logrado presentándole una tarea al sujeto, la cual, está formada por patrones de eventos definidos en el tiempo de manera muy precisa para evocar un estado cognitivo particular de interés. A esta tarea programada se le conoce como *paradigma* y en ella el sujeto puede o no evocar un proceso cognitivo [31], [32].

El diseño experimental se clasifica según la organización de sus estímulos en el tiempo, los diseños más utilizados son: El diseño experimental por bloques, el diseño experimental por eventos y el diseño mixto.

1.5.1 Diseño experimental por bloques

Es el diseño experimental más común y utilizado, consta de una serie de ensayos presentados durante un segmento de tiempo (bloques de estímulos) y de bloques que actúan como periodos de control. Generalmente la condición de control se selecciona para que evoque la mayoría de efectos que se producen con los bloques de estímulo, con excepción de esa parte del procesamiento funcional de interés. De esta manera los bloques de una condición son comparados con los otros y se puede sustraer la señal importante para el estudio. La duración de los bloques es definida por el investigador de acuerdo a sus necesidades pero su valor se encuentra entre los 16-60 segundos. [33], [34].

El diseño a bloques es muy efectivo al momento de localizar los vóxeles en los cuales los niveles de actividad son significativamente diferentes comparando la condición de estímulos con la de control. Esto es debido a que en este tipo de diseño existe una constante estimulación por la duración de cada bloque, como el estímulo es repetidamente presentado, la HR en los vóxeles activos se acumula haciendo ahora que la HR presente forma de meseta no dejándola regresar a su línea de base durante el tiempo en el que se presenta este bloque. La HR cae a su línea de base solo cuando el bloque de estímulo ha terminado [35], [36].

1.5.2 Diseño experimental por eventos

Este se distingue del diseño anterior por presentar una serie de estímulos individuales alternados con estímulos controles en lugar de un conjunto de ellos en bloques. Están organizados de forma aleatoria y son presentados de manera más rápida. En este diseño cada tipo de estímulo puede ser modelado como un breve evento y es comparado directamente con el otro para obtener la señal de interés. [33]. Al contrario del diseño por bloques, este tipo de diseño experimental es más efectivo en la “estimación” de la respuesta hemodinámica [36]. La duración de cada estímulo es definida por el investigador de acuerdo a sus necesidades pero su valor se encuentra entre los 2-3 segundos [35].

1.5.3 Diseño experimental mixto

En este diseño, bloques de estímulos están alternados con bloques controles, sin embargo, dentro de cada bloque los estímulos están ordenados aleatoriamente como en un experimento por eventos. Este tipo de diseño permite separar de manera temporal la actividad relacionada con los estímulos que se presentan dentro del bloque [35], [36].

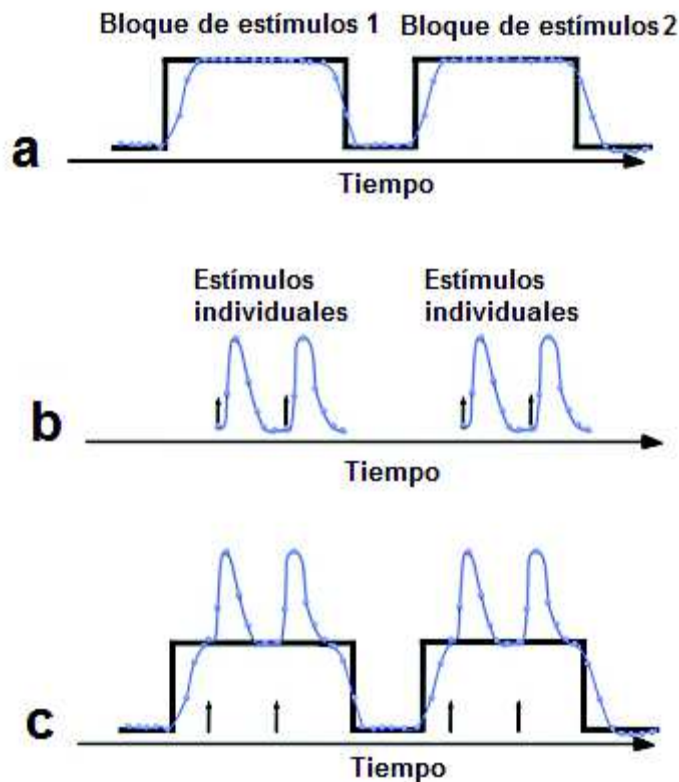


Fig. 13. Tipos de diseño experimental. a. Diseño experimental de bloques. b. Diseño experimental por eventos. c. Diseño experimental mixto [36]. (Modificado y adaptado del original).

El diseño experimental de un estudio de fMRI es complicado ya que no solo involucra los aspectos relevantes de un experimento psicológico, sino que también, involucra aspectos relacionados con la adquisición de la información y de la presentación de los estímulos. Lo que hace a un diseño experimental óptimo depende en la naturaleza psicológica de la tarea y de la habilidad para medir su señal de fMRI. Las características de los procesos cognitivos invocados con el estímulo determinan el tipo de diseño experimental que debe ser implementado, esto es debido a que no siempre es apropiado o viable mantener ciertos tipos de estímulos por periodos prolongados. El rendimiento estadístico de un buen diseño experimental está caracterizado por la estimación de su eficiencia (estimación de la HR) y de su potencia de detección (de las señales de activación significativas) [37].

1.6 Linealidad de la respuesta hemodinámica

Una de las características más importantes de la respuesta hemodinámica es que se puede representar como una función (HRF), la cual, presenta una forma característica en respuesta a una breve (menor a 1s, con forma de impulso) e intensa actividad neuronal (Fig. 11) [38]. Además, la relación que existe entre la HRF y la respuesta neuronal presenta propiedades *lineales invariantes en el tiempo* (LIT). Por linealidad se entiende que satisface dos propiedades: aditiva y multiplicativa, es decir, si la respuesta neuronal es multiplicada por un escalar a , entonces, la respuesta

hemodinámica también será escalada por ese factor a . La propiedad aditiva implica que si se conoce la respuesta de dos eventos por separado y estos dos eventos ocurren muy cercanos en tiempo, la respuesta resultante será la suma de las dos señales independientes. Por invariante en el tiempo se refiere a que si la respuesta neuronal es desfasada t segundos, la respuesta hemodinámica también será desfasada la misma cantidad de tiempo [39].

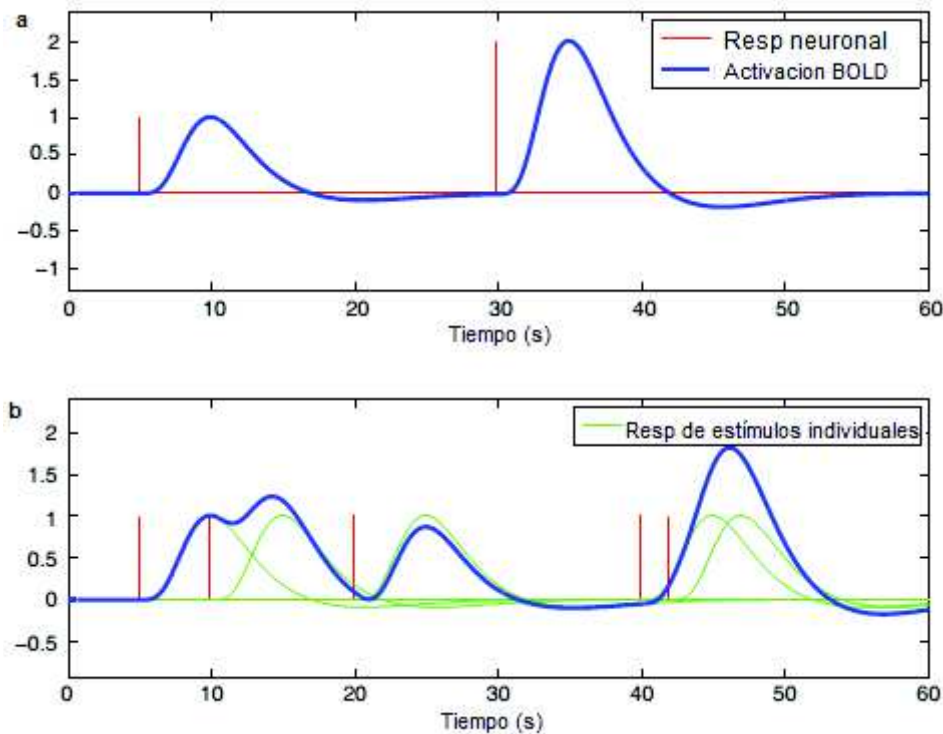


Fig. 14. Relación lineal de la HRF y las respuestas neuronales. a. Representación Gráfica de la propiedad de multiplicidad. Se aprecia que cuando la señal BOLD es proporcional a la intensidad del estímulo neuronal y que cuando este es del doble de intensidad, la señal BOLD también lo es. b. Representación gráfica de la propiedad aditiva. Cuando dos eventos son independientes y ocurren muy cercanos en el tiempo, la señal BOLD es la suma de ambos impulsos [39]. (Modificado y adaptado del original).

Debido a las propiedades LIT que presentan la HRF con la respuesta neuronal podemos conocer la respuesta de un sistema LIT a una excitación en general por medio de la operación de convolución, lo que nos daría como resultado la forma que más se acerca a representar una señal BOLD esperada a partir de una entrada neuronal dada. La operación está dada por:

$$(4) \quad y(t) = (h * f)(t) = \int h(t) f(t - \tau) d\tau$$

Donde:

$y(t)$ = Es el valor de la señal BOLD (intensidad) de un voxel en el tiempo t

$h(t)$ = Es el la funcion de la respuesta hemodinamica, HRF

$f(t - \tau)$ = Valor de la activacion (onset) del estímulo en el tiempo t

Entonces, la respuesta de un sistema lineal e invariante en el tiempo a una excitación general es la convolución de la excitación aplicada (HRF) y la respuesta al impulso del sistema (onsets).

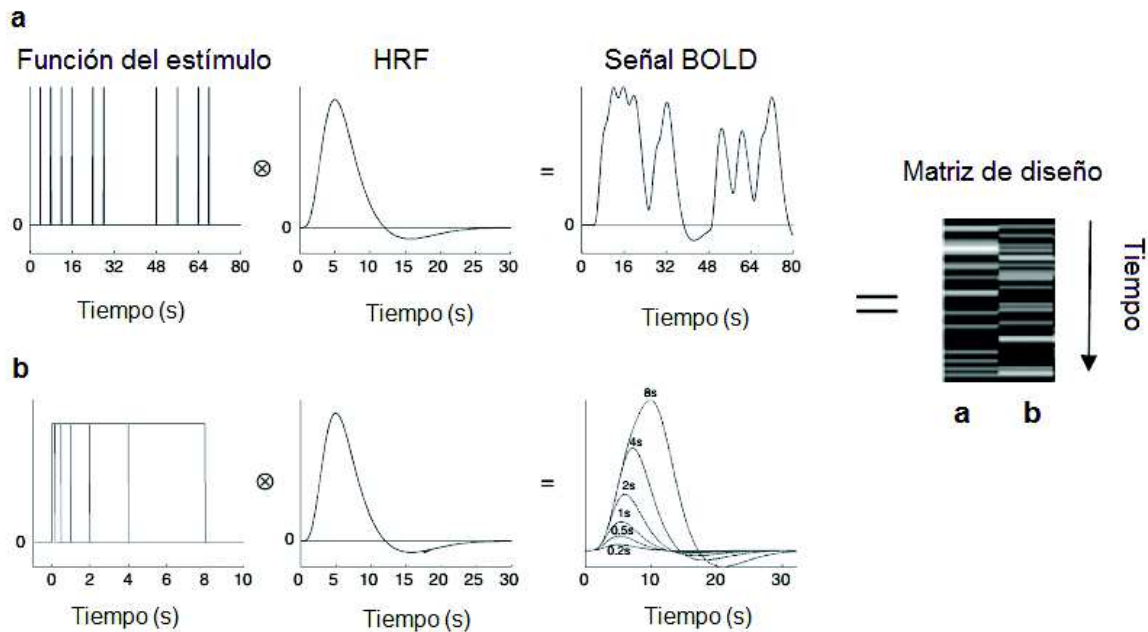


Fig. 15. Representación de la convolución de la HRF y la función del estímulo de acuerdo al tipo de diseño experimental utilizado para la obtención de señales BOLD predecibles [40], [41]. a. Diseño experimental por eventos independientes. b. Diseño experimental por bloque de estímulos (Modificado y adaptado del original).

1.7 El Modelo Lineal General (GLM)

El modelo lineal general (GLM del inglés General Linear Model) es un método de análisis estadístico que hace posible modelar las respuestas en cada vóxel por medio una combinación lineal de factores, en este, se diseña una matriz que compara la señal obtenida, vóxel por vóxel, a lo largo de un paradigma con la señal "ideal" esperada para ese experimento (análisis univariante en masa) [42]. A la matriz anteriormente mencionada se le conoce como matriz de diseño y está compuesta por la convolución de la matriz de estímulos (onsets que corresponden con las activaciones en el

diseño experimental) con las respuestas hemodinámicas de cada vóxel (h). Cada columna en la matriz de diseño es prácticamente un modelo de la señal BOLD evocada independientemente por cada estímulo y la señal total es la suma de cada una de las señales independientes (Fig. 15) [43]. La matriz de diseño está compuesta por:

$$(5) \quad X = D * h$$

Donde:

X = Es la Matriz de diseño

D = Es la matriz de estímulos

h = funciones de las respuestas hemodinamica (HRF) de cada voxel

Cada uno de los valores que conforma la matriz de diseño guarda una estrecha relación entre cada vóxel y la afinación que presenta con el estímulo, es decir, no todos los vóxeles son modulados bajo la misma intensidad de señal ya que esto depende directamente del estímulo de entrada. Por esta razón se debe de implementar un factor que module la señal BOLD de acuerdo a la presencia del estímulo correspondiente, este factor es llamado β (beta).

$$(6) \quad Y = X\beta + \varepsilon$$

Donde:

Y = Es la Matriz que contiene el valor de las intensidades de las imagenes observadas

X = Es la Matriz de diseño

β = Son los beta valores de los regresores que ajustan mejor al modelo

ε = Vector de errores residuales debidos al reajuste del modelo

La ecuación anterior define al modelo lineal general. Los valores de β permiten escalar a cada regresor del diseño experimental para minimizar la distancia entre los datos observados y el modelo predictivo (método de los mínimos cuadrados o regresión lineal) [44], definiendo un ajuste en la contribución de cada componente de la matriz de diseño respecto al valor de y . Entre mejor sea la estimación de β , minimizará más las desviaciones de la línea (ε) a la que se ajusta.

En resumen:

El MLG puede verse como una generalización flexible de una regresión lineal ordinaria, buscando resumir la relación entre dos variables mediante una línea recta. Esta línea produce el error más pequeño para las predicciones de $X\beta$ dadas las observaciones de Y (fig. 16).

Y	=	Xβ	E
Información observada		Matriz de diseño	Error
El MLG realiza un análisis univariante en masa, esto es que cada vóxel es tratado de manera independiente como un vector separado de los datos, donde Y, es la señal BOLD a varios puntos de tiempo respecto a un solo vóxel [47].		La matriz de diseño, X, contiene componentes que explican la información observada (variables explicativas), entre ellos se encuentran las series de tiempo de la señal BOLD del vóxel, información sobre la coordinación en tiempo de los onsets y su duración, y las HRFs que describen la respuesta BOLD esperada con el tiempo. También permite encontrar los parámetros (beta) que definen el mejor ajuste de nuestra información. Los valores óptimos de los parámetros beta son encontrados minimizando la suma de cuadrados de ϵ [47].	Este error es la diferencia entre el modelo predictivo ($X\beta$) y la información observada (Y) [47]. Si este error no fuera presentado, el modelo sería determinístico, y en ese caso, conociendo algún valor de X sería suficiente para determinar un valor de Y [48].

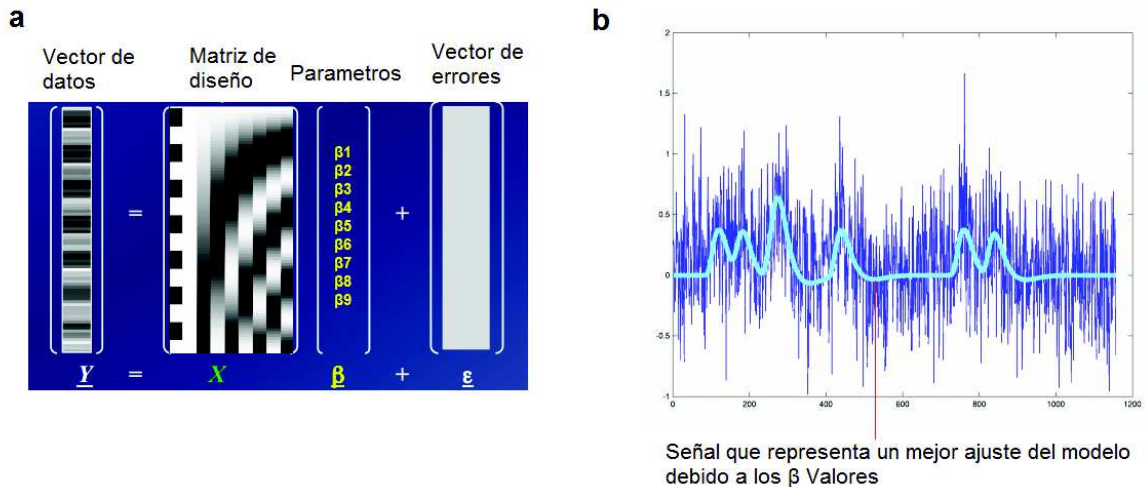


Fig. 16. Representación del Modelo Lineal general. a. Representación gráfica de las componentes del modelo lineal general. b. Ajuste del modelo, los beta valores pueden ser vistos como escalares que ajustan lo mejor posible los datos en la función de regresión [45], [46]. (Modificado y adaptado del original).

Los resultados que obtenemos del MLG pueden expresarse según las necesidades del estudio que estamos realizando, entre estas, encontramos dos maneras de representar la variabilidad de la activación que se presenta en nuestra muestra de estudio: Análisis por Efectos Fijos (FFX del inglés Fixed Effects Analysis) y Análisis por Efectos Aleatorios (RFX del inglés Random Effects Analysis).

1.7.1 Análisis por Efectos Fijos (FFX)

El Análisis por efectos fijos generalmente es utilizado en estudios donde se requiere ver el efecto del experimento “intra-sujeto” aunque también para hacer inferencia sobre algún conjunto poblacional específico considerándolo como caso de estudio (p. ej. Un grupo de pacientes) y no como inferencia poblacional [49]. En este tipo de análisis se considera solo una fuente de variación, esta, es el error de medición que nos indica que tan variable es la estimación entre un scan y otro (puntos de tiempo donde existe una activación) de un sujeto o entre sujetos del grupo específico de estudio. Cuando se realiza este tipo de análisis en múltiples sujetos, este, obtiene la media de las activaciones de todos ellos y los considera a todos con varianza unitaria (idénticos). Debido a que en cada estudio de fMRI se cuenta con un número mayor de scans que de sujetos, se obtiene un mayor número de grados de libertad en este tipo de análisis dándole una potencia estadística muy grande [49], [50].

Este análisis lleva a un tipo de estimación, la cual, es el efecto común a través de todo el sujeto/sujetos [51], y solo conduce a visualizar el efecto como una característica típica de la población permitiendo el hecho de que no todos los sujetos presenten este efecto [52], es decir, no nos brinda una explicación de la variabilidad de las respuestas entre las sesiones. Por ejemplo, una activación espontánea sobre un vóxel en una sola sesión de un sujeto puede ser lo suficientemente grande como para dominar la promediación de ese vóxel a lo largo de las demás sesiones [49], reflejándonos un efecto que en realidad no representa a la promediación de la activación del grupo de estudio. Este tipo de inferencia es utilizado mayormente cuando no se cuenta con el número suficiente de sujetos de estudio como para hacer una inferencia poblacional y/o cuando se intenta caracterizar algunos aspectos de alguna arquitectura funcional del cerebro de un grupo específico de sujetos. Para los casos anteriores este análisis es suficiente en el sentido de que es más útil conocer una característica particular que no conocer algo de este hecho [52].

Después de obtener el resultado del análisis de FFX de cada vóxel se procede a la estimación del GLM donde se analizan y, si estos son significativamente diferentes de cero, se utilizan para realizar varios tipos de análisis estadísticos, p. ej. Pruebas de t (t-tests), pruebas de F (F-tests), pruebas no paramétricas de Pearson (χ^2 -tests), etc. [53], [50], convirtiendo el mapa de valores β a un mapa de valores estadísticos [47], [54].

1.7.2 Análisis por Efectos Aleatorios (RFX)

Después de obtener cada estimación de los FFX de cada sujeto se puede proceder a realizar un análisis por efectos aleatorios (RFX) sobre esas estimaciones. El análisis de RFX estima la media de una distribución de efectos y no un efecto total como en el caso de FFX [50], [51], teniendo ahora como fuente de error la variabilidad de los efectos que se presentan de sujeto a sujeto (diferencias individuales) [49], [55]. En este tipo de análisis cada una de las observaciones se considera como una sesión de cada sujeto, debido a esto, si el grupo que se estudia está formado de un número muy bajo de sujetos se contaría con muy pocos grados de libertad y por tanto se tendría una muy baja potencia estadística, corriendo el riesgo de presentar errores de tipo II en la activación (falsos negativos) [49]. Pero cuando el número es el suficiente para representar a la población, este análisis es más riguroso ya que requiere en cierto sentido de que la media del efecto sobre la población que se estudia sea significativamente mayor a cero [51], [52]. Este análisis generalmente se utiliza para realizar una inferencia poblacional [49], [51], [52], [55].

En la sección de metodología y resultados de este trabajo, al análisis de efectos fijos (FFX) y análisis de efectos aleatorios (RFX) se les hará referencia como análisis de primer nivel y análisis de segundo nivel respectivamente.

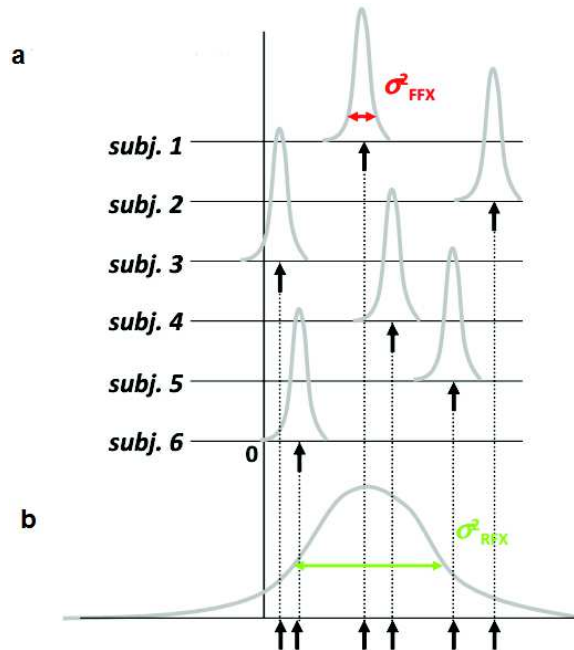


Fig. 17. Representación gráfica de los efectos fijos y aleatorios. a. Representación gráfica de los efectos fijos. En esta imagen se pueden apreciar la distribución de los efectos estimados para cada sujeto así como sus respectivas medias (indicadas con una flecha). b. Representación gráfica de los efectos aleatorios. En esta imagen se puede apreciar la forma de la distribución de los efectos aleatorios para la población [56], [57]. (Modificado y adaptado del original).

2. ANTECEDENTES

2.1 ¿Qué es la conectividad?

Cuando hablamos del cerebro, el término “conectividad” involucra distintas escalas: pequeña, mediana y gran escala. En este trabajo haremos referencia a una conectividad de gran escala dejando en claro que se refiere a patrones de conectividad que cruzan a través de diversos componentes que se encuentran ampliamente distribuidos de manera funcional y estructural, así como, a sus diferentes aspectos inter-relacionados de la organización cerebral que esta presenta [58].

En general, la conectividad cerebral parte de dos principios de organización elementales: la segregación funcional y la integración funcional (ver fig. 18). La segregación funcional se fundamenta en la existencia de neuronas específicas o áreas corticales específicas organizadas y agrupadas para formar regiones independientes que responden a una función cognitiva específica. Desde el punto de vista de este tipo de organización, no se puede determinar cómo las diferentes áreas cerebrales se comunican entre sí durante la activación cerebral de un proceso cognitivo. Sin embargo, en la actualidad se conoce que las estructuras que se involucran con la activación de un proceso cognitivo no trabajan de manera independiente, por el contrario, se involucra la activación de varias regiones cerebrales que interactúan entre sí para dar lugar a circuitos neuronales y estados de conducta. A lo anterior se le conoce como integración funcional [58], [59].

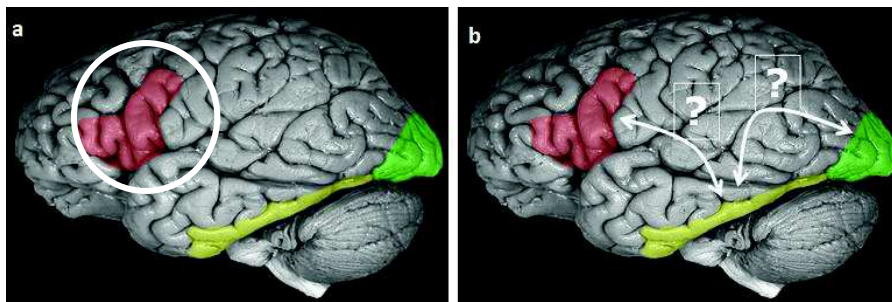


Fig. 18. Organización funcional. a. Segregación Funcional. b. Integración Funcional. La imagen muestra la interrogante: ¿Cómo influye una estructura cerebral activada con respecto a otra?, implicando la activación de varias estructuras para el proceso de la información [60]. (Modificado y adaptado del original).

La interacción entre ambos principios de organización funcional en las redes neuronales genera patrones (vinculados anatómicamente, estadísticamente o causalmente) que describen la conexión y el flujo de la información entre un sistema y otro (ver fig. 19) y que pueden ser medidos por distintas técnicas que actualmente se emplean en el área del procesamiento de neuro-imágenes.

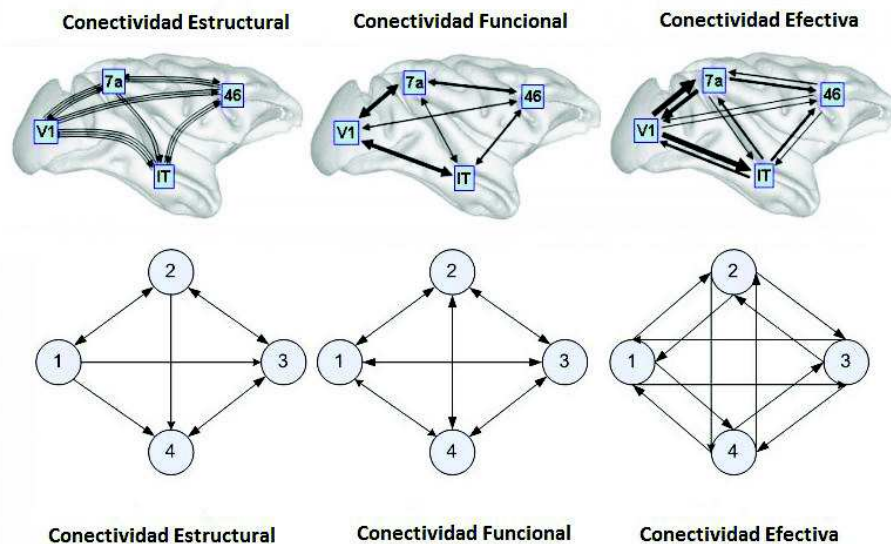


Fig. 19. Modelos de conectividad. a. Conectividad Estructural. b. Conectividad Funcional. c. Conectividad Efectiva [59], [61]. (Modificado y adaptado del original).

2.1.2 Conectividad Estructural

La conectividad estructural se define como la conexión física entre uno o varios conjuntos de neuronas. Este tipo de conectividad establece como se encuentran vinculadas de manera física las regiones cerebrales, formando circuitos que permiten dar lugar a funciones cognitivas complejas [59], [62]. Los análisis de la conectividad estructural se emplean mayormente en dos casos: patologías cerebrales [63], así como, en el trazado de las fibras de los axones (materia blanca) [64], [65]. Para ambos casos, la técnica no invasiva de preferencia en la actualidad es la imagenología ponderada en difusión (DWI del inglés Diffusion Weighted Imaging) y la imagenología por tensor de difusión (DTI del inglés Diffusion Tensor Imaging), ambas en combinación con la MRI, ofrecen información sobre la composición y forma de las estructuras del cerebro permitiendo la reconstrucción de los cambios temporales de las moléculas de agua en las fibras de los tractos de materia blanca en el cerebro (tractografía) [63], [64], [66].



Fig. 20. Representación gráfica de la técnica de DTI (tractografía). La imagen muestra la reconstrucción de los tractos al registrar el movimiento de las moléculas de agua en el cerebro (los colores indican las diferentes direcciones de su desplazamiento). [67]. (Modificado y adaptado del original).

En las siguientes dos secciones se describirán los dos métodos utilizados para la obtención de la conectividad tanto funcional como efectiva. Se incluirá una sección dentro de cada tipo de conectividad para describir la técnica empleada para la obtención de resultados de este trabajo.

2.1.3 Conectividad Funcional

La conectividad funcional es un concepto estadístico, de manera general, mide la interrelación entre eventos neurofisiológicos, los cuales, se encuentran espacialmente remotos [68], [69], [70]. Esta interacción funcional es calculada entre todos los elementos de un sistema sin importar si estos están conectados estructuralmente o no. La interrelación que estas estructuras presentan se determina por la fluctuación de patrones estadísticos que fluctúan en distintas escalas de tiempo (dependencia estadística entre ellas) y puede calcularse por medidas de correlación o covarianza [58], [59].

La conectividad funcional trata de cuantificar la información mutua entre series de tiempo (señal BOLD) de uno o más vóxeles correspondientes a eventos neurofisiológicos que se encuentran separados anatómicamente [71]. Cuando las series de tiempo entre dos vóxeles están altamente correlacionados se puede inferir que están conectados entre sí. A través de las estructuras activadas durante el análisis para este tipo de conectividad encontramos dos tipos de correlación: positiva y negativa. Cuando las series de tiempo de dos vóxeles presentan un factor de correlación muy alto, se dice que están correlacionados de manera positiva si las series de tiempo de ambos vóxeles están activadas y desactivadas al mismo tiempo. Este tipo de correlación es la más implementada para la presentación de resultados de la conectividad funcional. Pero también puede presentarse el caso

en el que las series de tiempo de dos vóxeles estén altamente correlacionados pero cuando la serie de un vóxel está activada las del otro se encuentran desactivadas, a este tipo de relación entre las series de tiempo se le llama correlación negativa y se justifica con el hecho de que las diferentes áreas del cerebro se activan a diferentes tiempos [69].

Las correlaciones que se encuentran en este tipo de conectividad solo nos brindan información acerca de si dos vóxeles están relacionados entre ellos pero no hacen ninguna referencia a los efectos causales o de algún modelo estructural [58], [59], [68], [69].

Existen distintos tipos de métodos que nos permiten medir la conectividad funcional, entre ellos se encuentran: El Análisis por Componentes Independientes (ICA del inglés Independent Component Analysis), Análisis de correlación Basado en Vóxel- Semilla (SCA del inglés Seed-based Correlation Analysis) y la Descomposición por Eigen Valores (EVD del inglés Eigen-Value Decomposition) dentro de esta rama se encuentra el Análisis por Componentes Principales (PCA del inglés Principal Component Analysis) y la descomposición por un solo valor (SVD del inglés Single Value Decomposition) [35], [29], [70]. En la siguiente sección describiremos de manera general el principio en el que se fundamenta el método de conectividad funcional que empleamos en este trabajo, el Análisis por componentes Independientes (ICA).

2.1.3.1 Análisis por Componentes Independientes (ICA)

Como ya ha sido mencionado en capítulos anteriores, la Resonancia Magnética Funcional (fMRI) utiliza una de las secuelas metabólicas de la actividad neuronal (señal BOLD), como medida indirecta, debido a lo anterior, se deben de utilizar buenos diseños experimentales para provocar la correcta actividad cerebral en el sujeto y poder almacenar esa respuesta en función del tiempo para cada vóxel en el cerebro. Conociendo la forma de la respuesta hemodinámica y sabiendo en que momento del experimento se presenta un evento, una función de referencia es construida para dar lugar a un modelo matemático que nos ayuda con el análisis de la información. Las Técnicas basadas en este tipo de modelos (como el SPM del inglés Statistical Parametric Mapping) utilizan estos modelos para obtener solo las señales de interés [72]. Para la conectividad funcional implementamos un método más general que no requiere de información o hipótesis previas del experimento y que es llevado a cabo solo con la información observada [73]. Esta técnica es un derivado del método de separación de fuentes desconocidas (BSS del inglés Blind Source Separation) y es llamada Análisis de Componentes Independientes (ICA). El ICA nos permite recuperar las señales de interés sin tener información previa acerca de la tarea, ayudándonos a revelar características de la función del cerebro que no son restringidas en un modelo matemático [72]. El principio básico de funcionamiento se detallará a continuación.

El método ICA es una de las técnicas de BSS más utilizadas que permite extraer fuentes independientes a partir de un conjunto de señales mezcladas linealmente (una señal observada) [74], [75]. Para simplificar la explicación de la técnica consideremos una situación en donde hay señales que son emitidas por algunos objetos o fuentes físicas. Estas distintas fuentes pueden ser diferentes áreas del cerebro emitiendo señales eléctricas o gente hablando en un mismo cuarto, etc. Asumimos también que se encuentran varios sensores o receptores en diferentes posiciones.

Entonces, cada fuente contribuye a cada receptor. La salida de cada receptor (señal observada) es entonces una señal variante en el tiempo, la cual, es una mezcla lineal de las N fuentes originales independientes. El objetivo del ICA es obtener las N fuentes originales a partir de las señales observadas [77], [75]. Esta situación puede entenderse mejor con el problema del “Cocktail Party” (ver fig. 21), en donde varias fuentes (gente hablando) se encuentran en un mismo cuarto y estas fuentes son registradas por distintos receptores (micrófonos) en distintas posiciones del cuarto y el problema requiere extraer las fuentes originales solo conociendo la combinación de las señales que registran los micrófonos [76].

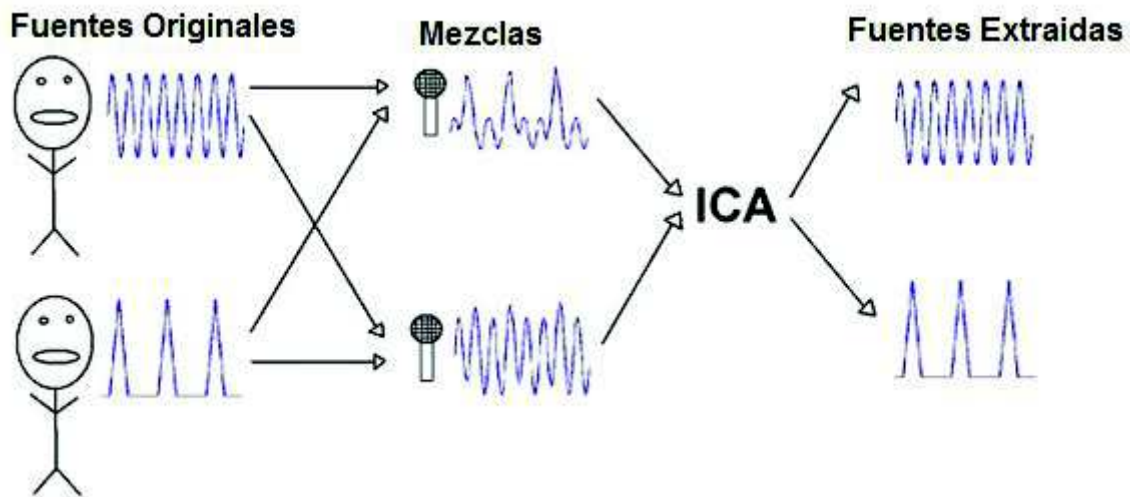


Fig. 21. Descripción grafica del problema del “Cocktail Party” y del principio básico del ICA [76]. (Modificado y adaptado del original).

Nos referiremos al vector de cada una de las señales observadas como X_i y a cada una de las señales que son las fuentes originales como S_i . De esta manera, cada una de las combinaciones lineales puede ser expresada por:

$$X_i = a_1 S_1 + a_2 S_2 + \dots + a_n S_n$$

Así, Podemos expresar al sistema completo como:

$$(7) X=AS$$

$$\begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{pmatrix} = \mathbf{A} \begin{pmatrix} s_1(t) \\ s_2(t) \\ \vdots \\ s_n(t) \end{pmatrix}$$

Donde:

X= Es el vector que contiene todo el conjunto de señales observadas.

S= Es el vector que contiene todo el conjunto de señales originales subyacentes.

A= Es la matriz cuadrada invertible desconocida que contiene la mezcla de señales que genera X a partir de S.

El objetivo del ICA es encontrar la matriz de mezclas (A^{-1}), para poder recuperar las señales originales S de la información observada X. Esta nueva matriz, W, contendrá un estimado de la información de las fuentes originales subyacentes. La ecuación con la nueva matriz W se expresa de la siguiente manera:

$$(8) \quad S' = WX$$

Donde:

S'= Es el vector que contiene todo el conjunto de señales originales.

W= representa a la matriz "mezcladora" (A^{-1})

X= Es el vector que contiene todo el conjunto de señales observadas.

En esta nueva ecuación W es una aproximación de A^{-1} debido a que no se puede recuperar al 100% las señales originales, por lo que $S' \approx S$. [75]-[79].

Para resolver la cuestión anterior esta técnica tiene su fortaleza en las siguientes suposiciones [73], [76]:

- 1- Las fuentes del vector S son estadísticamente independientes.
- 2- Las señales mezcladas deben ser linealmente independientes entre ellas y el número de las señales mezclas (matriz A) debe ser igual al número de las señales originales.
- 3- La única fuente aleatoria en el modelo es la fuente del vector S (No se considera ningún tipo de ruido externo).
- 4- Se asume que la información esta "centrada" (tiene media de cero) y dependiendo del algoritmo a utilizar, se debe de "decorrelacionar".
- 5- Las fuentes de las señales originales no deben de tener una función de probabilidad Gaussiana, excepto por una sola fuente que puede ser gaussiana (Teorema del Limite Central).

Antes de proseguir con un estrategia para la resolución del problema que se plantea para las fuentes desconocidas por ICA, definiremos con más claridad una de las suposiciones en las que se basa este método, la independencia estadística. Para esto, consideremos dos variables aleatorias S_1 y S_2 , la variable aleatoria S_1 es independiente de S_2 si la información acerca del valor de S_1 no nos brinda información alguna de S_2 y viceversa. La covarianza entre estas variables es de cero, indicando que las variables son estadísticamente independientes. Aquí, la covarianza puede ser utilizada como una medida de asociación lineal entre las variables, si esta es positiva, nos indica una relación directa entre ellas y si es negativa, nos indica una relación inversa (ver Fig. 22) [80]. Las variables S_1 y S_2 pueden ser dos variables aleatorias originadas de dos fuentes diferentes que no están relacionadas una con la otra [74].

Sin embargo, no hay que confundir la independencia entre las variables con la no-correlación entre ellas, la propiedad de independencia es mucho más fuerte que la de no-correlación [77]. Esto es porque la no-correlación se considera una medida de independencia parcial, por ejemplo, si tenemos dos variables que son independientes, su covarianza es de cero [80] y por tanto, están no-correlacionadas, pero por el caso contrario, si tenemos a dos variables no-correlacionadas, esto no implica que las variables sean independientes entre ellas aunque la covarianza también sea de cero [81].

De acuerdo con la teoría del límite central la distribución resultante de la suma de varias variables aleatorias independientes, como las que encontramos en el vector S , tienden a una distribución más Gaussiana (bajo ciertas condiciones) que la distribución propia de cada una de las variables independientes por separado (ver Fig. 23). Por lo tanto, $X_i = a_1 S_1 + a_2 S_2$ es más Gaussiano que S_1 o S_2 [82]. Entonces, una señal Gaussiana puede ser considerada como una combinación lineal de varias señales independientes, de esta manera, podemos hacer otra suposición y decir que ésta se aproxima a ser una fuente original (S_i) entre más no-gaussiana sea [81]. Esto ayuda a explicar cómo la separación de señales independientes de sus mezclas puede lograrse haciendo la transformación de la señal lineal lo más no-Gaussiano posible [74].

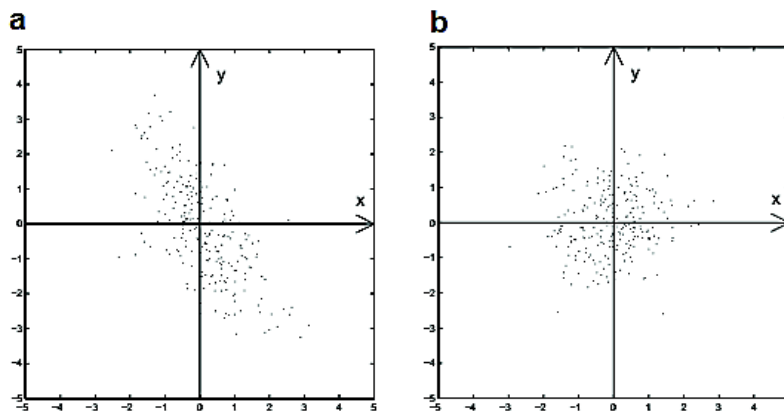


Fig. 22. Covarianza de las variables aleatorias. a.- Ejemplo de Covarianza negativa de dos variables aleatorias. b.- Ejemplo de covarianza cero de dos variables aleatorias [83].

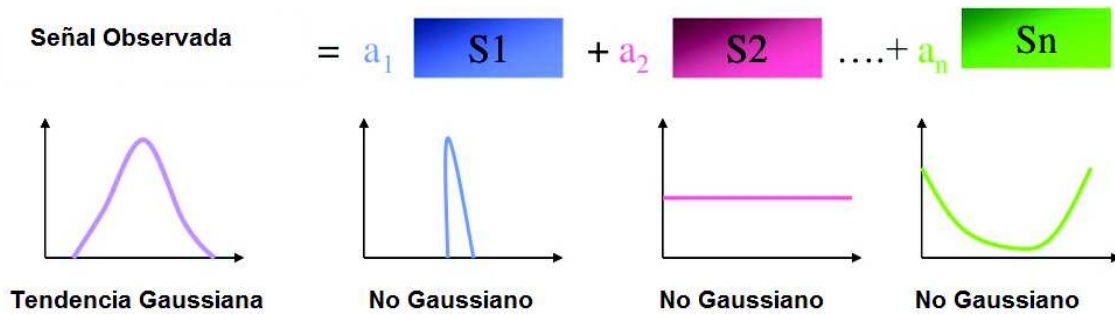


Fig. 23. Imagen que representa el Teorema del Limite Central [84].

La clave para estimar el modelo de ICA es la no-Gaussianidad, para lo anterior se requiere de medidas cuantitativas de la no-Gaussianidad, esto es porque se asume que las señales fuentes, S_i , se consideran con distribución No-Normal. Una manera de extraer a los componentes S_i es forzándolos lo más posible a ser lo más lejanos a una distribución normal [76]. Algunas de las medidas más comunes para medir la no-Gaussianidad son la Kurtosis y la negentropía. Debido a que profundizar en estos métodos está fuera del alcance de este trabajo, solo haremos una muy breve descripción de cada uno de ellos. [74], [81].

- *Kurtosis*- Es uno de los métodos clásicos para medir la no-Gaussianidad. Requiere que la información se encuentre pre-procesada, es decir, se haya transformado para tener media cero y varianza unitaria. Este método mide lo estrecho y puntiagudo del pico de las distribuciones o el largo de sus colas [85].
- *Entropía*- Esta es una medida de uniformidad de una distribución que está ligada a un conjunto de valores. La entropía nos demuestra que la distribución gaussiana es la más “aleatoria” o la menos estructurada de todas las distribuciones, de hecho, la entropía de una variable aleatoria puede ser interpretada como el grado de información que la observación de la variable nos brinda. Entre más “aleatoria” (impredicible y desestructurada la variable es), más grande es la entropía. De esto se concluye que una señal gaussiana tiene la entropía más alta entre las otras distribuciones de las señales con varianza unitaria. En contraste, la entropía es baja para distribuciones que están claramente concentradas en cierto valores, p. ej. Cuando la variable está claramente agrupada (un cluster) o tiene una función de densidad de probabilidad muy “puntiaguda” [74], [81], [86].

En la práctica, se utiliza una versión normalizada de la entropía llamada “*Negentropía*” para poder obtener medidas no-Gaussianidad no negativas, esto, por simplicidad. De esta manera, la negentropía tiene un valor de cero para señales Gaussianas y de No-cero para señales No-Gaussianas. La negentropía en cierto sentido es el estimador óptimo para determinar la no-Gaussianidad en el modelo de ICA [74], [81], [87].

Antes de poder decir que tan no-Gaussianas son las fuentes de los componentes independientes en el modelo de ICA para poder separarlos, la información debe de ser pre-procesada. El pre-procesamiento nos ayudará a simplificar el proceso de la búsqueda de independencia de las variables, por consiguiente, ayudándonos a encontrar las fuentes originales.

Pre-procesamiento en ICA

- Centrado- Lo primero que debe de hacerse antes de tratar de estimar las fuentes independientes del modelo es centrar el vector de señales observadas, X , esto se logra simplemente extrayendo el valor de su media. La siguiente ecuación representa este proceso:

$$(9) X_c = X - m$$

Esto es simplemente para darle a la variable X una media de cero, implicando entonces que S también tiene una media de cero. Una vez que la matriz W sea estimada utilizando los valores centrados podemos completar la estimación real de los componentes añadiendo de vuelta el valor de la media del vector de la manera siguiente.

$$(10) S'(t) = A^{-1}(X_c + m)$$

La matriz A^{-1} permanece sin modificarse antes y después del centrado, por lo que este paso del pre-procesado no afecta a la estimación de la matriz [74], [81], [88].

- De-correlación- Es una técnica que remueve todas las dependencias lineales en un conjunto de variables y normaliza la varianza a lo largo de todas las dimensiones [78], implica transformaciones lineales sobre el vector de las variables observadas (después de haber sido centrado), X_c , en un nuevo vector X_w de varianza unitaria que contiene sus componentes de-correlacionados tal que ahora X_w tiene una matriz identidad. En otras palabras la matriz de covarianzas de X_w es igual a la matriz identidad, satisfaciendo la siguiente ecuación:

$$(11) C_{X_w} = E\{X_w X_w^T\} = I$$

Donde $E\{X_w X_w^T\}$ es la matriz de covarianzas de X_w , y de esto asumimos también que el vector de las fuentes originales también está de-correlacionado y con varianza unitaria $E\{S S^T\} = I$. [74], [81], [89].

Existen varios métodos para efectuar la de-correlación del vector de las señales observadas X que se utilizan en el modelo de ICA. Estos pueden ser por:

- Descomposición por un solo Valor (SVD del inglés Single Value Decomposition)
- Descomposición por Eigen Valores (EVD del inglés Eigen Value Decomposition)
- Análisis por Componentes Principales (PCA del inglés Principal Component Analysis)

Por el tipo de algoritmo de ICA que utilizaremos solo describiremos el Análisis por Componentes Principales (PCA), ya que es el método de de-correlación de las señales observadas X que se emplea para después obtener las fuentes independientes.

Análisis por Componentes Principales (PCA)

El PCA es un procedimiento estadístico que al centrar, rotar y escalar la información nos permite el priorizar dimensionalmente la información para reducirla en un número menor de componentes dejando fuera aquellos que no son necesarios para representar al conjunto de datos. Esta es la razón por la que puede ser utilizado como método de de-correlación [90]. Particularmente nos permite identificar las principales direcciones en las que la información varía, estas direcciones contienen la mayor varianza, es decir, donde la información se encuentra más esparcida (componentes principales) [91], [92], [93].

Una vez la información ha sido centrada se procede a obtener los componentes principales, con estos componentes se establece el valor de los eigen vectores y eigen valores que representan a la información, ahora, reducida (ver Fig. 24a).

Antes de iniciar con la de-correlación establezcamos a E como la matriz que contiene los eigen vectores de la matriz de covarianza $C_{Xw} = E \{X_w X_w^T\}$ (ec 11), y hagamos a D la matriz diagonal que contiene los eigen valores de C_{Xw} , entonces, la transformación lineal que describe la de-correlación, Z , se define como [78], [90]:

$$(12) Z = VX$$

Donde:

Z = la información de-correlacionada

X = el vector de observaciones

V = el factor de de-correlación y se define como $V = D^{-1/2} E^T$

D = la matriz diagonal con los eigen valores de C_{Xw} . $D = \{(E^T X) (E^T X)\}^T$

Y consta de dos operaciones lineales.

El primer paso es de-correlacionar, esto es rotar la información para alinear a los eigen vectores de la matriz de covarianza C_{Xw} esto se logra con la multiplicación de E^T . Puede entenderse como una rotación que reorienta a los datos de tal manera que los ejes principales de los datos se encuentran alineados con los ejes a lo largo de la información con la varianza más grande (ver fig. 24b) [78], [94].

La segunda operación normaliza la varianza en cada dimensión de los componentes principales, esto se logra multiplicando la información por $D^{-1/2}$. Esto es para asegurarnos que todas las dimensiones están expresadas en unidades estándar y que no existen preferencias en las direcciones de los componentes y que la información ahora es rotacionalmente simétrica. Este paso puede verse como

si ajustáramos los datos si la varianza a lo largo de la dimensión es más grande que uno o como si expandiéramos los datos si la varianza a lo largo de la dimensión es menor a uno (ver Fig. 25). Ajustar y estirar hace que los datos tomen forma de esfera alrededor del origen (esta es la razón por la que a la de-correlación (Whitening) también se le dice esferizado (sphering)) [78], [94].

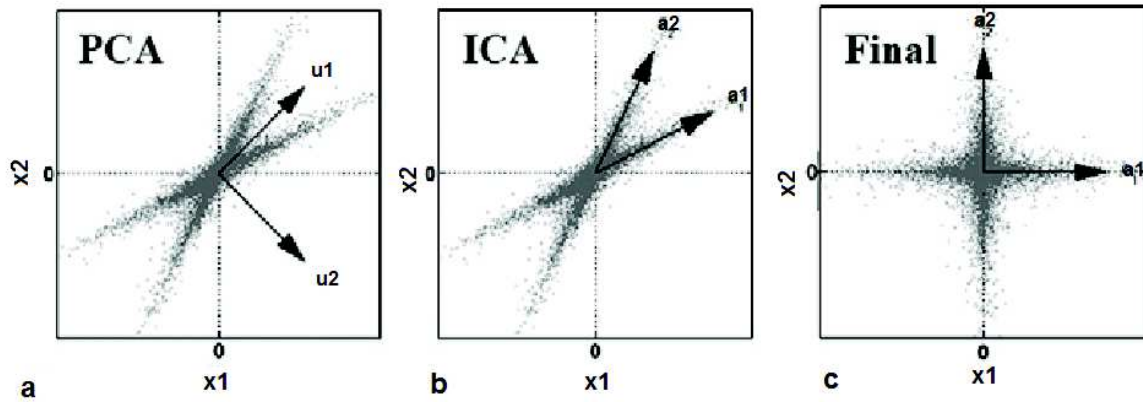


Fig. 24. Descomposición por Eigen Valores a. Análisis por Componentes Principales (PCA). En la imagen se muestran los dos componentes que representan la mayor información (u1 y u2). b. Ajuste de los eigen vectores al plano, parte del método de Análisis por Componentes Independientes (ICA). c. Resultado de la Decorrelación. Este es el resultado final después de aplicar el método completo de ICA [95].

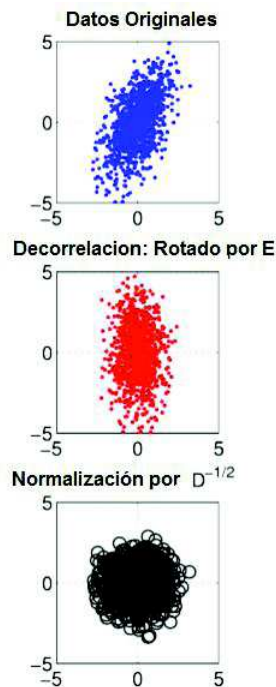


Fig. 25. Decorrelación por PCA.

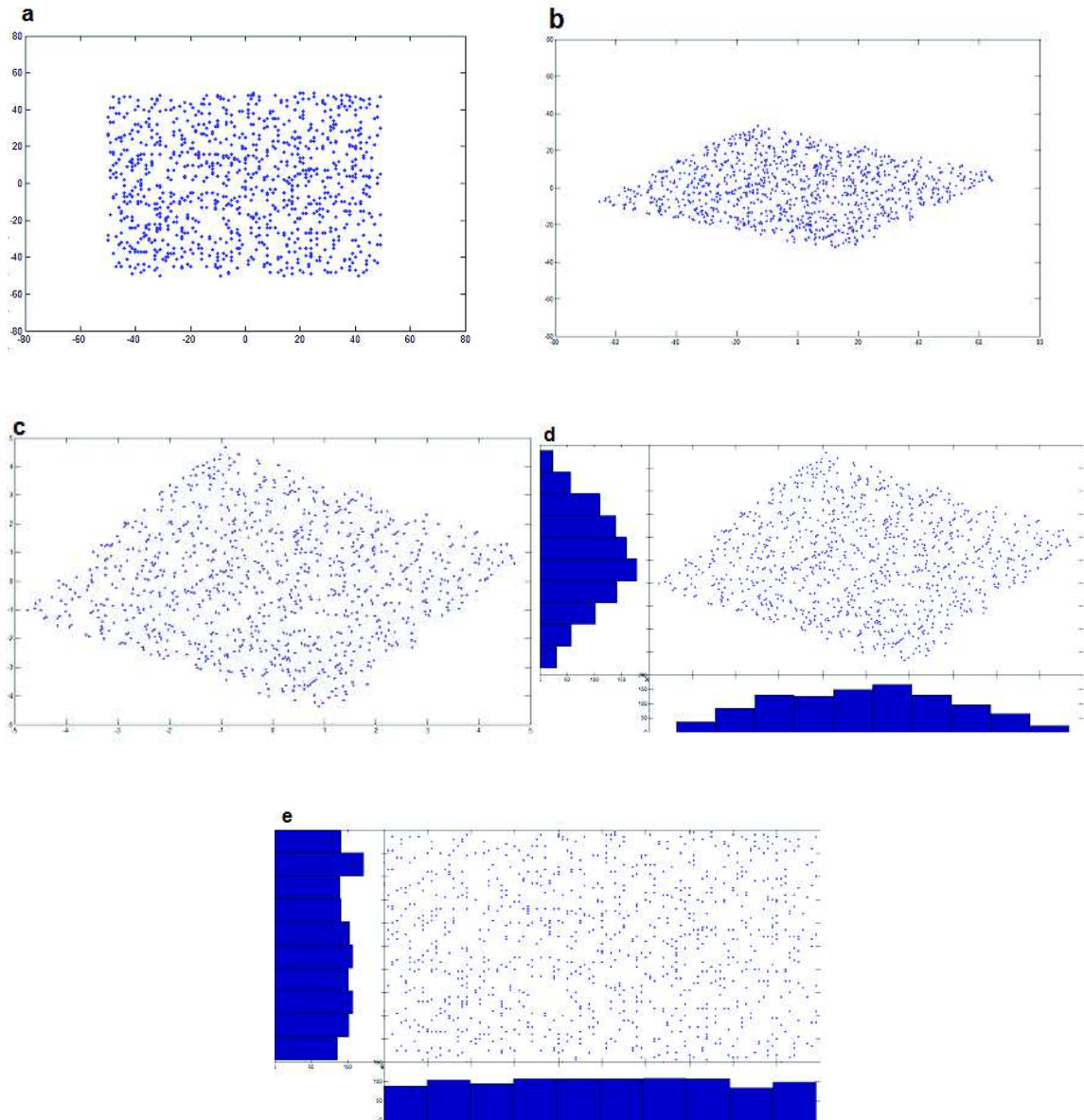
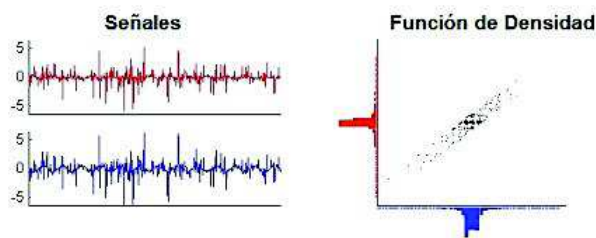
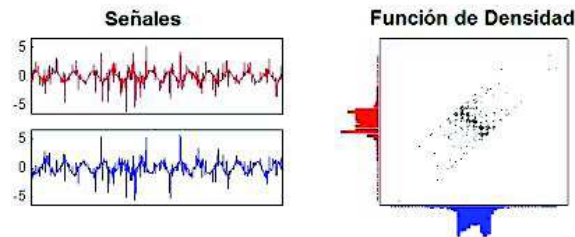


Fig. 26. Ejemplificación del procedimiento que lleva a cabo el ICA. a.- Dos variables aleatorias. b- Mezcla lineal de las 2 variables aleatorias. c- De-correlación (Whitening) es un simple cambio lineal de coordenadas de las variables aleatorias mezcladas, al realizar este cambio de coordenadas, la varianza en ambos ejes ahora es igual para todos los puntos, esto significa que todos los elementos diagonales son iguales y que la matriz de covarianzas es diagonal. d.- Se aprecia que la proyección en ambos ejes de la función de distribución es de tipo Gaussiana al contrario de cuando se encontraban en su espacio original. En este punto aplicar el método de ICA significa solo “girar” de vuelta esta representación a su espacio original. e- Al regresar a su espacio original la información, se minimiza la Gaussianidad y entonces, el método de ICA es capaz de recuperar las fuentes originales que ahora se encuentran estadísticamente independientes de acuerdo con la Teoría del Limite central y la medida de negentropía obtenidas [96]. (ver anexo 1 para ver código en matlab)

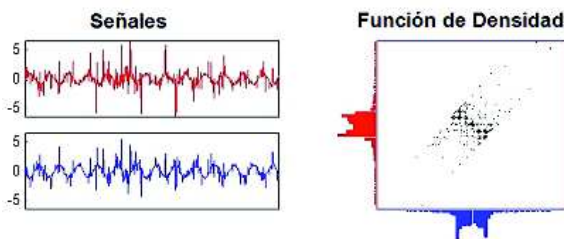
En la práctica, el modelo del ICA no logra estimar la independencia en una sola rotación, sino que hace la rotación de la información poco a poco hasta que las variables logren converger y así encontrar los componentes S , hacerlo iterativamente le da confiabilidad al método ya que se asegura que no existan falsos positivos. Para demostrar lo anterior, a continuación se ejemplifica el modelo de ICA por medio de iteraciones hasta lograr que las variables estén de-correlacionadas e independientes. Las variables que en este caso se ejemplifican corresponden a los dos componentes principales de un conjunto de datos aleatorios, se expresa el primer componente principal en rojo tanto en su grafica en tiempo (lado izquierdo) como en puntos (lado derecho) y el segundo componente principal en azul.



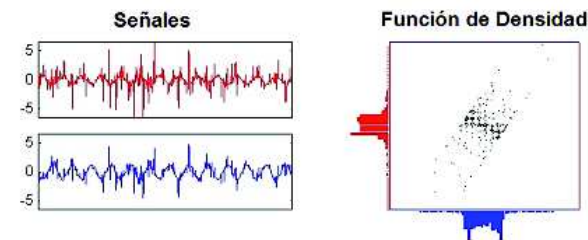
Señales de entrada y su respectiva densidad



Decorrelación y su respectiva densidad



Separación de la señal despues de 1 iteración del ICA



Separación de la señal despues de 2 iteraciones del ICA

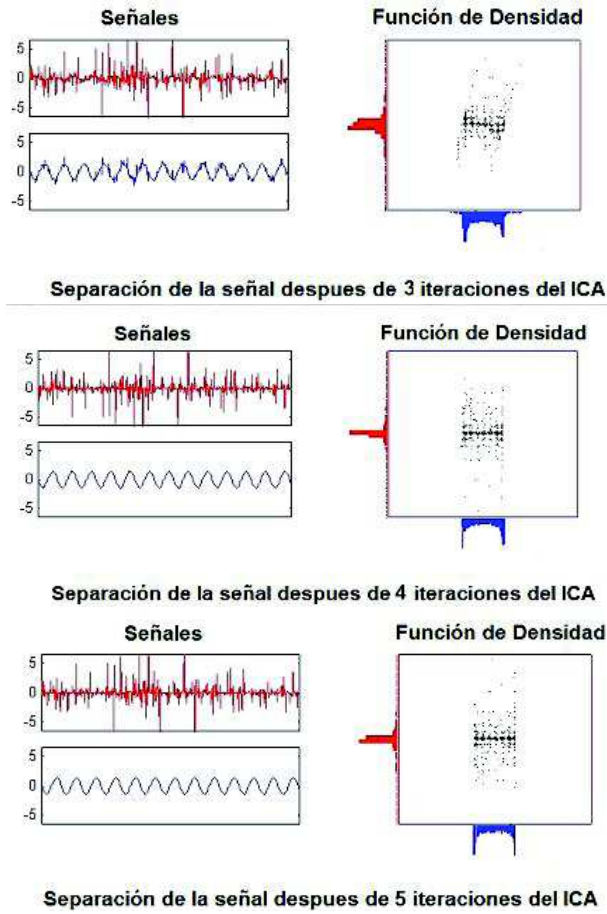


Fig. 27. Proceso iterativo del ICA hasta la convergencia de los componentes independientes [97].

En la figura 28 podemos comparar el modelo del ICA con el del GLM. El GLM requiere de la especificación del modelo temporal en la matriz de diseño, mientras que el modelo de ICA estima

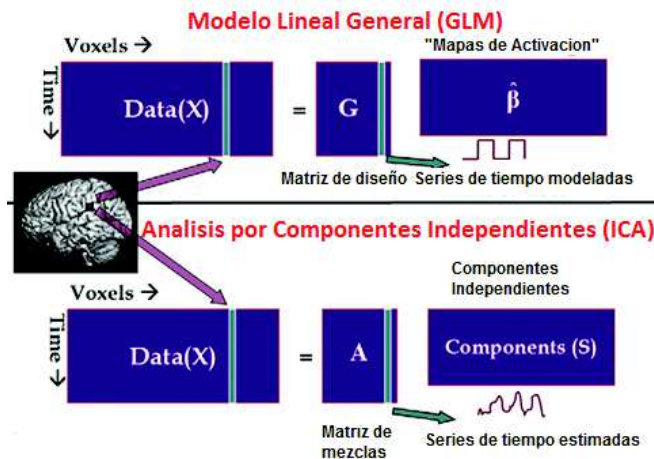


Fig. 28. Modelo Lineal general (GLM) vs Análisis por Componentes Independientes (ICA) [95].

las series de tiempo de la información al maximizar la independencia entre los componentes (ver Fig. 28) [95].

2.1.4 Conectividad Efectiva

La conectividad efectiva se refiere a la influencia que un sistema neural ejerce sobre la actividad fisiológica de otro [98]-[102]. La conectividad efectiva puede ser vista como una unión de la conectividad estructural con la conectividad funcional [59], esto se debe, a que la conectividad funcional es un fenómeno observable que puede ser cuantificado con medidas de dependencias estadísticas y a que la conectividad efectiva corresponde al parámetro de un modelo que trata de explicar estas dependencias estadísticas observadas (conectividad funcional), entonces en este sentido, la conectividad efectiva corresponde a una influencia causal directa [98]. La conectividad efectiva depende de dos aspectos importantes: es dinámica (dependiente de la actividad), por lo que requiere de un modelo matemático que describa “cómo” las áreas están conectadas y depende de un modelo de interacciones neuroanatómicas describiendo “cuáles” áreas están conectadas [98], [100].

En la conectividad efectiva se realizan suposiciones fundamentales sobre las áreas cerebrales de interés que se van a someter a este tipo de análisis, por lo tanto, la conectividad efectiva está dirigida por hipótesis previamente establecidas (que motivaron la elaboración del diseño experimental) y no por datos (como en la conectividad funcional). Generalmente es utilizada para probar múltiples modelos e hipótesis propuestas en relación a arquitecturas que ya han sido probadas experimentalmente para hacer inferencia sobre los parámetros biofísicos del modelo seleccionado en donde cada modelo corresponde a una hipótesis alternativa acerca de cómo la información fue “causada” [98], [102], [103]. Por lo anterior, esta no es una técnica exploratoria, todos los resultados son específicos a las tareas y a los estímulos empleados en el experimento y se dice que el modelo es causal no porque la información cause información, sino porque, la actividad de una región causa dinámica en otra y estas dinámicas causan las observaciones [102], [104].

En la actualidad se han empleado distintos tipos de métodos para extraer la conectividad efectiva, tales como: el Modelado Causal Dinámico (DCM del inglés Dynamic Causal Modeling), el Modelado Estructural de Ecuaciones (SEM del inglés Structural Equation Model), Interacciones Psico-Fisiológicas (PPI del inglés Psycho-Physiological Interactions), Modelos Autoregresivos Multivariantes (MAR models del inglés Multivariate Autoregressive models) [58], [59], [105].

En la siguiente sección describiremos de manera general el principio en el que se fundamenta el método de conectividad efectiva que empleamos en este trabajo, el Modelado Causal Dinámico (DCM).

2.1.4.1 Modelado Causal Dinámico (DCM)

El Modelado Causal Dinámico (DCM) es un método que se utiliza para modelar la actividad neuronal de un circuito cognitivo solo en las técnicas de fMRI, EEG y MEG. La idea principal del DCM es construir un modelo para hacer una inferencia sobre la interacción resultante entre regiones cerebrales. Estos parámetros se estiman a partir de las respuestas hemodinámicas resultantes de las dinámicas neuronales por medio de un modelo, esto, permite a los parámetros del modelo neuronal ser medidos [59], [99], [101], [106].

Debido a que el DCM hace suposiciones sobre la técnica de fMRI (fMRI DCM), en donde, las señales BOLD son producidas por cambios en la actividad neuronal mediadas por los estímulos del diseño experimental [102], [103], entonces, el DCM puede establecerse con un modelo dinámico de tipo: *entrada- estado- salida* con múltiples entradas y múltiples salidas. Las *entradas* corresponden a los estímulos convencionales del diseño experimental de fMRI, las *variables de estado* son las actividades neuronales y otras variables neurofisiológicas que se necesitan para dar lugar a las respuestas de salida y las *salidas* son respuestas hemodinámicas que pueden ser medidas sobre las regiones del cerebro consideradas con una salida para cada región del cerebro [103].

En el DCM las “entradas” pueden producir respuestas de dos maneras (ver Fig. 29) [103]:

- Las *entradas* pueden producir cambios en las variables de “estado” directamente. Por ejemplo, la actividad neuronal resultante de estímulos visuales o auditivos en sus respectivas cortezas.
- Las *entradas* pueden afectar el sistema cambiando las interacciones o la conectividad efectiva. Por ejemplo, la modulación del acoplamiento entre las regiones del cerebro.

Cada región del cerebro cuenta con cinco variables de estado: la primera variable de estado corresponde a la actividad neuronal o sináptica, mientras que, las cuatro restantes corresponden a la señal de vasodilatación, flujo, volumen venoso y contenido de desoxihemoglobina normalizados, las cuales, son variables de estado que conforman el modelo hemodinámico que codifican el acoplamiento neurovascular que es requerido para modelar las variaciones en las señales de fMRI generadas por la actividad neuronal [103]. Por tanto, el modelo dinámico anteriormente mencionado consta de dos aspectos fundamentales: Un modelo que describe la dinámica neuronal y de un modelo que describe las hemodinámicas. Ambos, se combinan para formar un *modelo generativo*, el cual, se utiliza para medir la señal e inferir sobre su fuente neuronal [98].

El modelo generativo tiene cinco características clave [104]:

- 1- Es dinámico y utiliza ecuaciones diferenciales para describir las dinámicas neuronales (ocultas).
- 2- Es causal describiendo cómo las dinámicas de una población neuronal causan dinámica en otra región y cómo estas interacciones son moduladas por manipulaciones experimentales o actividad cerebral endógena.
- 3- Se esfuerza por dar una interpretación neurofisiológica.

- 4- Utiliza un modelo para vincular las mediciones de las dinámicas neuronales con características específicas de la información observada (p. ej. Series de tiempo hemodinámicas de una región).
- 5- Utiliza inferencia bayesiana.

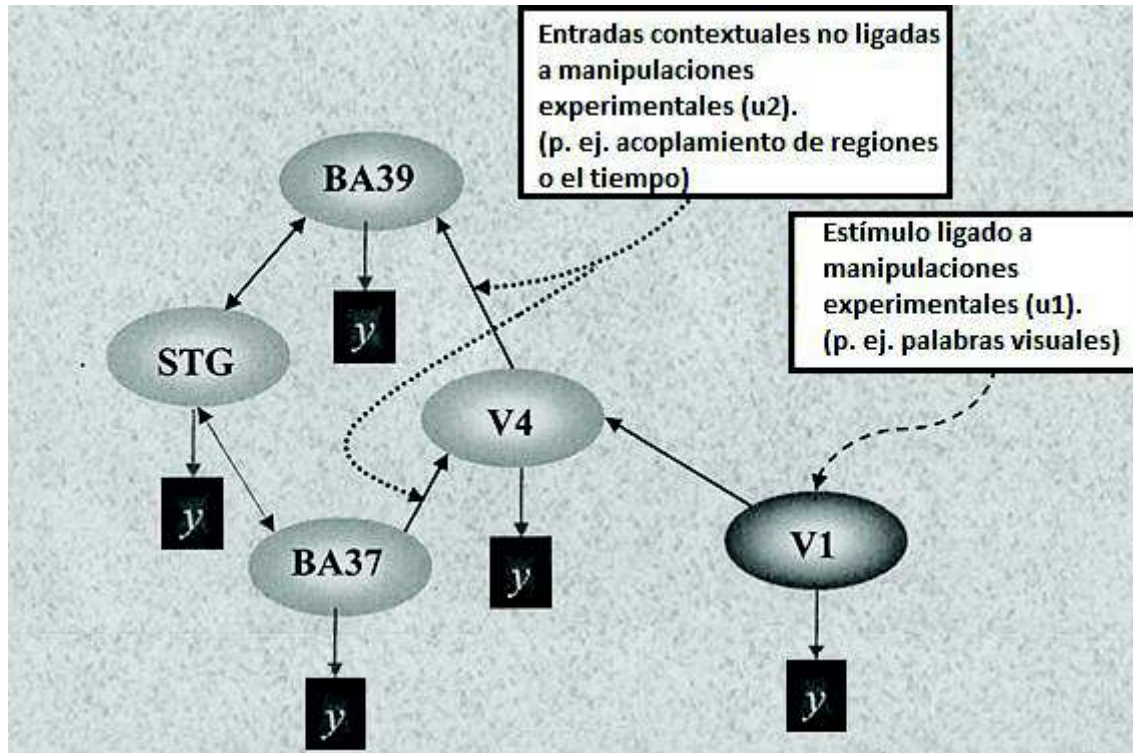


Fig. 29. Ilustración esquemática del concepto de Modelado Causal Dinámico. Particularmente resalta las dos maneras en las que las entradas o perturbaciones pueden producir respuestas en las regiones o nodos que componen el modelo. En este ejemplo hay 5 nodos: Las áreas visuales V1 y V4 en el giro fusiforme, las áreas 37 y 39 de Brodmann y el giro temporal superior STG. Los estímulos ligados a perturbaciones (u_1), como el del diseño experimental de fMRI, actúan como entradas extrínsecas en el área visual V1 para provocar una respuesta. Los estímulos sin perturbación (u_2) regulan sus efectos al modular el acoplamiento entre las áreas V4 y BA39, y entre las áreas BA37 y V4. Por ejemplo, las respuestas en el giro angular (BA39) son causadas por las entradas en V1, que son transformadas por V4, donde las influencias ejercidas por V4 son sensibles a la segunda entrada. Los cuadros negros representan los componentes del DCM que transforman las variables de estado (actividad neuronal) en respuestas medidas (hemodinámicas), “ y ” [103]. (Modificado y adaptado del original).

La estimación principal que debe de realizarse en la conectividad efectiva es la de las variables del primer estado para cada región, la cuales, están en función de la actividad neuronal o sináptica. De manera general, se describen las dinámicas neuronales por medio de la siguiente ecuación diferencial [98], [103], [107]:

$$(13) \quad \dot{z} = F(x, u, \theta) + \omega$$

Esta ecuación describe el movimiento o flujo, $f(x, u, \theta)$, de los estados neuronales ocultos y estados fisiológicos, (x) , tales como actividad sináptica y volumen sanguíneo.

En donde:

\dot{z} , es la tasa de cambio del sistema respecto a (x) .

F , puede ser una función no lineal que describe la actividad de los mecanismos neurofisiológicos bajo la evolución temporal de (x) en la actividad de la región cerebral con las que se analiza.

(x) corresponde a los estados (neuronales) ocultos del sistema.

(u) , corresponde a las entradas exógenas que codifican los cambios en las condiciones o el contexto bajo el cual se observan las respuestas (manipulaciones experimentales).

(θ) , corresponde a parámetros del modelo cuya densidad posterior fue requerida para realizar inferencia.

(w) , corresponde a fluctuaciones aleatorias respecto al movimiento o flujo de los estados escondidos del sistema, (x) .

En lugar de especificar la ecuación (13) para describir sus dinámicas, utilizaremos su representación bilineal, la cual en términos de conectividad efectiva, ofrece una reparametrización más natural y útil [101], [103]:

$$\begin{aligned}\dot{z} &= F(x, u, \theta) \approx \mathfrak{A}x + Cu \\ \mathfrak{A} &= A + \sum_j u_j B^{(j)} \\ A &= \frac{\partial F}{\partial x} = \frac{\partial \dot{x}}{\partial z} \Big|_{u=0} \\ B^{(j)} &= \frac{\partial^2 F}{\partial x \partial u_j} = \frac{\partial}{\partial u_j} \frac{\partial \dot{x}}{\partial z} \\ C &= \frac{\partial F}{\partial u} \Big|_{x=0}\end{aligned}$$

En este modelo, la variable de estado (x) contiene un escalar por región y los cambios en la actividad neuronal son descritos por la suma de tres efectos [101], [103]:

- *La matriz de conectividad A* contiene la información de la conectividad directa entre las regiones. Este término no está en función de la entrada y puede ser considerada como endógena e invariante a la condición.

- *Los elementos de $B^{(j)}$ representan los cambios en el acoplamiento de la conectividad inducidos por las entradas u_j . Estas modulaciones específicas de las condiciones experimentales o términos bilineales $B^{(j)}$ son usualmente los parámetros de interés.*

El término $B^{(j)}$ será referido como bilineal en el sentido de que un cambio en la conectividad, dependiente de una entrada, puede ser representado como una interacción de segundo orden entre la entrada y la actividad en la región de origen cuando se causa una respuesta en una región destinada. Es decir, el término $B^{(j)}$ parametriza las interacciones entre las entradas y los estados. Entonces, la matriz endógena y la matriz de condiciones se mezclan para formar la matriz de conectividad completa (3).

El papel principal del término bilineal es el demostrar el hecho de que los cambios en la conectividad efectiva han “activado un camino” en lugar de una región cerebral.

- *La matriz C representa una influencia exógena directa de cada entrada u_j sobre la actividad neuronal en cada región.*

Los parámetros $\theta^n = \{A, B^{(j)}, C\}$ son las matrices de conectividad o de acoplamiento que se desean identificar y que definen la arquitectura funcional y las interacciones entre las regiones del cerebro a nivel neuronal.

Las cuatro variables de estado restantes son estados biofisiológicos, como cambios en el volumen sanguíneo y la cantidad de desoxihemoglobina, consecuentes de la actividad neuronal en cada región y median la traslación de la actividad neuronal en respuestas BOLD observadas, y , [101], [103]. Por tanto, los estados hemodinámicos son funciones de, y solo de, los estados neuronales de cada región [103]. Esto se logra implementando una ecuación de mapeo $g(x, u, \theta)$ para poder pasar del estado oculto (x) a medidas BOLD observadas, (y), [98]:

$$(14) \quad y = g(x, u, \theta) + v$$

En donde:

y , corresponde a la actividad neuronal transformada en medidas experimentales.

g , es función que describe el mapeo instantáneo de las observaciones de los estados del sistema.

(x) corresponde a los estados (neuronales) ocultos del sistema.

(u) , corresponde a las entradas exógenas que codifican los cambios en las condiciones o el contexto bajo el cual se observan las respuestas (manipulaciones experimentales).

(θ) , corresponde a parámetros del modelo cuya densidad posterior fue requerida para realizar inferencia

(v), corresponde a fluctuaciones aleatorias respecto al movimiento o flujo de los estados escondidos del sistema, (x)

La ecuación anterior, sin dejar de contemplar las variables ya definidas, la podemos especificar de manera más simple en términos de parámetros consecuentes de la actividad neuronal z , esto, debido a que la actividad neuronal causa un incremento en la señal vasodilatadora que está sujeta a una retroalimentación auto regulatoria, en donde, la entrada de flujo sanguíneo responde proporcionalmente a los cambios en el volumen de la sangre y el contenido de desoxihemoglobina para cada región [103]. La expresión que ahora expresa el modelo hemodinámico está dada por:

$$(15) \quad y_t = g(q_t, v_t)$$

En donde:

y, corresponde a la actividad neuronal transformada en medidas experimentales.

g, es función que describe el mapeo instantáneo de las observaciones de los estados del sistema.

q, está en función del contenido de desoxihemoglobina.

v, está en función del volumen sanguíneo.

De manera general las ecuaciones (13) y (15) se combinan para formar un modelo generativo completo definido por los estados neuronales y los hemodinámicos. El invertir o ajustar este modelo generativo corresponde a la estimación de los estados desconocidos y parámetros (conectividad efectiva) dada alguna información observada [98]. A pesar de que uno no conoce la actividad neuronal subyacente, para el DCM no es problema debido a que asume estados neuronales ocultos y modela la convolución hemodinámica en cada región explícitamente (ver fig. 30) [102].

Un modelo causal dinámico es como el modelo lineal general, una ecuación expresa respuestas predichas en términos de algunos parámetros y variables explicativas. Para este caso, las variables explicativas son las entradas experimentales (u), las cuales corresponden a las funciones de los estímulos en modelos convencionales. Las entradas convolucionadas son entonces utilizadas para formar un modelo lineal general que puede ser estimado por el método de mínimos cuadrados de manera convencional [101], [103].

Las ecuaciones del modelo generativo son inmensamente complicadas con un número muy grande de variables ocultas. Las ecuaciones (13)-(15) corresponden a una versión reducida de estas tratando de ser expresadas en su forma más simple y de conservar lo más completamente posible la estructura dinámica subyacente del sistema [98].

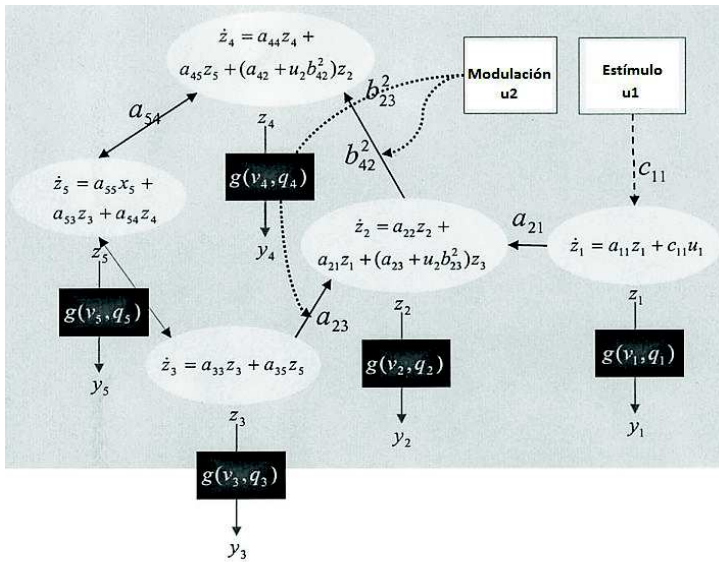
En estudios donde se utiliza el DCM, se emplea para contestar tres preguntas [108]:

(1) ¿Cuál es la arquitectura funcional subyacente de una red de regiones cerebrales?

(2) ¿Qué conexiones son moduladas por manipulaciones experimentales?

(3) Es el acoplamiento de una red de regiones cerebrales diferente en dos grupos de estudio (p. ej. Pacientes vs controles)

Para propósitos de este trabajo, se empleará la técnica de DCM para tratar de encontrar la arquitectura funcional subyacente a una red de regiones cerebrales y las conexiones que son moduladas por manipulaciones experimentales. Es importante mencionar que cualquier inferencia es siempre condicional al modelo escogido para el análisis y la validez del modelo no puede ser evaluada en base al ajuste de la información en el mismo, es decir, uno puede detectar diferencias en la conectividad efectiva aunque el modelo general no se ajuste los datos. [104].



En los óvalos se muestran las ecuaciones que describen los cambios en la actividad neuronal z en términos de componentes linealmente separables que reflejan la influencia de otras variables de estado de la región. En este diagrama el componente hemodinámico del DCM modela como el estado neuronal entra a una región específica para producir las salidas "y", las cuales, están en función de los estados biofisiológicos de esa región reflejando el contenido de la desoxihemoglobina el volumen venoso (q_i, v_i). La parte inferior de la imagen muestra en forma de matriz como las ecuaciones se relacionan para describir la dinámica de los estados. Estos parámetros pueden ser resumidos de manera más compacta en términos de las matrices de los parámetros de acoplamiento $A, B^{(j)}, C$. Nótese que las unidades de las conexiones están en unidades de tiempo, por lo tanto, corresponden a índices de cambio [103]. (Modificado y adaptado del original).

$$\begin{bmatrix} \dot{z}_1 \\ \vdots \\ \dot{z}_5 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & \dots & 0 \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ \vdots & \vdots & a_{33} \\ 0 & \dots & a_{53} \\ a_{42} & a_{44} & a_{45} \\ \vdots & a_{54} & a_{55} \end{bmatrix} z + \begin{bmatrix} 0 \\ \vdots \\ b_{23}^2 \\ b_{42}^2 \\ 0 \end{bmatrix} u_2 + \begin{bmatrix} c_{11} \\ \vdots \\ 0 \end{bmatrix} u_1$$

Hacia adelante, hacia atrás y propia

$$\dot{z} = (A + \sum_j u_j B^j)z + Cu$$

El Modelo Bilineal

Fig. 30. Ilustración esquemática del concepto de Modelado Causal Dinámico Bilineal correspondiente a la arquitectura mostrada en la figura 29.

Para información más detallada tanto en las matemáticas subyacentes a las ecuaciones como en el modelo hemodinámico e inferencias implicadas en la técnica de análisis por DCM, realizar una

lectura más profunda en las referencias empleadas en la descripción de este tema, así como, en las lecturas especificadas en el Anexo 2.

2.2 Procesos cognitivos de interés

En la siguiente sección se describirán los procesos cognitivos empleados en este trabajo: la memoria de trabajo, la anticipación a la recompensa y el reconocimiento facial de emociones. Para visualizar la actividad cerebral bajo los procesos cognitivos, se debe de emplear una tarea experimental (paradigma), la cual, producirá actividad en las regiones cerebrales que resultan de interés. El paradigma nos permitirá representar por medio de imagenología la naturaleza de estos procesos mentales implicados en el procesamiento de la información, desde la percepción hasta la respuesta al estímulo por parte del sujeto de estudio. Los Paradigmas correspondientes a cada proceso cognitivo de interés serán descritos con detalle en la sección de metodología.

2.2.1 Memoria de trabajo

Hablando de memoria existen dos tipos: de largo plazo y de corto plazo. La memoria de largo plazo se refiere a la información que puede ser almacenada por periodos de tiempos muy largos o incluso indefinidos o evocada del pasado cuando la información a ser aprendida ya no ocupa el estado actual del pensamiento, mientras que, la memoria de corto plazo se refiere a la cantidad limitada de información que puede ser manejada en la mente cuando el material es presentado para su aprendizaje por periodos de tiempo de aproximadamente 30 segundos a menos que sea practicada para su retención. Entonces, la memoria de trabajo se refiere a la capacidad de mantener y manejar esta cantidad limitada de información en un almacenamiento temporal al momento de realizar tareas complejas [109], [110].

El concepto de memoria de trabajo representa una modificación y extensión del concepto de memoria de corto plazo, un almacenamiento de capacidad limitada de memoria temporal. La memoria de trabajo se diferencia de la memoria de corto plazo en dos aspectos: En la memoria de trabajo se utilizan subsistemas en lugar de un módulo unitario como en la memoria de corto plazo, y tiene un considerable énfasis en el papel funcional de algunas tareas cognitivas, tales como, la comprensión del lenguaje, el aprendizaje y el razonamiento [111].

La memoria de trabajo se compone de tres partes [110], [111], [112], [113]:

- **El bucle fonológico** (the phonological loop): Contiene un sistema de almacenamiento temporal, en el cual, la información basada en acústica o el habla puede ser mantenida en la forma de rastros de memoria. Este sistema puede ser dividido en una parte pasiva y una activa. La parte pasiva corresponde al mantenimiento de la información y se desvanece después de 2-3 segundos si la información no es ensayada explícitamente. La parte activa del bucle fonológico corresponde a la práctica/ensayo de la información para su almacenamiento, es decir, la repetición de la información profundiza la memoria.

Dentro del bucle fonológico se encuentran tres efectos que influyen en el almacenamiento de la información:

- *El efecto de la similitud acústica:* Se presenta cuando el sonido de palabras suenan muy similar entre ellas haciéndolas confusas y difíciles de recordar.
 - *El efecto de la longitud de palabras:* Se refiere al hecho de que es más difícil el memorizar una lista de palabras largas que una lista de palabras cortas.
 - *El efecto de la supresión articulatoria:* Se presenta cuando algún otro estímulo inhibe la parte activa del bucle fonológico evitando que puedas repetir o ensayar palabras, y por tanto, la nueva información no es almacenada. Este fenómeno se presenta mayormente cuando la información es presentada visualmente vs oralmente.
- **El boceto Viso-Espacial** (the visuo-spatial sketpatch): En donde la información visual y espacial acerca de la posición y propiedades de los objetos es almacenada.
 - **La central de ejecución** (central executive): Sistema que coordina las actividades atencionales y que regula respuestas. La central de ejecución es el mecanismo de regulación que decide qué información procesar y como procesarla. Decide que recursos se designan para la memoria y sus tareas relacionadas.

Las regiones del cerebro que se relacionan con la memoria de trabajo se mencionan en la siguiente tabla [110], [114], [115]:

Tabla I.- Regiones del cerebro relacionadas con la memoria de trabajo.	
Región	Área de Brodmann
Corteza Parietal Posterior y Corteza Parietal Posterior Medial.	7, 40.
Corteza Premotora.	6, 8.
Corteza del Cíngulo dorsal y Corteza Premotora Medial.	32, 6.
Corteza Prefrontal rostral/Polos Frontales.	10.
La Corteza Prefrontal Dorsolateral.	9, 46.
La Corteza Prefrontal Ventrolateral	45, 47.

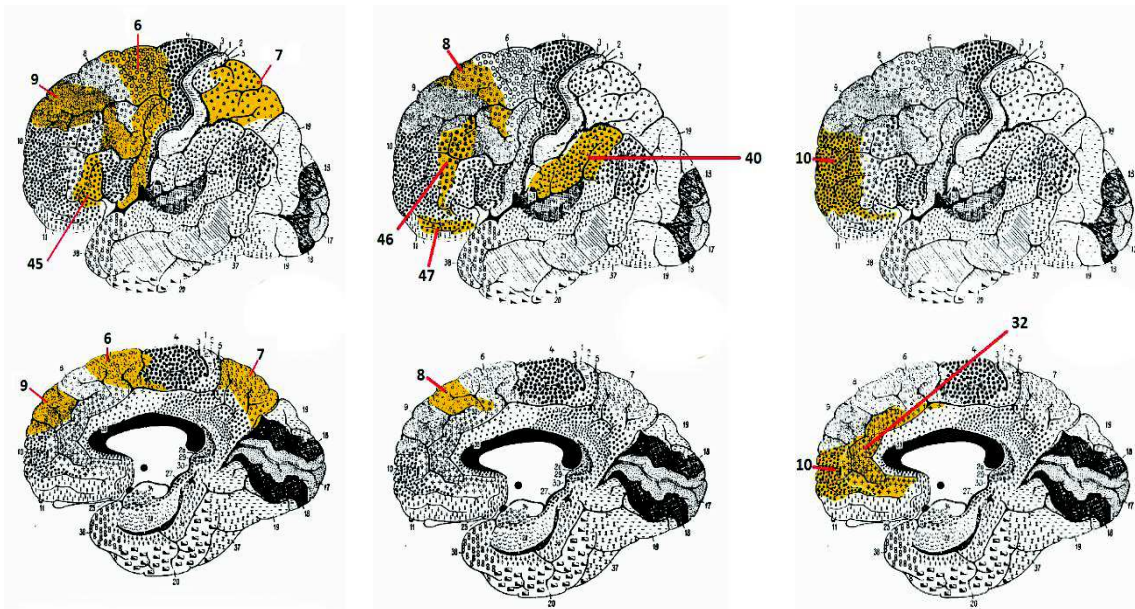


Fig. 31. Ilustración de las regiones involucradas con la memoria de trabajo. Se muestran las regiones y las áreas especificadas en la tabla 1 [116]. (Modificado y adaptado del original).

Para poder evocar una respuesta en las regiones y sub estructuras cerebrales dentro del circuito neuronal de este proceso cognitivo, el paradigma debe de presentar los estímulos de tal forma que obligue al sujeto a mantener la información presentada y hacer uso de ella para responder a la tarea. Para esto se empleará el paradigma N-Back, el cual, se describe con detalle en la sección de metodología.

2.2.2 Anticipación a la recompensa

El deseo y la satisfacción forman un sistema que ha sido parte imprescindible en la evolución de los seres humanos y otras especies. Este sistema depende de la habilidad de predecir y reaccionar a incentivos que llevan a la realización de funciones vitales que aseguran la supervivencia de la especie produciendo una sensación de satisfacción (recompensa) o de castigo [117], [118]. De manera tradicional, la recompensa se define como el estímulo por el que un organismo está dispuesto a esforzarse y trabajar para obtenerlo, mientras que el castigo, es el estímulo que está tratando de evitar. Ambos, la recompensa y el castigo, están vinculados con un operador de acción, el cual, indica que la recompensa aumenta la probabilidad de que una conducta que produjo satisfacción se presente en el futuro, mientras que, el castigo evita que esta se presente. Esto implica que la recompensa y el castigo están muy relacionadas con la motivación al proveer incentivos para activamente buscar o evitar ciertos estímulos (recompensas o castigos), y por tanto, producir conductas de deseo o de evasión respectivamente [119].

La motivación de la búsqueda de incentivos se fundamenta en el esquema general de las diferentes etapas del proceso de la recompensa [117], [119]:

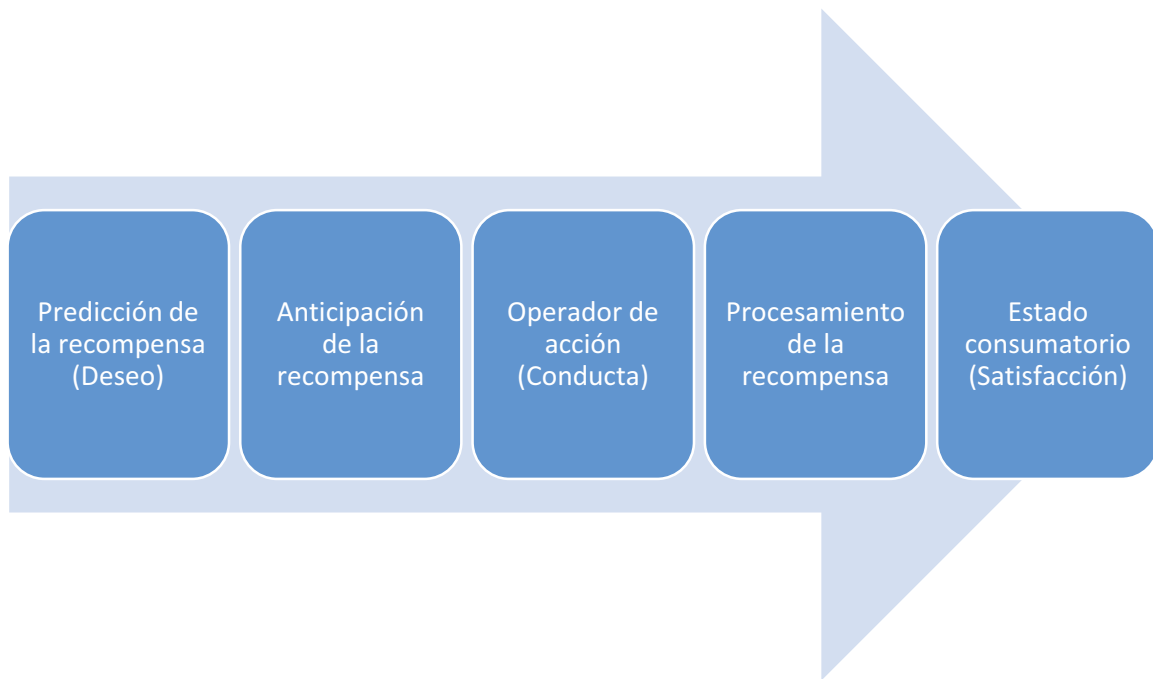


Fig. 32. Descripción general del proceso de la recompensa.

En donde:

- La predicción de la recompensa es generalmente una señal que predice un placer que se avecina.
- La anticipación de la recompensa se refiere a la generación del deseo que se produce después de la primera vez que el individuo obtiene la recompensa a un estímulo específico, es decir, en las siguientes ocasiones que el individuo piense o vea ese estímulo específico no necesitara recibir la recompensa correspondiente para tener el deseo de obtenerla.
- El operador de acción son los mecanismos y comportamientos que se llevan a cabo la búsqueda de la recompensa.
- El procesamiento de la recompensa es el mecanismo que evalúa si el incentivo es positivo o negativo para definir si la conducta ante ese estímulo se repite o se evita en un futuro.
- El estado consumatorio es cuando el sistema nervioso cesa la búsqueda de la recompensa y produce una sensación de satisfacción o disgusto que retroalimentaran como positiva o negativa la generación de un nuevo deseo o la búsqueda de una recompensa ante un estímulo similar al presentado.

Las recompensas y los castigos pueden clasificarse en [119]:

- **Primarias.**- Corresponden a los estímulos que tienen una recompensa directa para el individuo. Estos estímulos de recompensa o castigo pueden ser de carácter fisiológico, tales como, hambre, sed, dolor, sexo, etc.
- **Secundarias.**- Este tipo de recompensa no tienen un valor inmediato como en el caso anterior pero el individuo aprende que el recibir tales recompensas tiene consecuencias positivas. Este tipo de recompensas pueden ser dinero, regalos, reconocimiento social, etc.

Todas estas sensaciones utilizan la dopamina como principal neurotransmisor, por lo que, cuanto más altos son los niveles de dopamina liberada en esta red neural, mayor será el nivel de motivación que un ser vivo tendrá para alcanzar su objetivo. Por lo contrario, si los niveles de dopamina liberada son bajos, o muy bajos, se presenta poco o casi ningún grado de motivación, deteniendo la acción ante el menor obstáculo, causando que nos mostraremos indiferentes ante lo que no nos beneficia [117].

Con el objetivo de clarificar las áreas de interés de este proceso, dividiremos las regiones cerebrales que se ven involucradas en circuito de la recompensa en tres: la anticipación a la recompensa, el procesamiento de la recompensa y el resto de las estructuras que comúnmente se activan en el proceso de la recompensa. Lo anterior, debido a que el principal interés del análisis de este proceso recae en la anticipación a la recompensa.

Las estructuras que se relacionan con la etapa de la anticipación a la recompensa son [119]-[123]:

- Núcleo Accumbens
- Amígdala

Las estructuras que se relacionan con la etapa del procesamiento de la recompensa son [118], [119], [122], [124], [125]:

- Núcleo caudado
- Corteza Mesial Prefrontal (BA 10, 12, 32)

Las estructuras que comúnmente se activan por ser parte del circuito de la recompensa son [118], [119], [121], [124], [126]-[128].

- Putamen
- Ínsula
- Tálamo
- Cíngulo anterior
- Corteza Orbito-frontal (BA 10, 11 y 47)

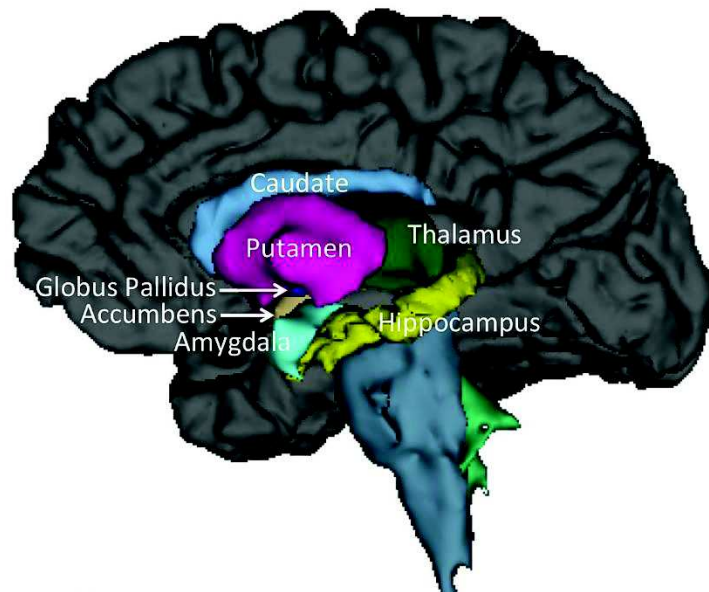


Fig. 33. Ilustración de las estructuras involucradas en el proceso de la recompensa [129].

Para poder evocar una respuesta en las regiones y sub estructuras cerebrales dentro del circuito neuronal de este proceso cognitivo se empleará el paradigma del Retardo del Incentivo Monetario (MIDt del inglés Monetary Incentive Delay task). El paradigma debe de presentar los estímulos de incentivos para ganar al individuo con un margen de tiempo para responder, si acierta al incentivo se le brindará una recompensa por haberlo hecho bien y a tiempo. Esta recompensa incrementará sus niveles de dopamina, provocando que se inicie la búsqueda por satisfacer ese deseo de volver a ganar, de esta manera, podemos monitorear la reacción al estímulo de incentivo antes de que aparezca (anticipación a la recompensa), así como también, puede monitorearse después de que aparezca el incentivo (procesamiento de la recompensa). El paradigma se describirá con más detalle más adelante en la sección de metodología de este trabajo.

2.2.3 Reconocimiento facial de emociones

El rostro, que nos permite manifestar expresiones de manera voluntaria e involuntaria, nos ayuda a percibir información sobre otras personas para poder hacernos entender e identificarnos entre nosotros [130]. Las expresiones faciales que transmitimos por medio del rostro son esenciales para informarnos sobre los estados de ánimo e intenciones de otras personas que consecuentemente influyen nuestro comportamiento [131]. Entonces, el objetivo de la expresión facial es el comunicar nuestras emociones para obtener respuestas que nos brinden información sobre las necesidades de otros individuos. Las expresiones faciales son ampliamente reconocidas como uno de los métodos más básicos y universales de comunicar nuestro estado afectivo interno [132].

El reconocer una emoción no solo implica el uso de los procesos que se ven involucrados casi inmediatamente después de la aparición del estímulo que logran el procesamiento de las

características, propiedades geométricas y configuración visual de la imagen (proceso de percepción), sino también, requiere de información adicional que no puede ser obtenida solo de la inspección visual de las características del estímulo, es decir, el individuo debe de tener información almacenada (experiencias o memorias), que de alguna manera le pueda ayudar a evaluar y discriminar el estado afectivo del estímulo visual (la emoción). Las emociones básicas son: felicidad, sorpresa, miedo, enojo, disgusto y tristeza [133], [134].

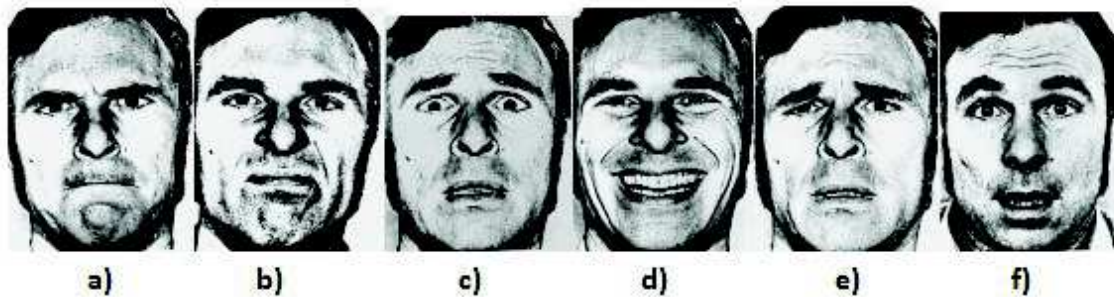


Fig. 34. Ilustración de las seis emociones básicas. a) Enojo. b) Disgusto. c) Miedo. d) Felicidad. e) Tristeza. f) Sorpresa [135].

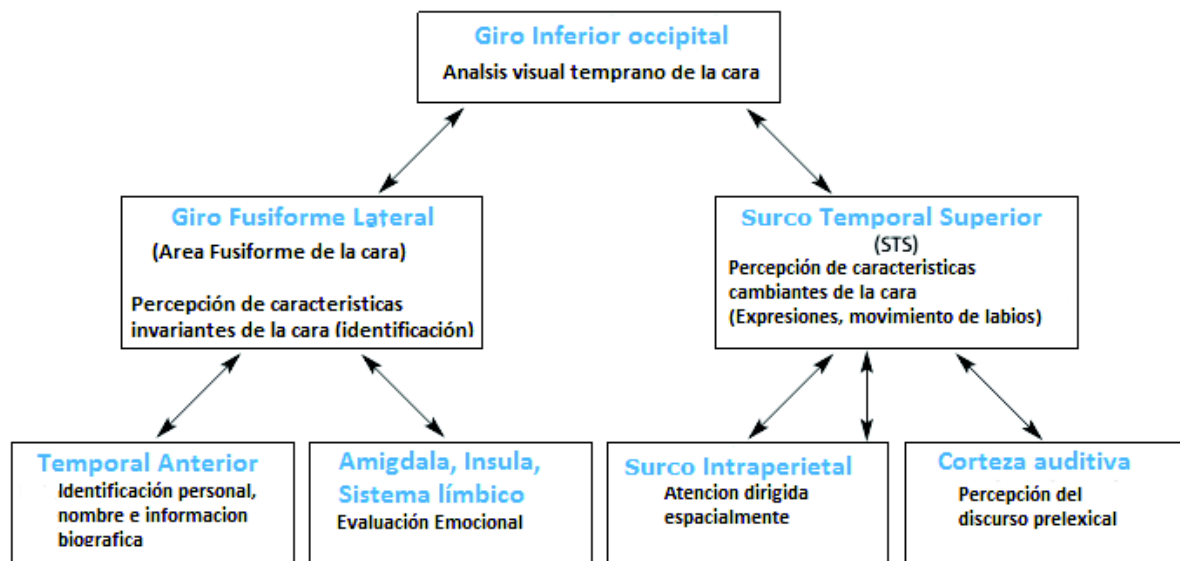


Fig. 35. Mecanismo de reconocimiento de caras [131]. (Modificado y adaptado del original).

Las principales estructuras involucradas en este proceso cognitivo son [131]- [133], [136]-[139]:

- Amígdala
- Giro fusiforme

Otras estructuras que se ven involucradas en el proceso de reconocimiento facial de emociones [133], [134]:

- Cortezas Occipito-temporales
- Corteza Orbitofrontal (BA10, 11 y 47)
- Los Ganglios basales
- Cortezas parietales (BA7, 40)
- Corteza del Cíngulo

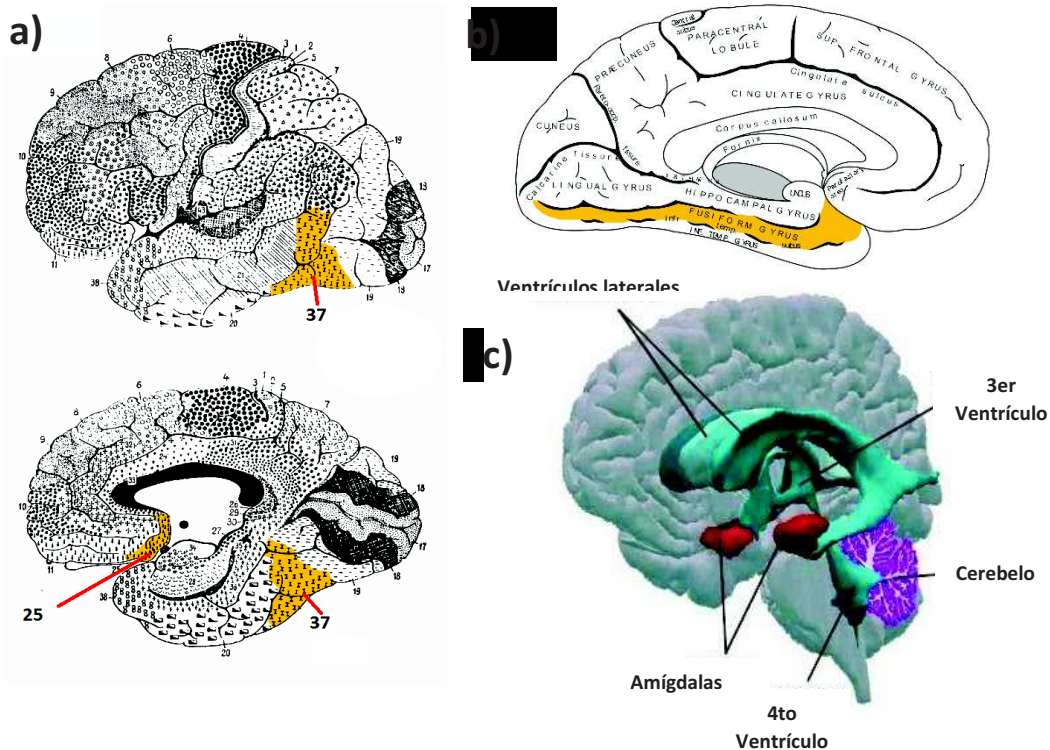


Fig. 36. Ilustración de las estructuras involucradas en el proceso del reconocimiento facial de emociones. a) Muestra las áreas de Brodmann Relacionadas con estados dos estructuras, AB 37 corresponde al área que involucra la región del giro fusiforme y el AB 25 al área que involucra la región de la amígdala. b) Ilustración que muestra la porción cerebral correspondiente al giro fusiforme. c) Ilustración 3D que muestra la ubicación de las amígdalas (en rojo) con más claridad [116], [140], [141]. (Modificado y adaptado del original).

Dentro de este trabajo se hizo énfasis en el procesamiento emocional basado en la expresión facial, por tanto, nos enfocaremos mayormente en el estudio de la amígdala y el giro fusiforme. Para poder evocar una respuesta en las regiones y sub estructuras cerebrales dentro del circuito neuronal de este proceso cognitivo, se implementará el paradigma de Selección de Caras (FMT del inglés Face Matchign task), el cual, debe de presentar los estímulos de tal manera que el usuario ponga en

marcha su sistema de reconocimiento de las emociones sobre los rostros mostrados para responder a la tarea. De esta manera, se presentaran imágenes aleatorias con expresiones y de escenas (neutras), de las cuales, se requiere que el individuo identifique y compare visualmente. Debido a que nuestro cerebro tiene un sistema especializado en la identificación de caras diferente al sistema de identificación de otros estímulos visuales [142], tendremos la oportunidad de monitorear la actividad de este proceso cognitivo según el tipo de imágenes faciales (aversivas o neutrales) presentadas al individuo. El paradigma se describirá con más detalle en la sección de metodología de este trabajo.

2.2.4 Hallazgos relacionados con los paradigmas implementados

Hablando de neuroimágenes existen varios tipos de diseños experimentales que nos permiten explorar dentro de cada uno de los procesos cognitivos mencionados anteriormente. Lo anterior ha sido ampliamente investigado por otros autores, en donde, han explorado las regiones cerebrales involucradas en dichos procesos utilizando los tres paradigmas que implementamos en este trabajo: N-Back, MIDt y el FMt. Los paradigmas que se mencionan ya son muy comunes y han sido implementados en una innumerable cantidad de investigaciones otorgándoles validez experimental. En la tabla de a continuación se muestran algunos hallazgos de estos paradigmas en algunas otras áreas clínicas.

Tabla II.- Hallazgos relacionados con los paradigmas de N-Back, MIDt, FMt y conductas adictivas.	
Proceso cognitivo	Resultados encontrados
<i>Memoria de trabajo</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Alteración de la actividad cerebral debido al consumo de cigarro/nicotina: <ul style="list-style-type: none"> • Respecto a la administración de la nicotina/consumo de cigarros, en personas que fumaron/se les administro nicotina momentos antes de entrar al scanner de RM, disminuye su actividad cerebral en comparación con sujetos no fumadores y ex-fumadores [143]. • Estudios en donde se analiza la actividad regional en respuestas al consumo de nicotina/ de cigarro resultan en un incremento la actividad en las estructuras subyacentes al proceso de la memoria de trabajo en fumadores [143], [144]. - Mal funcionamiento del circuito de la memoria de trabajo en alcohólicos afectando su estrategia de aprendizaje, realizando un esfuerzo más grande y más ineficiente que sujetos sanos [145].

<p><i>Anticipación/ procesamiento de la recompensa</i></p>	<p>- Déficit en la anticipación de recompensas no asociadas con el alcohol en sujetos alcohólicos [146].</p> <p>- Se encontró menor actividad en las regiones involucradas en la etapa de la anticipación de la recompensa, así como, mayor búsqueda de incentivos relacionados en adolescentes fumadores [147].</p>
<p><i>Reconocimiento facial de emociones</i></p>	<p>-Una alta dosis de alcohol atenúa significativamente la función de la amígdala y de las estructuras pertenecientes al sistema de procesamiento de los expresiones de miedo y amenaza [148], [149].</p>

La implementación y detalles de los paradigmas se explican en la sección de metodología.

3. HIPÓTESIS

La aplicación de técnicas de conectividad efectiva y funcional en un grupo de sujetos sanos permitirá observar los patrones de conectividad cerebral que ayudarán a definir estas dinámicas como referencia para comparación con otros grupos de estudio. Esto será evaluado por imagenología por resonancia magnética funcional (fMRI) utilizando los paradigmas de N-Back, MIDt, y FMt.

3.1 Hipótesis particulares

- Para la fcMRI (conectividad funcional), se encontrará el conjunto de regiones cerebrales (componentes independientes) que representaran la conectividad para cada uno de los tres procesos cognitivos. El resultado de este análisis nos permitirá encontrar la red de regiones del cerebro que se comunican aunque se encuentren distantes entre sí.
- Para la fMRI EC (conectividad efectiva), se probará un modelo de conectividad intrínseca y modulación completo, es decir, con todas las posibles conexiones y modulaciones entre las regiones propuestas para cada uno de los tres procesos cognitivos. El resultado de este análisis nos permitirá encontrar la influencia que una estructura puede ejercer sobre otra.

4. OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es producir dinámicas en las regiones cerebrales que se involucran en los procesos de memoria de trabajo, anticipación a la recompensa y procesamiento emocional aversivo, y analizar estas redes cerebrales por medio de las técnicas de conectividad funcional y efectiva.

4.1 Objetivos específicos

- Obtención del conjunto de regiones cerebrales (componentes independientes, ICs) que se activan en cada uno de los tres procesos cognitivos mencionados anteriormente por medio de la técnica de Análisis por Componentes Independientes (ICA).
- Proponer un modelo para analizar y cuantificar la interacción de las regiones cerebrales (conectividad efectiva) involucradas en cada uno de los tres procesos cognitivos mencionados anteriormente por medio del método de Modelado Causal Dinámico (DCM).

5. METODOLOGÍA

5.1 Planeación del proyecto

La organización metodológica del proyecto se dividió en cuatro fases: el diseño experimental, el experimento, el procesamiento de los resultados y el análisis de los resultados. Dentro de esta estructura se comprende el ajuste de los parámetros tanto de los paradigmas como de las secuencias de adquisición, técnicas para el análisis de los resultados y la discusión de los resultados encontrados. En la siguiente tabla se especifica con más detalles las actividades realizadas.

Tabla III.- Estructura metodológica propuesta para el desarrollo del proyecto.			
1	2	3	4
Diseño experimental	Experimento	Procesamiento de las imágenes funcionales	Análisis de los resultados
<ul style="list-style-type: none"> -Ajuste de parámetros de los tres paradigmas implementados. -Ajuste de parámetros de la secuencia de adquisición. -Diseño de la sesión de resonancia magnética funcional para los tres paradigmas utilizados. -Proceso de selección de la muestra de estudio. 	<ul style="list-style-type: none"> -Entrenamiento del participante con sesión de práctica de cada paradigma antes de entrar a la sala de RM. -Obtención de las imágenes de fMRI correspondientes a cada paradigma. -Obtención de la imagen estructural (T1W 3D). 	<ul style="list-style-type: none"> -Pre-procesamiento de las imágenes funcionales. -Análisis grupal estadístico de los efectos fijos (1er nivel). -Análisis grupal estadístico de los efectos aleatorios (2do nivel). -Análisis por componentes Independientes de las imágenes funcionales. -Modelado causal dinámico de las imágenes funcionales. 	<ul style="list-style-type: none"> -Comprobación de las hipótesis establecidas. -Discusión de los resultados.

5.1.1 Diseño experimental

Para los parámetros de adquisición de las imágenes funcionales nos basamos en trabajos previos de otros autores que han estudiado las regiones cerebrales de las mismas redes neuronales que propusimos en este trabajo y que además utilizaron el mismo tipo de paradigmas y teslaje, para después, ajustarlos a nuestras necesidades (para más detalles ver [150], [151] para el N-Back, ver [118], [120], [125] para el MIDt y ver [136] para el FMt). Después, los paradigmas se programaron con el software E-prime® (Psychology Software Tools, Inc.). Los valores propuestos por dichos autores, nos sirvieron como base para ajustar lo más precisamente posible la secuencia de adquisición para nuestros paradigmas por medio de pruebas piloto y para posteriormente utilizar dichos valores en la adquisición de la muestra de estudio. Una vez establecidos los valores de las secuencias se procedió al diseño de la sesión de MR (ver sección 5.1.2) y al reclutamiento de la muestra (ver sección 5.2).

5.1.2 Experimento

Una vez que la muestra de estudio ha sido seleccionada, esta es la etapa del proyecto en donde se llevaron a cabo los experimentos con la resonancia magnética funcional. Para esto, se le solicitó al participante a llegar 15 minutos antes de la hora programada para su sesión de RM, en este tiempo se le pidió firmar una carta de confidencialidad en donde se le explicaba la protección de su información personal, el procedimiento de MR al que se le iba a someter y un formato de voluntario por parte del centro de investigación (ci3m, Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Medica. <http://ci3m.mx/inicio/>) para poder acceder a la sala de MR, además, se le permitió una corta sesión de práctica de cada paradigma antes de entrar a su sesión de cada uno de los tres paradigmas en Cogent 2000 (Laboratory of Neurobiology, Wellcome Trust Centre, London. http://www.vislab.ucl.ac.uk/cogent_2000.php). Por último se le adquirió una imagen estructural ponderada en T1 (T1W 3D).

Durante la sesión de MR el sujeto debía de contestar los tres paradigmas, uno seguido de otro, con una pausa de algunos segundos entre un paradigma y el siguiente (ver fig. 37).

5.1.3 Procesamiento de las imágenes funcionales

Esta sección comprende las etapas del procesamiento de las imágenes funcionales que se adquirieron para cada paradigma: Pre-procesado, análisis grupal de los efectos fijos (1er nivel), análisis grupal de los efectos aleatorios (2do nivel), análisis por componentes independientes (ICA) y análisis por el método del modelado causal dinámico (DCM).

5.1.4 Análisis de los resultados

Esta sección es la última, aquí analizamos todos los resultados de cada una de las etapas del procesamiento de la imágenes con el propósito de comprobar las hipótesis propuestas. Debido a que trabajamos con un grupo de sujetos sanos, para el análisis grupal de 1er y 2do nivel se implementó una prueba estadística de t. Para el ICA y el DCM se describe el método más adelante en el texto.

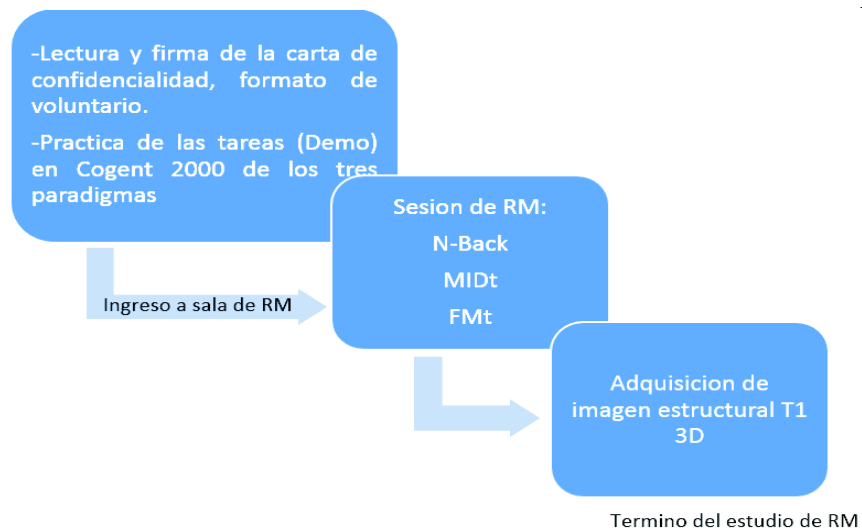


Fig. 37. Descripción general del experimento.

5.2 Población de estudio

Para el reclutamiento de la muestra de estudio se hizo uso de publicidad por medio de redes sociales donde se ponía a disposición del interesado un cuestionario de tamizaje en línea en la plataforma de Google. El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la División de Ciencias Básicas e Ingeniería de la UAM Iztapalapa. Los sujetos eran libres de abandonar el estudio en cualquiera de sus etapas si así lo deseaban. La participación en el estudio fue voluntaria y no recibieron algún tipo de remuneración económica por participar. Los participantes que se registraron fueron evaluados conforme a los criterios de inclusión las siguientes secciones.

5.2.1 Criterios de inclusión

- Edad de 18 a 35 años.
- Escolaridad mínima de preparatoria.

- Sexo indistinto.
- Diestros.
- Que haya firmado una carta de consentimiento.
- Y que haya cumplido con las siguientes actividades:

Tabla IV.- Actividades para la selección de los sujetos.			
SESIÓN	ACTIVIDADES	DURACIÓN APROXIMADA	LUGAR
1	-Contestar cuestionarios de tamizaje.	20 minutos	En línea
2	-Entrevista psiquiátrica. -Evaluación neuropsicológica.	2 horas	UAM-Iztapalapa ci3m
3	-Resonancia magnética.	1 hora	UAM-Iztapalapa ci3m

Para esta etapa del proyecto, los cuestionarios, las entrevistas psiquiátricas y las evaluaciones neuropsicológicas fueron realizadas por un especialista en el área.

Los cuestionarios de tamizaje comprendieron preguntas sobre antecedentes psiquiátricos y médicos, consumo de alcohol, cigarro y sobre rasgos de personalidad que pueden afectar el desempeño en los paradigmas.

Tabla V.- Cuestionarios de tamizaje utilizados para la selección de los sujetos.	
<ul style="list-style-type: none"> • Consumo de alcohol (AUDIT) • Dependencia a la nicotina (test de Fagerstrom) • Ansiedad (inventario de ansiedad de Beck BAI) • Depresión (inventario de depresión de Beck BDI) 	<ul style="list-style-type: none"> • Agresión (cuestionario de agresión reactiva y proactiva RPQ) • Rasgos de trastorno límite de la personalidad (BSL) • Impulsividad (escala de impulsividad de Plutchick)

A los sujetos cuyo puntaje estuvo por debajo de los puntos de corte de las escalas anteriores, se les citó para una sesión de historia clínica y entrevista psiquiátrica (mini entrevista neuropsiquiátrica internacional versión 5.0, mini). En la siguiente tabla se pueden apreciar los trastornos neuropsiquiátricos que la mini permite diagnosticar.

Tabla VI.- Criterios de evaluación de la entrevista psiquiátrica utilizados para la selección de los sujetos.	
<ul style="list-style-type: none"> • Episodio depresivo mayor • Distimia (tipo de depresión crónica leve) • Riesgo suicida • Episodio (hipo) maniaco • Trastorno por angustia • Fobia social • Agorafobia (temor a espacios abiertos) • Trastorno obsesivo compulsivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Abuso y dependencia al alcohol (previamente medido con el AUDIT) • Abuso y dependencia a sustancias (no incluye cafeína) • Trastornos psicóticos • Anorexia • Bulimia • Ansiedad generalizada • Trastorno antisocial • Trastorno por estrés postraumático

Una vez que se conoció la historia clínica del sujeto y que no presentó antecedentes de:

- Traumatismo craneoencefálico
- Accidente cerebrovascular
- Enfermedades que pudieran comprometer el funcionamiento cognitivo (diabetes, hipo/hipertiroidismo, alteraciones sensoriales no corregidas, etc.)
- y que no presentaran algún diagnóstico psiquiátrico de acuerdo a la mini.

Se les aplicó la evaluación neuropsicológica breve en español, "NEUROPSI". Esta prueba mide la integridad de procesos cognitivos como atención, memoria, lenguaje y funciones ejecutivas (funciones motoras, clasificación semántica, memoria de trabajo).

5.2.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión para el grupo de sujetos control son:

- No logren cumplir con el puntaje de corte para alguna de las sesiones psiquiátricas y neuropsicológicas anteriormente mencionadas.
- Se les diagnostique algún tipo de trastorno psiquiátrico.
- Con antecedentes neurológicos como golpes en la cabeza con pérdida de conciencia o problemas cerebrovasculares.
- Que hayan tenido dependencia a alguna sustancia y que aún no estén rehabilitados.
- Que actualmente presenten abuso o dependencia a cualquier sustancia.
- Que presenten consumo grave de dependencia al cigarro.
- Que se les identifique algún rasgo de personalidad que afecte el desempeño de las tareas que se están empleando (paradigmas).
- Presenten claustrofobia.

- Partículas metálicas en el cuerpo.
- Algún impedimento cognitivo
- Uso actual de medicamento que afecte a la cognición
- Cualquier otra irregularidad que incumpla con las normas de seguridad de una sala de Resonancia Magnética.

En total, 217 sujetos respondieron los cuestionarios de tamizaje, 42 sujetos fueron candidatos a la sesión de entrevista y evaluación, 17 sujetos asistieron voluntariamente a la sesión, 1 se excluyó por antecedentes de trastorno por angustia y por rasgos psicóticos, 1 se excluyó por abuso de sustancias, 1 se excluyó por alteraciones severas en el perfil neuropsicológico en el área de atención, 1 se excluyó por antecedentes de hipertiroidismo, 2 no se presentaron a la sesión de resonancia. De los 11 que cumplieron con las sesiones de resonancia magnética, 1 fue descartado por presentar artefactos de imagen debido al uso de tratamiento ortodóntico. Al final, se reclutó una muestra de 10 sujetos (5 hombres y 5 mujeres).

5.3 Estudios de RM

La adquisición de las imágenes de resonancia magnética funcional se llevó a cabo en las instalaciones del Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Medica (ci3m).

Para la adquisición de las imágenes de fMRI en el caso de los 3 paradigmas, anteriormente mencionados, se utilizó un escáner de resonancia magnética de 3 Teslas modelo Achieva (Philips Medical Systems®), utilizando una antena para cabeza de 8 canales (SENSE head coil 8 canales). Las respuestas y los tiempos de ejecución para ambos paradigmas fueron adquiridos mediante una botonera con dos botones de fibra óptica (Current Designs®).

5.4 Descripción de los paradigmas

Los paradigmas fueron programados usando E-Prime®. Los participantes completaron tres experimentos dentro del escáner de resonancia magnética, destinados a explorar la memoria de trabajo (N-Back), el procesamiento de la anticipación a la recompensa (MIDt) y el procesamiento emocional (FMt). Todo estímulo fue mostrado como una retro-proyección en una pantalla de cristal líquido (LCD) compatible con una sala de resonancia magnética y se usó un espejo montado en la antena para cabeza de 8 canales a la altura del tabique nasal del sujeto para que pudiera visualizar los paradigmas dentro de la cavidad del imán.

5.4.1 N-Back

Uno de los experimentos más populares para estudios de imagenología funcional de la memoria de trabajo, para esta tarea utilizamos una variante del paradigma de [152], en donde, se le presenta al sujeto una secuencia de estímulos visuales de tipo verbal (letras) y la tarea del sujeto consiste en recordar los estímulos previamente mostrados en función de una carga de memoria de “n” lugares anteriores, es decir, cuando la instrucción dentro de la sesión sea 0-Back se indica que se debe de responder al estímulo verbal en la posición actual (una X para este caso), 1-Back indica que se debe de recordar el estímulo que se encuentra un lugar anterior al estímulo actual y si este es el mismo, presionar un botón en el tiempo que se presenta el estímulo actual, 2-Back indica que se debe de recordar el estímulo que se encuentra dos lugares anteriores al estímulo actual y si este es el mismo, presionar un botón en el tiempo que se presenta el estímulo actual. Por ejemplo, para las letras “target” en la condición 0-Back, el sujeto debe presionar un botón cada que aparezca la letra “X”; Para las letras “target” en la condición 2-Back, el sujeto debe presionar un botón cada que una letra sea la misma que la que apareció dos lugares antes (p.ej. K-P-K, pero no Q-E-J-Q, deberá presionar el botón cuando aparezca la letra K). Las respuestas para cualquier condición se llevan a cabo por medio de una botonera. El factor “n” se puede ajustar para hacer la carga de la tarea más fácil o difícil, para este proyecto solo se utilizó la carga de 0-Back y 2-Back.

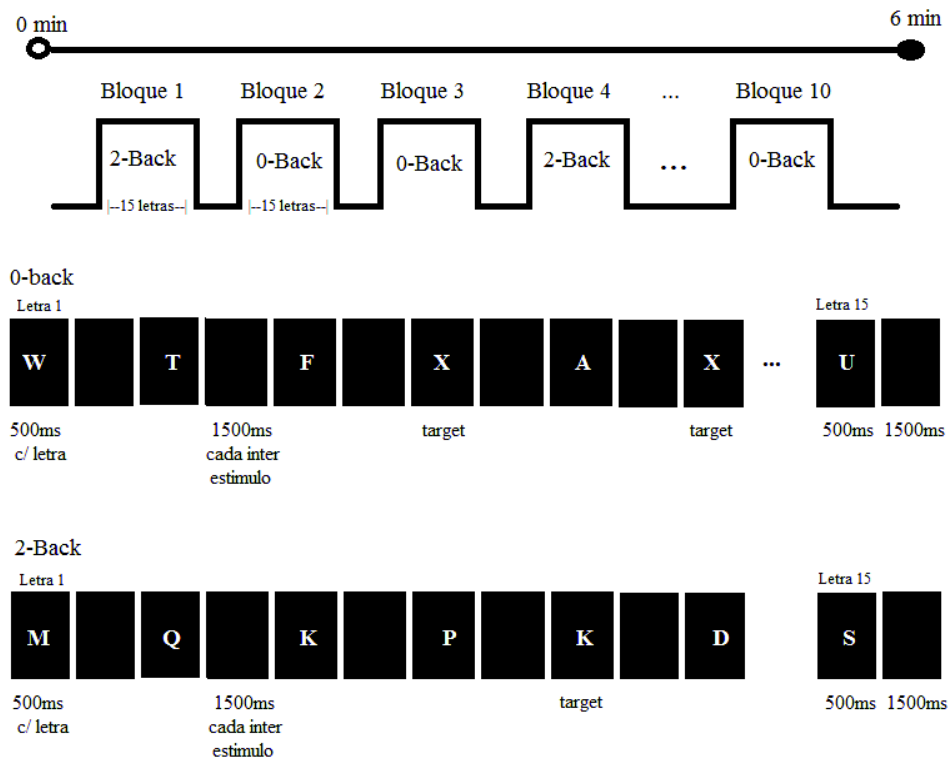


Fig. 38. Ilustración del paradigma utilizado en este trabajo para la memoria de trabajo (N-Back).

El experimento presentó un total de 150 letras ordenadas de manera pseudo-aleatoria, el conjunto de letras utilizado fue: C, H, K, L, Q, R, S, T, X, todas en mayúsculas y se introdujeron en los bloques de las dos diferentes condiciones (0-Back y 2-Back). Se presentó la secuencia de imágenes por medio de bloques iniciando con el nombre de la condición que indica la carga “n” de trabajo con una duración de 5s, seguida del bloque correspondiente de letras para dicha condición con duración de 30s c/u. Se presentaron un total de 10 bloques, cada bloque cuenta con una serie de 15 letras con una duración de 0.5s c/u y que aparecerán con un intervalo de 1.5s entre una y otra. Cada bloque contiene 3 o 4 letras “objetivo” a presionar, lo que nos dará un total de 34 letras “objetivo” al final del experimento (17 para la condición 0-Back y 17 para la condición 2-Back). El experimento tiene una duración aproximada de 6 min.

5.4.2 MIDt

Este paradigma ha sido usado extensamente para investigar los cambios en la actividad neuronal en respuesta al procesamiento de la recompensa y del castigo, tanto en sujetos sanos como en la población clínica. Para esta tarea utilizamos una variante del paradigma de [120], en donde este paradigma, requiere que el individuo reaccione presionando un botón a un estímulo visual presentado (target) después de haber visto un estímulo (clave) que funciona como incentivo para ganar, evitar perder la recompensa o solo contestar, de esta manera, el paradigma nos permite separar este proceso en sus diferentes etapas como lo son la predicción, anticipación, el proceso del resultado y el estado consumatorio. Para este proyecto nos enfocamos en la etapa de la anticipación general a la recompensa, la cual, comprende el espacio de tiempo entre la clave y el target. En este experimento se le muestra al sujeto 3 diferentes tipos de incentivos en una secuencia de 90 imágenes ordenadas pseudo-aleatoriamente: 30 con incentivos para ganar, 30 con incentivos para no perder y 30 neutrales. El experimento está diseñado para que el sujeto gane el 66.66% de las veces.

Al iniciar cada ensayo, el sujeto verá en la pantalla un punto de fijación con duración de 500ms, después uno de los 3 estímulos claves con una duración de 500ms, estos indican que puede ganar (puerquito verde), solo debe de contestar (neutral, puerquito rosa) o evitar perder (puerquito rojo), seguido al estímulo clave aparecerá un punto de fijación con tiempo variable (ISI, 2000ms-2400ms), este tiempo es el que se considera como la fase de la anticipación, después aparecerá un círculo negro (target) con duración de 1000ms, aquí la tarea del sujeto es responder ante todos los estímulos clave sólo cuando el target aparezca, después se presentará una pantalla blanca con duración de 1000ms (aquí se evaluará el tiempo de respuesta por parte del sujeto) a la que le proseguirá una imagen de retroalimentación indicando el tipo de recompensa (cofres con monedas o vacíos) según el desempeño del sujeto con una duración de 750ms y finalmente una pantalla en blanco con duración de 2000ms la cual funciona como intervalo inter ensayos. Debido a que en el experimento ya se ha fijado el porcentaje de éxito, el sujeto tendrá una recompensa para los incentivos de ganar (un cofre con monedas) el 66.66% de todos los estímulos y el porcentaje restante no. Por lo anterior, en esta versión del paradigma no se le muestra al sujeto la ganancia acumulada de acuerdo a su rendimiento, aunque, esta etapa se considera muy importante para el diseño experimental ya que es en donde el sujeto procesa la información para reforzar o reprimir la

conducta que lo llevará a continuar teniendo “éxito” al contestar a tiempo en los estímulos de ganar o evitar perder. Si presiona de manera apresurada o lenta en los incentivos de ganar o evitar perder, obtendrá una alerta indicándole que respondió muy rápido o muy lento respectivamente sin brindarle recompensa alguna. Para el caso del estímulo de evitar perder, si presiona muy rápido o muy lento le aparecerá un cofre vacío con un círculo rojo encima indicando que su desempeño no fue a tiempo y que se le ha quitado esa recompensa. Si no responde del todo ante cualquier incentivo le aparecerá una alerta indicando que no lo hizo. Por último, aparece una pantalla en blanco con una duración de 2000ms para volver a presentar otro incentivo y así sucesivamente. Se considerará como éxito (acierto) solo cuando los sujetos presionen el botón en el tiempo que se muestra el target para cualquier estímulo. El experimento tiene una duración aproximada de 12 minutos.

El paradigma y los incentivos utilizados se muestran en la siguiente figura donde los puerquitos representan los incentivos para ganar, neutral, y evitar perder/perder, mientras que los cofres representan la recompensa por parte del sujeto según si respondió a tiempo o no.

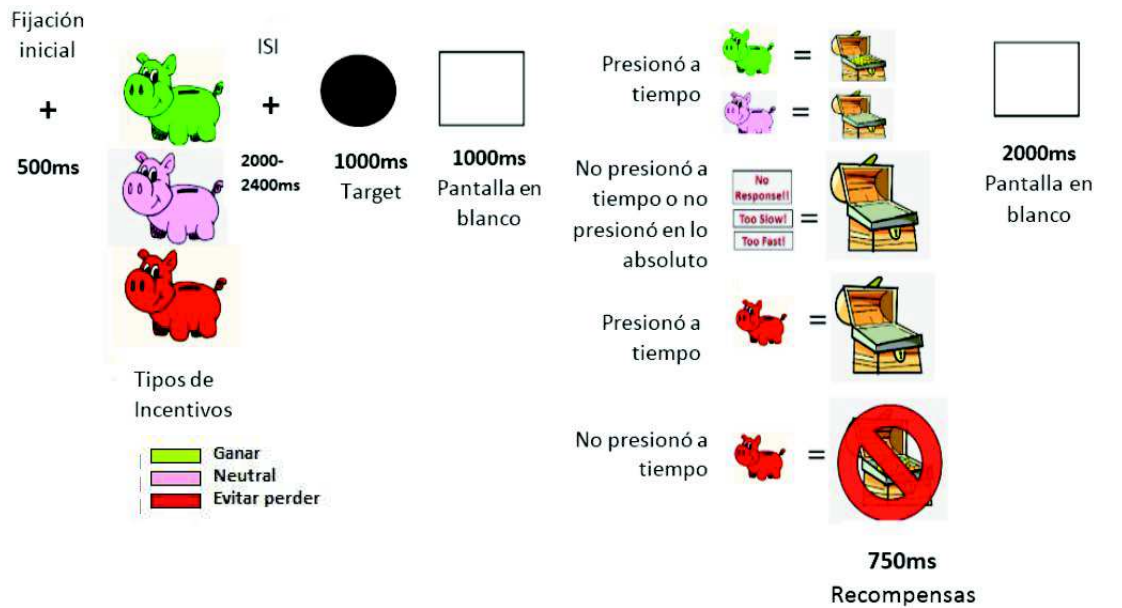


Fig. 39. Ilustración del paradigma utilizado para medir la anticipación a la recompensa (MIDt).

5.4.3 FMt

Para este paradigma utilizamos una variante de [136], este experimento está diseñado para estudiar la respuesta cognitiva a estímulos con contenido emocional, es decir, imágenes faciales que expresan distintas emociones, esperando respuesta particularmente de la amígdala, la cual expresa

una fuerte respuesta BOLD principalmente a imágenes con estímulos de enojo, miedo y de amenaza en comparación con imágenes neutras.

En este experimento el contenido emocional se encuentra implícito en las imágenes que se le muestran al sujeto, entonces, la tarea del sujeto consiste en hacer una evaluación del estímulo mostrado (caras con miedo, caras neutras o escenas) basándose principalmente en rasgos de identidad y no directamente en el tipo de emoción que expresan.

El sujeto verá imágenes con duración de 2s, para el caso de los estímulos con caras de miedo o neutras, estas imágenes constarán de una expresión facial centrada en la parte inferior y de dos expresiones faciales en la parte superior, la tarea del sujeto es presionar el botón de la imagen que concuerde con la expresión facial de la imagen centrada en la parte inferior, botón izquierdo para imagen superior izquierda o botón derecho para la imagen superior derecha.

Para el caso de la condición sensorimotora control, el sujeto verá un paisaje o una escena neutral (ambos sin incluir rostros con emociones, personas o animales) centrada en la parte inferior y dos escenas (o paisajes) en la parte superior; la tarea del sujeto es presionar el botón de la imagen que concuerde con la escena o paisaje de la imagen centrada en la parte inferior, botón izquierdo para imagen superior izquierda o botón derecho para la imagen superior derecha.

La secuencia del experimento estará descrita por la presentación de 72 imágenes intercaladas en orden pseudo-aleatorio, de las cuales, 48 corresponden a dos tipos de emociones posibles: Neutral o miedo (24 y 24 respectivamente derivadas de un conjunto de imágenes con contenido emocional afectivo [153]) y 24 corresponden a escenas o panoramas que no incluyen rostros con emociones, (condición control, la cual, consiste en que los sujetos realicen la misma dinámica del reconocimiento facial). Entre cada imagen se colocó un punto de fijación (cruz) con una duración de 2.1s, por lo que el experimento tiene una duración aproximada de 5 minutos. El esquema general de este paradigma se muestra en la siguiente figura.

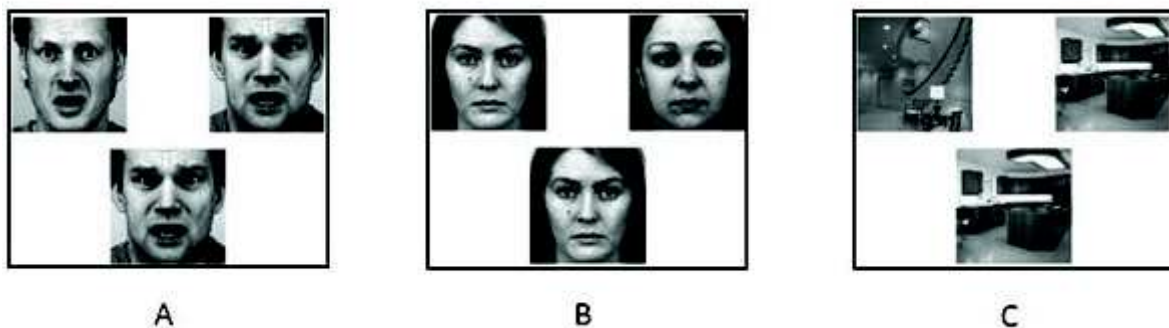


Fig. 40. Ilustración de las imágenes utilizadas para el procesamiento emocional en el paradigma FMt. A. Miedo. B. Neutral. C. Control.

5.5 Parámetros de adquisición

La adquisición de las imágenes fue en orden intercalado y se utilizó una secuencia Ecoplanar (EPI) ponderada en T2* con contraste endógeno BOLD, así mismo, se adquirió una imagen estructural 3D ya que se requiere de su uso en la etapa del pre-procesamiento de las imágenes. Los parámetros de la adquisición se describen para cada paradigma en la siguiente tabla:

Tabla VII.- Parámetros de las secuencias para la adquisición de las imágenes de fMRI.				
PARAMETROS DE ADQUISICION	NBACK	MIDt	FM	3D T1-Weighted
FOV	(220X220)mm	(240X240)mm	(240X240)mm	240
TAMAÑO VOXEL	(3X3)mm	(3.75x3.75)mm	(3X3)mm	1mm
GROSOR DE REBANADA	5mm	3mm	4mm	1mm
GAP	1mm	0.5mm	1mm	0mm
MATRIZ	128x128	128x128	128x128	256
NUM DE CORTES POR VOLUMEN	20 axiales	30 axiales	24 axiales	181
NUM DE VOLUMENES	200	360	155	
TR	2000 ms	2000 ms	2000 ms	shortest
TE	40ms	40ms	28ms	short
ORDEN DE ADQUISICION	intercalado	intercalado	intercalado	-
TIEMPO ADQ RM	06:46	12:06	05:12	-

5.6 Análisis de las imágenes

Las imágenes de resonancia magnética funcional que se producen se obtienen en un contraste T2*, este tipo de contraste produce una imagen que contiene toda la información de la actividad hemodinámica del encéfalo pero carece de fidelidad hablando de los tejidos del cerebro, por lo anterior, es necesario adquirir una imagen estructural (T1 3D) del sujeto aparte y recurrir a una serie de ajustes para poder manipular y transformar la imagen con el objetivo de dejarla preparada para el análisis estadístico. A continuación se mencionan las herramientas que nos permitieron realizar los procedimientos de ajuste para las imágenes y estos se describen en las siguientes secciones:

- Pre-procesamiento, análisis de primer y segundo nivel se utilizó el software SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm8/>).
- Para la visualización de los planos seccionados del 1er y 2do nivel se utilizó el software xjView8 (<http://www.alivelearn.net/xjview8/>). Ver anexo 13.
- Análisis por componentes independientes (ICA) se utilizó el software GIFTv3.0a (Medical Image Analysis Lab. <http://icatb.sourceforge.net/>).

- Para el análisis estadístico fuera de MATLAB, como las ANOVAs y graficas de barras, se utilizó el software IBM SPSS statistics 22 (SPSS, Chicago, IL).
- Análisis del modelado causal dinámico (DCM) se utilizó el software DCM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm12/>)

Con excepción del software SPSS, todos los toolboxes anteriormente mencionados se implementan dentro de MATLAB (Mathworks Inc.).

Para poder iniciar con el pre-procesamiento las imágenes obtenidas del resonador (formato DICOM) fueron convertidas a formato NIFTI con el software MRIConvert (Lewis center for Neuroimaging, Oregon. <http://lcn.uoregon.edu>).

5.6.1 Pre-procesamiento

El pre-procesamiento consiste de:

- **Reorientación** (al eje de la comisura anterior- comisura posterior o eje AC-PC).- Una vez que nuestras imágenes estén en formato NIFTI (.nii) debemos reorientarlas, esto es, porque los scanner de MRI establecen el origen en el centro del encéfalo, mientras que el SPM espera que este origen se encuentre en el eje AC-PC. Generalmente, este paso se aplica en el pre procesamiento de imágenes estructurales, ya que ayuda al algoritmo de segmentación a obtener los parámetros de deformación para la normalización.
- **Realineado**.- Hace la corrección del movimiento de la cabeza del sujeto durante la sesión de MR con el objetivo de disminuir las diferencias entre las imágenes que se adquieren respecto a la posición de la cabeza. Este procedimiento deja las imágenes alinea la información respecto a un volumen de referencia, con un punto central en común y obtiene los regresores del movimiento del sujeto que se incluyen en la estimación del modelo, facilitando al programa la comparación de los volúmenes en otros procedimientos del procesado.
- **Corrección en tiempo**.- Esta función se utiliza para compensar las diferencias en los tiempos entre las adquisiciones de los cortes interpolando temporalmente los cortes. Pretende corregir el orden equidistante en la que se adquirió la rebanada durante la secuencia echo-planar para hacer que la información en cada rebanada corresponda al mismo punto en el tiempo con las demás. Esta corrección fue hecha de manera individual con un orden de adquisición intercalado para cada sujeto utilizando el tiempo de repetición (TR), el número de rebanadas adquirido y el tiempo de adquisición ($TA = TR - (TR/nslices)$) de cada paradigma. Esto parámetros se obtienen de la secuencia de MR programadas para cada paradigma.
- **Corregistro**.- Requiere de la imagen anatómica del sujeto y de la imagen funcional promedio resultante de la realineación para emparejar la información funcional vóxel a vóxel en la anatomía del propio sujeto, este corregistro se basa en una función llamada "información

mutua” y se le llama así debido a que superpone la información funcional del sujeto en la imagen anatómica del mismo.

- **Segmentación.**- Se utilizó la segmentación por Normalización en lugar de la función convencional de Normalización, generalmente, produce mejores resultados mientras se tenga la imagen estructural T1W de alta definición. Aquí se segmentan materia gris, blanca y fluido cerebro espinal.
- **Normalización Funcional.**- En la normalización se utilizan las imágenes que ya han sido realineadas y corregidas en tiempo y se aplican todos los parámetros de la deformación espacial (resultantes de la segmentación) de cada sujeto para ajustarlos a un espacio estándar (template basado en MNI). Inicialmente, se ajusta toda la información de la cabeza de cada sujeto a un espacio común (template), después se procede a hacer coincidir todos los cerebros juntos mediante la correcta ponderación de los vóxeles del template. Con esto logramos establecer una correspondencia vóxel a vóxel a través de todos los sujetos ya que las coordenadas en el sujeto 1 corresponden a las coordenadas en el sujeto n.
- **Suavizado.**- Después, se procede a suavizar los volúmenes normalizados con un filtro gaussiano (FWHM de 8x8x8) para suprimir el ruido y los efectos que se producen debido a las diferencias funcionales y residuales en la anatomía de los giros cerebrales durante la promediación inter-sujetos.

Para más detalles sobre los parámetros utilizados en cada una de las etapas del pre-procesamiento consultar el anexo 3.

Después de someter a las imágenes a este procesamiento de reorientación, realineación, ajuste en tiempo, normalización y suavizado, las imágenes ya se encuentran preparadas para ser sometidas a especificaciones y pruebas estadísticas.

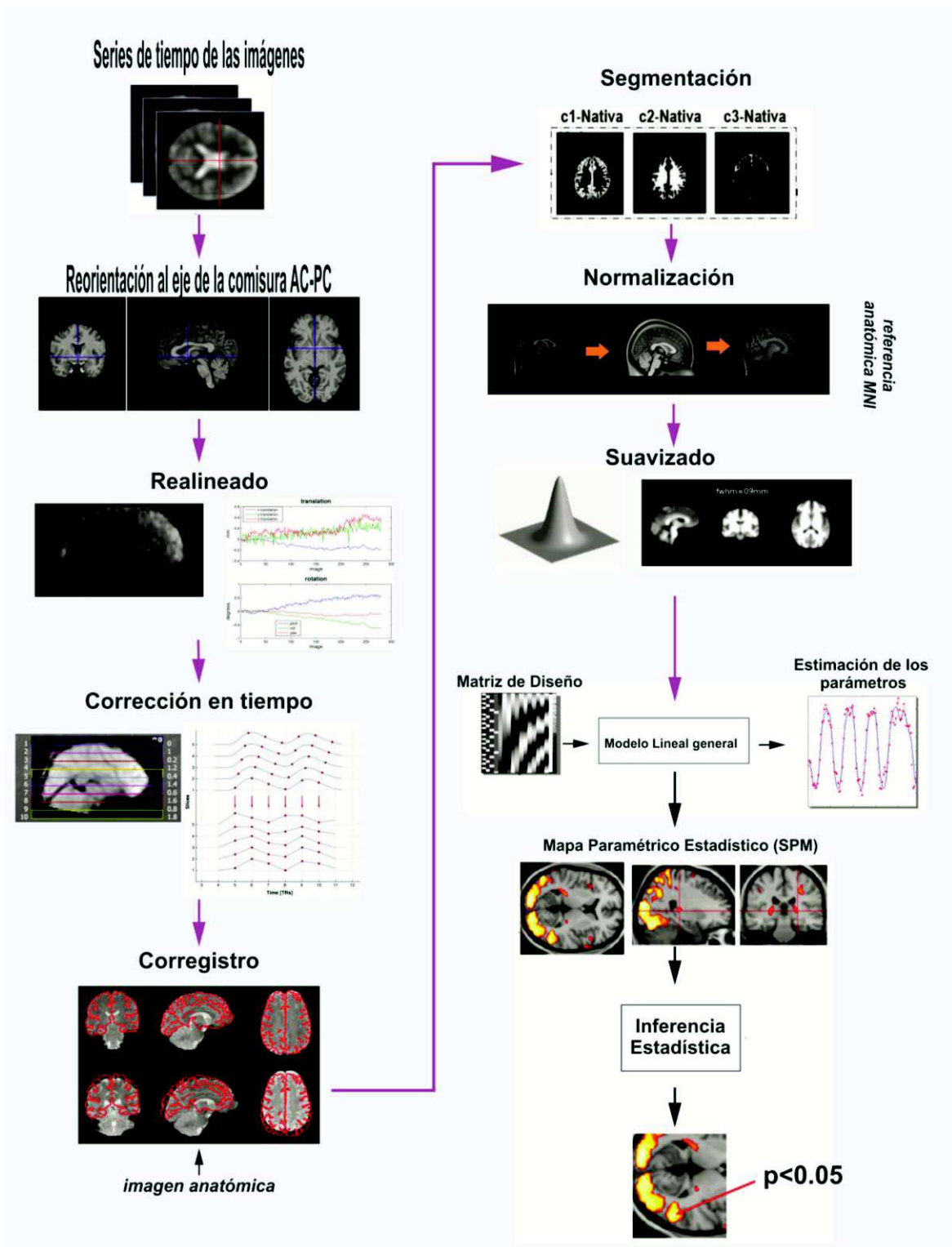


Fig. 41. Etapas del pre-procesamiento de las imágenes. [154]-[158]. (Modificado y adaptado del original).

5.6.2 Análisis de primer nivel (Especificación del modelo de fMRI)

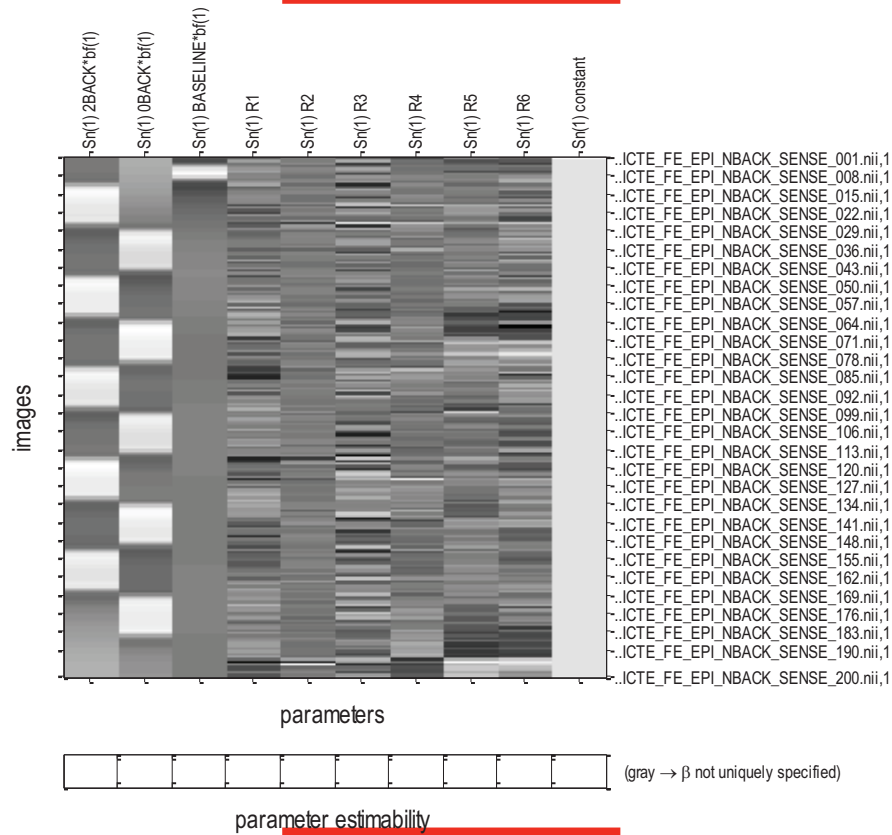
El análisis estadístico de los datos de fMRI utiliza un acercamiento basado en Modelos Lineales Generales. Se realiza un análisis de un número de variables dependientes medidas simultáneamente mediante el desarrollo de hipótesis como pruebas de t (ver sección 1.7). Este acercamiento comprende los siguientes pasos:

- Especificación de la matriz de diseño del GLM utilizando información de las imágenes de fMRI y de un filtrado.
- Estimación de los parámetros del GLM usando acercamientos Clásicos o Bayesianos.
- Interrogación de los resultados usando vectores de contrastes para producir Mapas Estadísticos Paramétricos (SPMs del inglés Statistical Parametric Maps).

El diseño de la matriz define el diseño experimental y la naturaleza de la prueba de hipótesis a ser implementada. La matriz de diseño tiene una fila por cada scan y una columna por cada efecto o variable explicativa, p.ej. regresores, beta valores o el estímulo funcional. Las respuestas para la implementación de la matriz de diseño pueden ser ya sea por eventos-relacionados o por tiempo (diseño a bloques), la única diferencia es la duración de la entrada subyacente o del estímulo funcional (ver sección 1.5). Para este proyecto los paradigmas de la anticipación a la recompensa (MIDt) y el reconocimiento facial de emociones (FMt) corresponden a diseños por eventos relacionados mientras que el paradigma de la memoria de trabajo (N-Back) corresponde a un diseño por bloques.

Para este trabajo se implementó el modelo de 1er nivel para realizar un análisis intra-sujetos, es decir, implementamos tantos modelos de 1er nivel como sujetos. Debido a que también es de nuestro interés el intentar visualizar el efecto que alguna arquitectura funcional del cerebro manifiesta de un grupo específico de sujetos (considerándolo como caso de estudio. Ver sección 1.7.1), también implementamos un modelo de primer nivel grupal para la muestra completa de estudio. Con el objetivo de mostrar de manera clara el diseño resultante de la especificación del modelo experimental, las siguientes figuras muestran la matriz de diseño correspondiente al paradigma de N-BACK de un solo individuo y grupal. Tanto los valores para su implementación en el SPM como las matrices de diseño individual y grupal de los paradigmas de la anticipación a la recompensa y el reconocimiento facial de emociones pueden ser consultados en el anexo 4 y anexo 7 respectivamente.

Statistical analysis: Design



Design description...

Basis functions : hrf
Number of sessions : 1
Trials per session : 3
Interscan interval : 2.00 {s}
High pass Filter : Cutoff: 128 {s}
Global calculation : mean voxel value
Grand mean scaling : session specific
Global normalisation : None

Fig. 42. Matriz de diseño individual. Matriz de diseño para la memoria de trabajo (N-Back).

Statistical analysis: Design

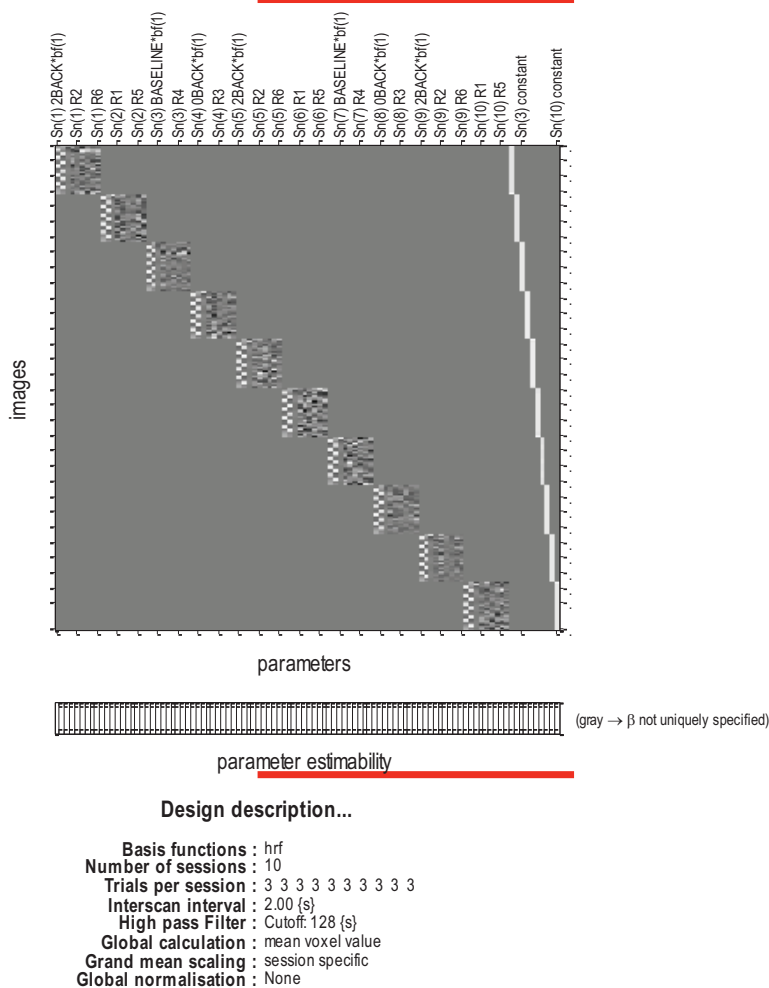


Fig. 43. Matriz de diseño grupal. Matriz de diseño para la memoria de trabajo (N-Back).

Una vez que la matriz de diseño ha sido especificada y estimada, toda la información de nuestro diseño experimental se encuentra listo para ser sometido a pruebas estadísticas. Con el objetivo de probar varios efectos en específico dentro del diseño, sin tener que ajustar el modelo para cada uno de ellos, utilizamos un “contraste”, el cual, nos permite concentrarnos en una característica particular de los datos. La aplicación de varios vectores de contrastes a la misma matriz de diseño nos permite probar múltiples efectos sin tener que reajustar el modelo. En el anexo 6 se puede consultar la tabla que ejemplifica como se declaran los contrastes típicos en un experimento de fMRI sobre la matriz de diseño. En las siguientes figuras se muestran los contrastes establecidos para cada paradigma en el diseño individual del modelo. Para establecer los contrastes grupales hay que declarar este contraste la misma cantidad de veces como de sujetos para probar el mismo efecto en cada sujeto del grupo bajo el mismo tipo de vector de contraste. Lo mismo para el resto de los paradigmas utilizados (ver anexo 8).

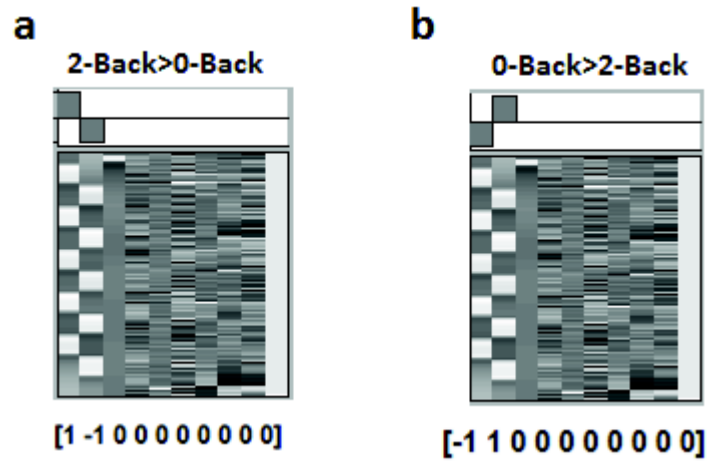


Fig. 44. Contrastes declarados en la matriz de diseño correspondiente al paradigma de memoria de trabajo. a. 2Back>0-Back. b. 0-Back>2Back.

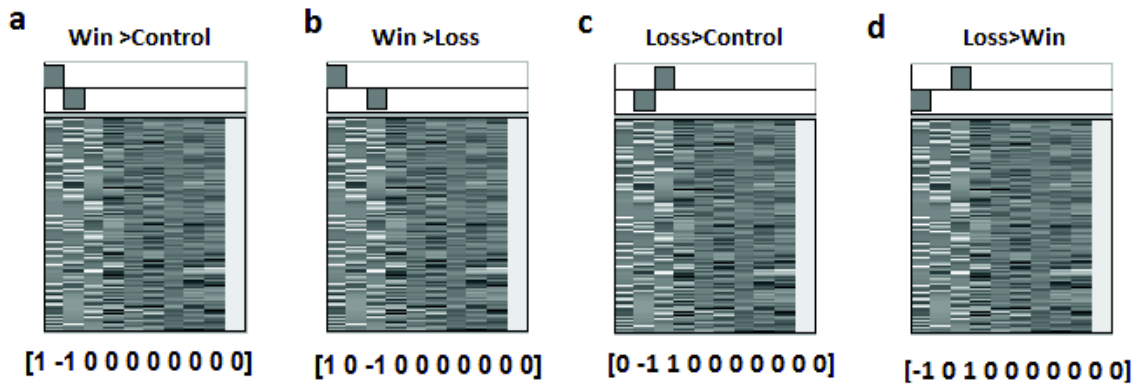


Fig. 45. Contrastes declarados en la matriz de diseño correspondiente al paradigma de anticipación a la recompensa. a. Win>control, en este contraste se espera una mayor activación en los estímulos de ganar contra los neutrales. b. Win>Loss, en este contraste se espera una mayor activación en los estímulos de ganar contra los de perder. c. Loss>control, en este contraste se espera una mayor activación en los estímulos de perder contra los neutrales. d. Loss>win, en este contraste se espera una mayor activación en los estímulos de perder contra los de ganar.

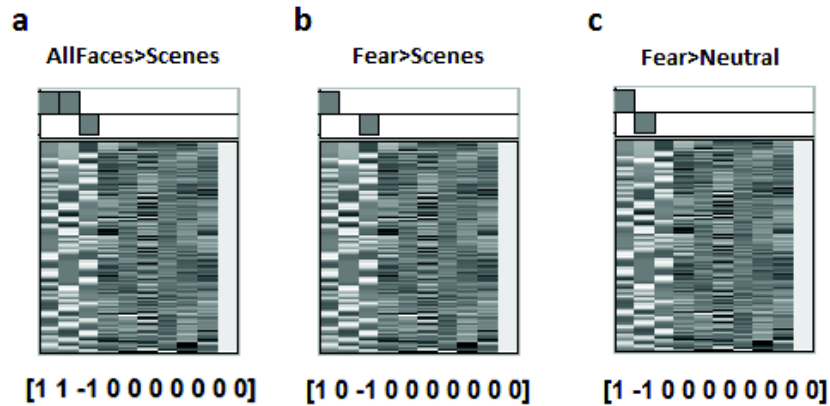


Fig. 46. Contrastes declarados en la matriz de diseño correspondiente al paradigma de reconocimiento facial de emociones. *a. AllFaces>Scenes*, en este contraste se espera una mayor activación en todos los estímulos con contenido emocional presentados en el experimento contra las escenas neutrales. *b. Fear>Scene*, en este contraste se espera una mayor activación en los estímulos con emoción de miedo contra las escenas neutrales. *c. Fear>Neutral*, en este contraste se espera una mayor activación en los estímulos con emoción de miedo contra los estímulos con emociones neutrales.

5.6.3 Análisis de segundo nivel (Análisis de los efectos aleatorios)

Debido a que los análisis de primer nivel consideran la varianza intra-sujeto y sus resultados son considerados como casos de estudio, estos no pueden ser generalizados para representar una población (ver sección 1.7.2). El análisis de 2do nivel es exclusivo para análisis grupales y nos permite hacer inferencia sobre la población.

Antes de empezar con la especificación del modelo del 2do nivel:

- Todas las imágenes deben de haber sido pre-procesadas y por tanto deben de encontrarse en el mismo espacio MNI. Esto significa que todos los sujetos debieron de haber sido normalizados.
- Ya se ha realizado la especificación y estimación del modelo en el 1er nivel, esto significa, que se han especificado y calculado los contrastes de interés de cada sujeto.

Para especificar el modelo del 2do nivel se utilizan las imágenes “con_00X.img” de cada sujeto de estudio. Estas imágenes están directamente relacionadas con las imágenes de contraste (spmT_00X.img) que se producen en los resultados del análisis de 1er nivel. Supongamos que declaramos un contraste en el 1er nivel y este contraste es sometido bajo una prueba de t para su estimación estadística, al momento de producirse los resultados se crearán dos imágenes spmT_001.img y con_001.img, la primer imagen corresponderá a los resultados estadísticos de la prueba de t que se implementó y se utiliza para visualizar las activaciones respecto al contraste

declarado. Y la otra imagen contendrá la información de la conectividad de ese mismo contraste para utilizarlas en el 2do nivel. Como ya se sabe, para probar si la activación en un grupo de sujetos es consistente en una región y significativamente diferente de cero, puede utilizarse una simple prueba de t (debido a que es un solo grupo de estudio, este es nuestro caso). Una prueba de t es usada para determinar si el promedio de los valores de dos conjuntos de observaciones son significativamente diferentes. De esta manera, los contrastes hacen referencia a la diferencia en la intensidad entre las diferentes cantidades que se están midiendo, determinando si existe una diferencia estadísticamente significativa entre dos o más condiciones (según el contraste declarado).

Por ejemplo, para un diseño de 2 condiciones (como el N-Back), podemos calcular y obtener la imagen del contraste deseado según las condiciones declaradas en la especificación del modelo para el análisis del 1er nivel (p. ej. 2-Back>0Back o 0-Back>2-Back). Las imágenes de contrastes contienen un valor para cada vóxel, específicamente el porcentaje de señal de la diferencia entre las dos condiciones, ahora, si un vóxel en cada sujeto tiene un valor positivo en esta diferencia, uno puede decir que hay un efecto en este vóxel a través del grupo de estudio. Así, el análisis de 2do nivel en este ejemplo podría consistir en una prueba de t para cada vóxel en el cerebro. En las figuras 47 y 48 se muestra la matriz de diseño del 2do nivel así como su matriz de covarianza respectivamente.

El contraste que se utiliza (ver fig. 46) es porque tenemos una condición que se está modelando con un solo regresor (p. ej. una tarea con periodos de activación/descanso), en un grupo de sujetos. Un contraste de valor de [1] será suficiente para probar si este beta valor ligado al primer regresor es diferente de cero. Lo anterior es debido a que estamos evaluando específicamente el valor del porcentaje de señal de la diferencia entre las dos condiciones (un contraste, p. ej. 2-Back>0Back) a través de todos los sujetos de un grupo de estudio.

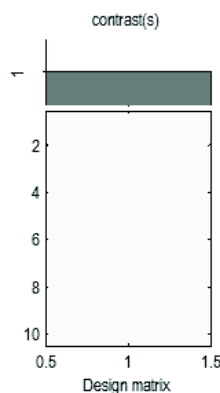


Fig. 47. Contraste utilizado en el análisis de 2do nivel.

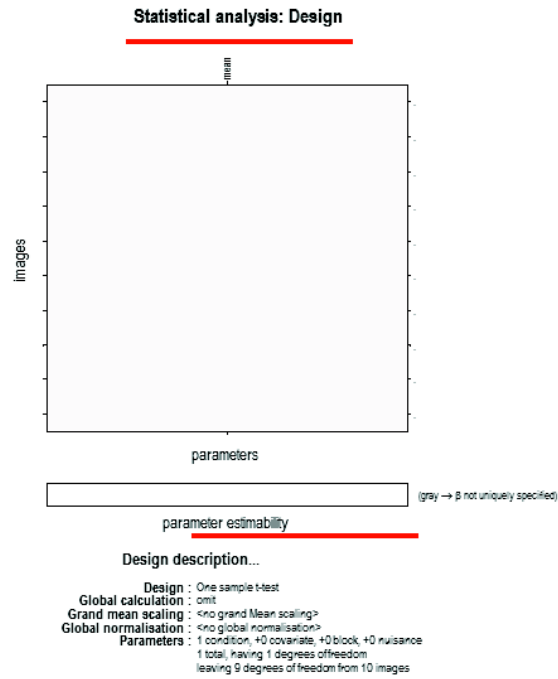


Fig. 48. Matriz de diseño resultante del análisis de 2do nivel.

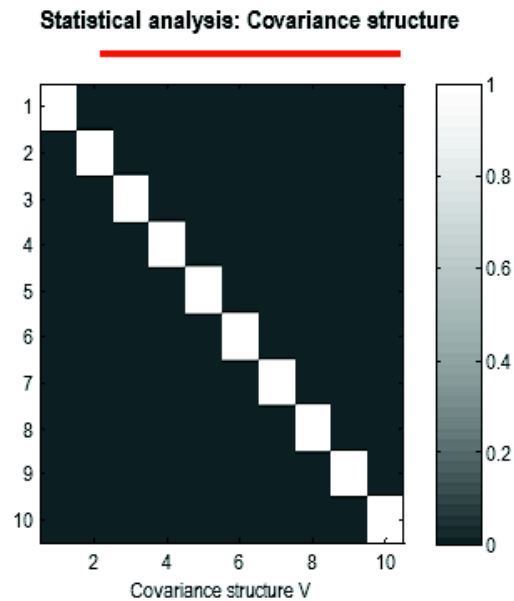


Fig. 49. Matriz de covarianzas resultante del análisis de 2do nivel. La matriz de covarianza está relacionada (junto con más variables) con los grados de libertad que se obtienen en el análisis y estos a su vez reflejan que tan relacionadas están las diferentes observaciones del experimento.

Para el análisis grupal del resto de los efectos de interés, correspondientes a cada uno de los tres paradigmas utilizados (N-Back, MIDt y FMT) en este proyecto, se utilizó el mismo tipo de contraste (fig. 46) y se obtuvo el mismo tipo de matriz de covarianza y diseño para cada uno de ellos. Las imágenes utilizadas corresponden a las imágenes “con_00X.img” resultantes de cada contraste declarados en el 1er nivel de cada paradigma (de cada sujeto). Se utilizó una prueba de t para un solo grupo para cada contraste.

5.6.4 Análisis por componentes independientes (FastICA)

El análisis por componentes independientes (ICA) es un método estadístico utilizado para encontrar factores que se encuentran escondidos (fuentes, señales o alguna otra característica de interés) de un conjunto de medidas u observaciones de tal manera que las fuentes son lo más independientes entre sí. Este método identifica grupos de regiones cerebrales que comparten patrones similares en sus respuestas hemodinámicas. El tipo de algoritmo utilizado fue el FastICA (ver sección 2.1.3.1).

Las etapas que se comprenden en este tipo de análisis para la obtención de resultados son [159]:

- a) ***Pre-procesamiento y normalización espacial de las imágenes de fMRI.***
- b) ***Reducción de la información.***
- c) ***Estimación de los componentes independientes.***
- d) ***Umbral para la presentación de los resultados.***

Las etapas b)-d) que se mencionan fueron implementadas dentro del toolbox GIFT.

a) Pre-procesamiento y normalización espacial de las imágenes de fMRI. Para la primera etapa de este análisis las imágenes fueron pre-procesadas y normalizadas siguiendo la metodología de la sección 5.6.1.

b) Reducción de la información. En la segunda etapa se realizó una reducción de la información de dos pasos por Análisis de Componentes Principales (PCA). Esta reducción permite el almacenar más del 95% de toda la información.

c) Estimación de los componentes independientes. En la tercera etapa se lleva a cabo la estimación del número de componentes independientes utilizando el principio de descripción de longitud mínima (MDL del inglés Minimum Description Length) [160]. El MDL está basado en el siguiente punto de vista:

Cualquier redundancia en un conjunto de datos puede ser utilizada para comprimir información dentro de este conjunto. Entre más redundancias existan más información puede ser comprimida y se puede representar al conjunto de datos utilizando un número menor de factores comparado con el número de factores necesarios para describir el conjunto de datos de manera literal [161], [162]. Por lo tanto, asume que la representación más simple y compacta de la información es la mejor y la más probable explicación de los datos. La siguiente figura muestra los componentes independientes

(ICs) estimados por este principio para cada una de las 3 tareas experimentales realizadas en este proyecto.

Componentes estimados			
	N-Back	MIDt	FMt
Se encontró que la media del MDL sobre todos los sujetos fue de:	26.5	25.9	29.7
Se encontró que la desviación estándar del MDL sobre todos los sujetos fue de:	3.2059	4.7714	4.0838
Se encontró que el mínimo del MDL sobre todos los sujetos fue de:	22	21	24
Se encontró que el máximo del MDL sobre todos los sujetos fue de:	32	35	38
Se encontró que la mediana del MDL sobre todos los sujetos fue de:	26.5	24.5	28.5
Se encontró que el número de componentes independientes usando el criterio del MDL fue de:	27	26	30

Fig. 50. Estimación de los componentes por el principio de MDL de cada paradigma. N-Back=27 ICs. MIDt= 26 ICs. FMt= 30 ICs.

El principio del MDL nos arroja un número estimado de ICs que se utilizan para representar de manera reducida la información funcional, aunque, si no se desea utilizar este criterio se puede utilizar entre 20-40 componentes lo cual se encuentra dentro de lo aceptable para experimentos de fMRI [159] pero con el riesgo de que si el número de componentes que se selecciona es muy pequeño para el conjunto de datos (depende de la información con la que se trabaje) un cluster puede englobar a varios componentes que pudiesen ser significativos.

Debido a que la mayoría de los algoritmos de ICA contienen elementos estocásticos el proceso de estimación anterior no nos proporciona información de cuál de los ICs que encontró son estadísticamente significativos. Debido a lo anterior, es necesario analizar la confiabilidad estadística de los componentes independientes. Para lo anterior se implementó el software Icaso sus características más importantes se describen a continuación [163]:

Para darle validez y confiabilidad a los ICs, el algoritmo debe estimar un gran número de componentes. Esto puede lograrse corriendo el algoritmo varias veces en diferentes puntos iniciales para después evaluar cuál de los componentes es encontrado en cada corrida de manera consistente (hace uso de varias técnicas entre ellas la de bootstrapping). La idea principal es hacer uso de una "función objetivo" (de optimización) para iniciar en algún punto aleatorio y realizar pasos en dirección en la que la función objetivo decrece hasta que se encuentre un mínimo local. Dependiendo del punto donde se empiece (condición inicial aleatoria) el algoritmo encuentra diferentes mínimos locales que al final, de varias corridas del algoritmo, convergen a un mínimo global (ver fig. 50).

Si un IC es confiable, entonces, en casi todas las veces que se corra el algoritmo se debe de producir un punto, en el espacio de la señal, muy cercano al punto en el espacio de la señal del IC “real” (IC con el que inició el proceso de estimación el algoritmo).

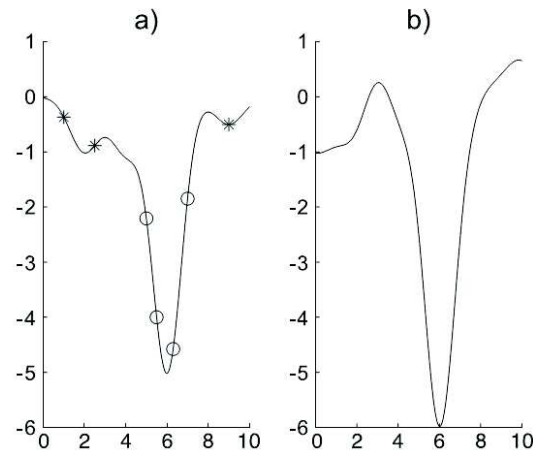


Fig. 51. Ilustración de la función objetivo. a) Se aprecia que hay un mínimo global en 6 y varios mínimos locales en 2 y 9. Si el algoritmo empieza en alguno de los puntos marcados con círculos lo más probable es que encuentre en esos cuatro puntos el mínimo global. Sin embargo, si empieza alguno de los puntos marcados con asteriscos, probablemente converja al mínimo local más cercano, en 2 o 9. El correr el algoritmo varias veces hará que la función converja en 6 la mayoría de las veces. b) Cuando la información es re-muestreada con el método del bootstrapping la función de optimización cambia un poco. Los mínimos locales en 2 y 9 desaparecen pero el valor en 6 mantiene estable a un mínimo local (y global) [163]. (Adaptado del original).

De manera general el algoritmo del lcaso está conformado por los siguientes pasos [163]:

-Generación de los ICs y su comparación:

Esta es la parte en la que se corre el algoritmo varias veces para darle validez a los ICs. La medida de similitud de los ICs se determina por el valor absoluto de los coeficientes de correlación entre los ICs. Y se puede calcular de tres diferentes maneras:

- a) **Aleatorización de la condición inicial-** Se corre el FastICA varias veces sobre la misma información en donde cada corrida empieza en una nueva condición inicial aleatoria.
- b) **Boostrapping.-** Se corre el FastICA varias veces utilizando la misma condición inicial durante todo el tiempo pero ahora la información es re-muestreada en cada corrida.
- c) **Boostraping con condición inicial aleatoria.-** Se corre el FastICA varias veces utilizando una condición inicial aleatoria y al mismo tiempo muestreando la información en cada corrida (combinación de las dos técnicas anteriores).

La generación de los ICs fue iterando el algoritmo de FastICA por medio de la aleatorización de la condición inicial para cada una de las 3 tareas experimentales realizadas en este proyecto.

-Agrupación de los componentes (Clustering):

Esta etapa tiene como propósito el separar todos los ICs estimados (en cada corrida del algoritmo) para encontrar los subconjuntos de agrupaciones que de acuerdo a la similitudes entre ellos dan formación a los clústers que representaran finalmente a los ICs del experimento. Se utilizan algoritmos básicos de aglomeración jerárquica y medidas de disimilitud (distancias). La aglomeración jerárquica es una técnica que trata a cada punto de la información como un clúster y sucesivamente va combinándolos en cada iteración hasta que queda un solo clúster, entendiéndose que los clúster formados en cada etapa no se traslapan dando lugar a una estructura en forma de diagrama de árbol que resalta las combinaciones de los clústers que se realizaron en cada nivel (dendograma).

El tipo de estrategia de aglomeración jerárquica que utiliza el Icaso es la combinación promedio grupal (group average-linkage, AL). El método consiste en asignar a cada observación su propio clúster, después, calcular la distancia entre los clústers, combinar los clústers más similares (de menor distancia), actualizar los centroides de los clústers, calcular la distancia entre el nuevo clúster y los clúster viejos para ver si se combinan o no según su similitud y repetir este proceso hasta quedar un solo clúster. De esta manera nos quedaremos con el clúster que representara finalmente al componente, el cual, contiene el conjunto de estimaciones independientes (sub-agrupaciones similares).

La distancia entre dos clústers está definida por el promedio de los vectores de longitud media entre dos clústers. Supongamos que un vector de longitud media corresponde a la media de la distancia que hay en la conexión de dos puntos, un punto del cluster1 con un punto del cluster2, y hay tantos vectores de longitud como pares de puntos entre clústers, entonces, la distancia entre estos dos clústers está definida por el promedio de estos vectores de longitud. Para este caso la distancia (disimilitud) es una medida numérica que nos indica que tan diferentes son dos objetos entre ellos. Si una distancia es alta entre dos clústers nos indica que son muy diferentes y una baja que son muy similares. Lo anterior se puede apreciar en la figura 51, la cual, corresponde al dendograma y matriz de similitud resultantes de la agrupación de los ICs de las imágenes funcionales del N-Back. Consultar el anexo 9 para ver el dendograma y la matriz de similitud de los otros dos paradigmas.

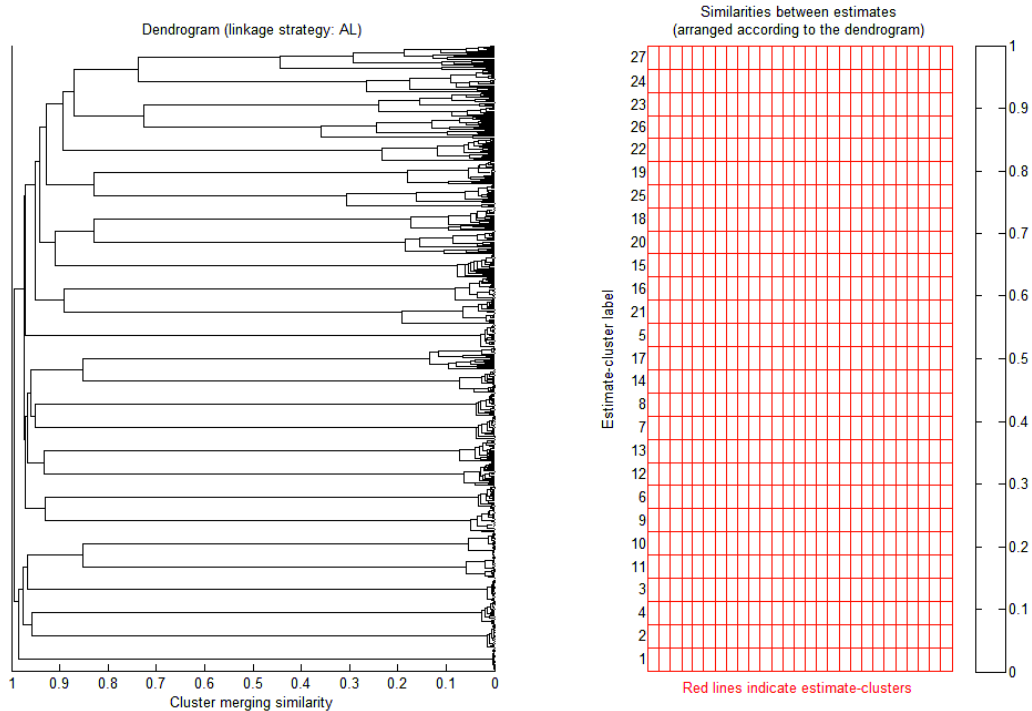


Fig. 52. Dendrograma y matriz de similitud. Ambas imágenes son el resultado del proceso de agrupación de los componentes independientes del N-Back. De lado izquierdo se aprecia el dendrograma y del derecho su matriz de similitud. Tanto en el dendrograma como en la matriz de similitud, los componentes estimados en cada corrida más similares se encuentran en un valor de cero o cercano a cero en la escala de las distancias mientras que los componentes estimados menos similares se encuentran en altos valores de distancias.

-Índices de Calidad (Quality index) I_q :

Este índice de calidad nos refleja que tan compactos e aislados se encuentran los clústers. Se calcula obteniendo la diferencia entre el promedio de las similitudes intra-clúster con el promedio de las similitudes inter-clúster. Este índice nos ayuda a dirigir nuestra atención a los clústers de interés ya que cuanto más bajo sea el valor de I_q menos compacto y menos aislado se encuentra el clúster. En la siguiente figura se muestra el índice de calidad para el N-Back. Consultar el anexo 10 para ver la ilustración del índice de calidad de los otros dos paradigmas.

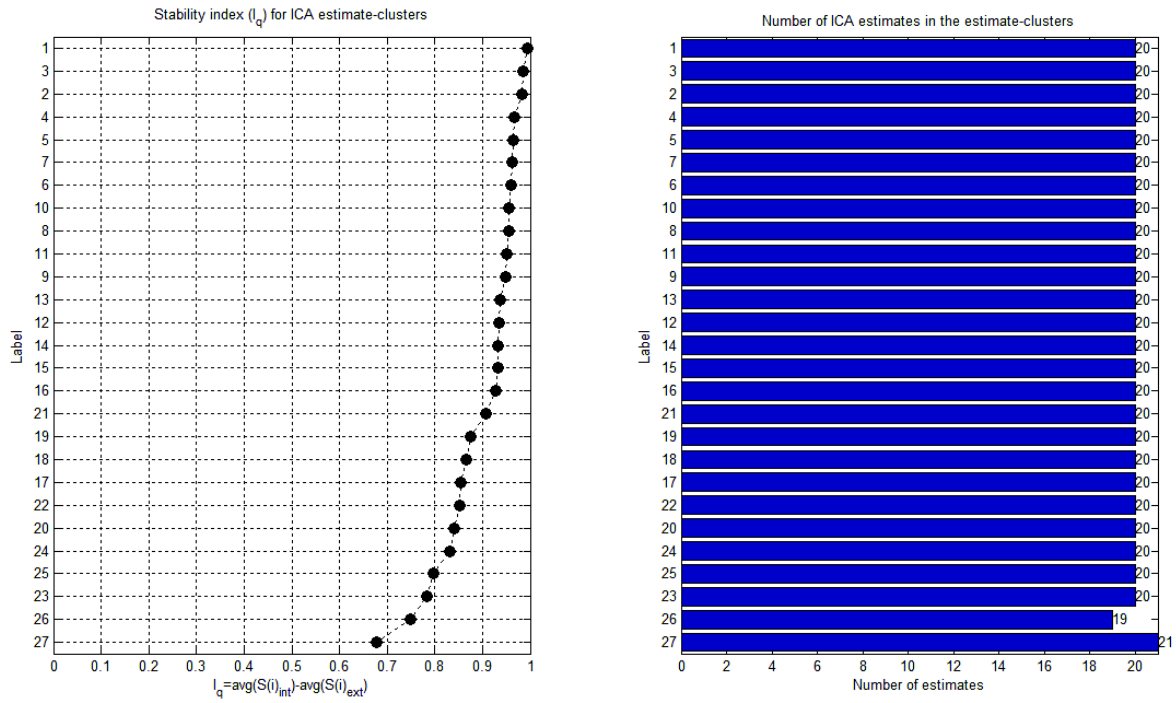


Fig. 53. Ilustración del índice de calidad I_q del N-Back.

-Índice R (R-index):

Este índice nos proporciona una perspectiva cuantitativa que nos sugiere el número de clústers que mejor se ajusta al conjunto de datos. Entre mayor sea este índice en la escala sugiere que los clústers son más compactos y separados. En la siguiente figura se muestra el índice R para el N-Back. Consultar el anexo 11 para ver la ilustración del índice R de los otros dos paradigmas.

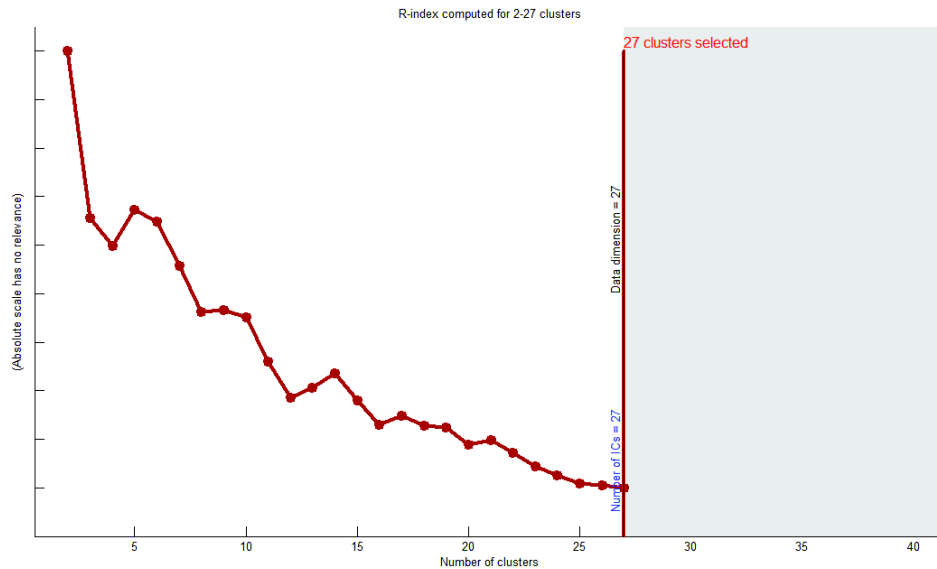


Fig. 54. Índice R del N-Back.

-Proyección 2-D no lineal:

Esta herramienta es una alternativa para la visualización de la agrupación de las estimaciones (clustering). En esta grafica se puede apreciar todo lo contenido en los parámetros anteriores (dendograma, I_q , índice R) con más detalle. Todas las estimaciones resultantes del clustering que son similares entre ellas se agrupan, ahora, formando un clúster que representa a un componente independiente. Entre más pequeña sea la agrupación de las estimaciones más compacto es el clúster correspondiente (un clúster ideal debe de contraerse a un solo punto).

También se muestran algunas líneas que conectan los puntos negros (IC estimados en cada corrida del algoritmo). Estas líneas representan las correlaciones entre los ICs estimados y se muestran, en diferente intensidad de color, solo cuando la correlación (en valor absoluto) entre estos componentes excede a cierto umbral (definido por el usuario). El fondo dentro de cada clúster representa el promedio de la similitud intra-clúster (compactibilidad del cluster), entre más oscuro es el fondo significa que más alta es la similitud entre los componentes estimados dentro de ese clúster. En la siguiente figura se muestra la proyección 2-D para el N-Back. Consultar el anexo 12 para ver el la ilustración la proyección 2-D de los otros dos paradigmas.

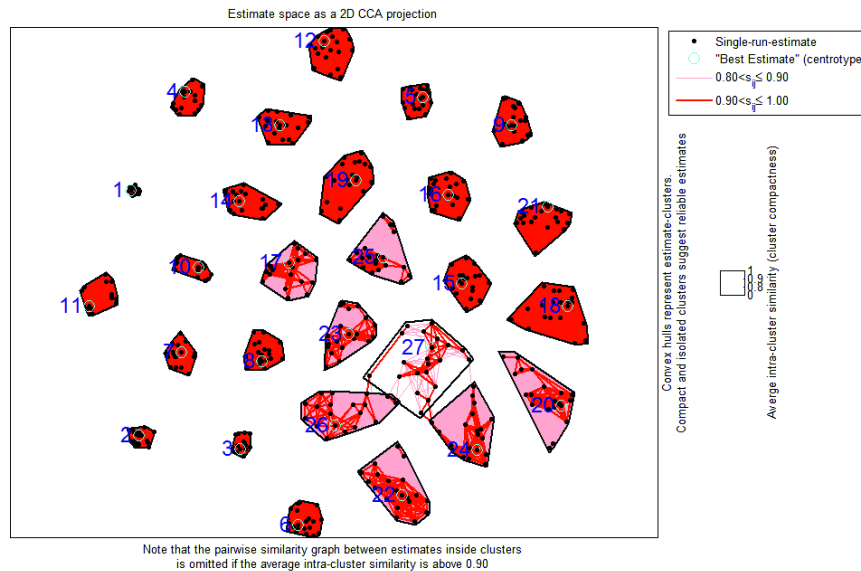


Fig. 55. Grafica 2-D no lineal del Icasto para los ICs del paradigma N-Back utilizado. Los componentes independientes más confiables corresponden a los clústers que son más pequeños, compactos y bien separados del resto de los componentes.

Un ejemplo de esta visualización 2-D se puede apreciar claramente en el IC 27. Este componente presenta:

- Un índice de calidad muy bajo ($I_q = 0.68$ aprox.), indicando que el clúster de este componente no se encuentra muy compactado ni aislado.
- Su valor en la escala de distancias es muy alto indicando que los ICs estimados dentro de este clúster son diferentes (se puede ver dentro del clúster que los puntos están muy distanciados).
- Así mismo el índice R es muy bajo indicando que el clúster no se encuentra aislado ni compacto.

El caso contrario se puede ver claramente con el IC 1 o el IC2. Estos componentes presentan:

- Un índice de calidad muy alto ($I_q = 1$), indicando que el clúster de este componente si se encuentra muy compactado y aislado.
- Su valor en la escala de distancias es muy bajo indicando que los ICs estimados dentro de este clúster son muy cercanos (similares) (se puede ver dentro del clúster que los puntos están muy juntos).
- Así mismo el índice R es muy alto indicando que el clúster se encuentra aislado y compacto.

-Fuentes estimadas de los centrotipos (centrotypes):

El centrotipo es un estimado muy cercano al centroide del clúster. Este estimado representa mejor la estimación “real” que una estimación obtenida a partir de una sola corrida del algoritmo. El centrotipo indica el objeto más similar a todos los demás.

Para darle validez estadística a los ICs de cada paradigma (N-back, MIDt, FMt), el algoritmo de FastICA se corrió en un total de 20 veces. El tipo de pre-procesado dentro del GIFT que se implemento fue el de “normalización de intensidad”, esto, porque ya se habían sometido las imagines funcionales a un pre-procesado (ver sección 5.6.1) y dentro de este se llevó a cabo la igualación de la intensidad de los vóxeles en un proceso de normalización, por lo mismo, tampoco es necesario escalar los resultados.

d) Umbral para la presentación de los resultados. En la cuarta etapa se define el umbral para la visualización de los resultados. Debido a que el toolbox GIFT emplea valores de umbral en valores de Z (Z-scores) en lugar de valores de p (p-values), el umbral de visualización debe de tener un valor de entre 2 y 3 en la escala de Z para que su equivalente en valores de p sea estadísticamente significativo (ver tabla VIII). El valor de umbral utilizado para la visualización de los resultados fue de 3.

Tabla VIII. Umbral óptimo para la visualización de los resultados.			
Z-Score	p-Value< 0.05	p-Value< 0.01	Descripción
1	0.158655,	0.158655	Para este valor de Z el nivel de significancia equivalente en valores de p no es estadísticamente significativo.
2	0.02275, con este nivel de significancia si es estadísticamente significativo	0.02275	Para este valor de Z el nivel de significancia equivalente en valores de p es estadísticamente significativo para un valor de $p<0.05$ pero no es estadísticamente significativo para un valor de $p<0.01$.
3	0.00135	0.00135	Para este valor de Z el nivel de significancia equivalente en valores de p es estadísticamente significativo para ambos valores de p.

5.6.4.1 Clasificación de los componentes independientes

Antes de hacer inferencia sobre los componentes independientes resultantes del proceso anterior es importante clasificarlos de acuerdo a su información relevante. Debido a que este método es guiado por la información y no por hipótesis, algunos de los componentes definidos como estables pueden representar artefactos, ruidos fisiológicos (movimiento de la cabeza, actividad cardiaca, movimiento de los ojos, etc.) [164] o simplemente activaciones en regiones cerebrales que no están relacionadas con las condiciones experimentales.

Con la intención de realizar un análisis más profundo solo con los componentes independientes que están relacionados con el experimento, se implementó el siguiente método de clasificación de ICs, el cual, consta de los siguientes pasos [165]:

1. Todos los componentes independientes cuyo valor en su coeficiente de estabilidad (I_q) sea menor a 0.9 se consideran inestables, por tanto, se descartan.
2. Realizar una clasificación espacial (spatial sorting) de los ICs para correlacionarlos con mapas probabilísticos de materia gris (GM), materia blanca (WM) y fluido cerebro espinal (CSF). Los mapas utilizados fueron los templates MNI que provee el SPM8 para estos tres tejidos.

Para $IC_n (r^2)$ = Valor de correlación espacial del componente "n" de interés.

- Si, $IC_n (r^2) > 0.02$ con respecto a WM, el componente se descarta y/o
 - Si, $IC_n (r^2) > 0.05$ con respecto a CSF, el componente se descarta.
 - Si, $IC_n (r^2)$ respecto a GM $< IC_n (r^2)$ respecto a WM y/o CSF, se considera que el IC no está localizado espacialmente dentro de la materia gris y se descarta.
3. Realizar una clasificación temporal (temporal sorting) de todos los ICs utilizando la estimación del modelo del análisis del primer nivel. En esta clasificación se realiza una regresión múltiple de las series de tiempo de cada IC con las series de tiempo de las activaciones (onsets) de la matriz de diseño del primer nivel, dando como resultado un beta valor. Estos beta valores expresan la modulación de la actividad de los ICs que fueron temporalmente asociados con los onsets de las condiciones experimentales de cada paradigma. La modulación puede ser positiva o negativa y generalmente se refiere a patrones de activación o desactivación durante el procesamiento del estímulo mostrado al sujeto.

La clasificación de los ICs termina en la obtención de los beta valores, el siguiente paso es realizar un análisis estadístico, el cual, dependerá del interés que tengamos para nuestros datos. Debido a que es de nuestro interés saber cómo se encuentra modulado un solo IC con las tres condiciones experimentales, haremos una ANOVA de medidas repetidas en los siguientes pasos, aunque, si se desea ver si un IC está asociado con una condición experimental en particular, aquí, podría aplicarse

una prueba de t de una muestra. Ambos métodos con los beta-valores resultantes del paso anterior para cada paradigma.

Para el análisis estadístico es de nuestro interés el ver la modulación de los beta valores de los ICs que no fueron descartados respecto a todas condiciones experimentales de cada paradigma, por lo tanto se procederá a:

- Realizar una prueba de normalidad a los beta valores asociados a cada condición experimental ($p > 0.05$, Shapiro-Wilk).
- Para cada IC realizar ANOVA de medidas repetidas, es decir:
 - Para cada IC del N-Back que no fue descartado, le corresponde un diseño de 1 factor (condición del experimento) de 2 niveles (2-Back y 0Back).
 - Para cada IC del MIDt que no fue descartado, le corresponde un diseño de 1 factor de 3 niveles (WinCues, ControlCues, LossCues).
 - Para cada IC del FMt que no fue descartado, le corresponde un diseño de 1 factor de 3 niveles (FearEmotion, NeutralEMotion, Scenes).

En este análisis, si el resultado de la comparación por pares es significativo ($p < 0.05$), entonces se considera que la modulación de la actividad de este IC es diferente entre las condiciones experimentales y se considera para un post análisis, de lo contrario, se descarta. Con este último paso podremos observar más de cerca el comportamiento de la modulación específica del IC con respecto a las condiciones del experimento en donde resultaron diferencias significativas.

El criterio de clasificación espacial y temporal fue de regresión múltiple bajo un umbral de activación de 3 en valores de Z. Los componentes que han sido seleccionados bajo este método por ser espacialmente confiables con respecto a las condiciones experimentales de cada paradigma se muestran en la sección de los resultados.

5.6.5 Modelado Causal Dinámico (DCM)

El análisis de la conectividad por DCM estima el estado neuronal y hemodinámico de un sistema cuando este es perturbado por estímulos específicos. Dentro del DCM se prueban hipótesis acerca de los mecanismos de un modelo generado a partir de información anatómica previa y de datos que ya han sido medidos (provenientes del análisis de fMRI), en donde, las condiciones experimentales entran al modelo como perturbaciones que pueden conducir a cambios locales o cambios en la fuerza de las conexiones, por tanto, el uso del DCM es conveniente para explicar respuestas cerebrales que son consecuencias de intervenciones específicas y solo del modelo propuesto.

Para el estudio de DCM se determinó una inferencia sobre el espacio del modelo, mostrando un enfoque principalmente en la fuerza de las conexiones entre las estructuras del mismo. Las regiones

del modelo se especificaron de acuerdo a dos criterios: anatómico y funcional. El primer criterio parte de las estructuras anatómicas propuestas en la sección 2.2, ya que, estas son las estructuras que en estudios previos han presentado consistencia durante el desarrollo de las tres tareas cognitivas utilizadas en este trabajo. El segundo criterio es basado en lo encontrado en los resultados individuales del contraste de los efectos principales y de interés (2-Back>0-Back, Win>control, Allfaces>scenes para el N-Back, MIDt y FMt respectivamente). Para todos los modelos se implementó el software WFU PickAtlas (ANSIR, The Advanced Neuroscience Imaging Research Laboratory, Winston-Salem, NC), el cual, nos permitió implementar una máscara para cada región de cada modelo en la que encontramos el máximo local a nivel individual. Las respuestas asociadas con la zona del máximo local fueron definidas como el primer componente principal conteniendo las series de tiempo de todos los vóxeles dentro de un volumen esférico con radio de 4mm, 6mm y 5mm para el N-back, MIDt y FMt respectivamente (Ver anexo 14).

En base a lo anterior se realizó una especificación de modelo para cada sujeto en donde se consideró a cada modelo de cada paradigma como óptimo para todos los sujetos, debido a que la promediación de los parámetros de los modelos se basaba en los efectos fijos de cada sujeto, para la inferencia grupal se realizó una prueba de t sobre los valores de cada conexión/modulación/entrada en el modelo de cada sujeto. Sobre la optimización de la información de adquisición, se restringió un tiempo de adquisición $TA \leq 2s$ en la etapa del slice-timing en el pre-procesamiento para cada sujeto en cada uno de los tres paradigmas, esto para evitar desviaciones significativas en tiempo respecto al scan que contiene el onset y evitar posibles efectos confusores en las demás etapas del procesado. En cada modelo de DCM se implementó un $TE=40ms$, efectos moduladores bilineales, un estado por región, sin efectos estocásticos y sin centrar las entradas. La especificación de las conexiones endógenas, exógenas y moduladoras se describen en las siguientes secciones para cada modelo. Así mismo, no se definió un hemisferio en específico para obtener los volúmenes de interés (VOIs) de cada región, sino que, se escogieron los VOIs de acuerdo a la región que más intensidad de activación presento sin importar el hemisferio donde se encontraba.

5.6.5.1 N-Back

Para evaluar la conectividad efectiva en la memoria de trabajo basamos el espacio de nuestro modelo con cuatro regiones en base a los criterios anatómicos y funcionales mencionados anteriormente. Este espacio de modelo incluye a la corteza visual (VC), el cíngulo anterior (AC), la corteza dorsolateral prefrontal (dlPFC) y la corteza parietal (PC). Debido a que no contamos con información previa sobre las conexiones y modulaciones entre el cíngulo anterior y las demás estructuras propuestas para este modelo, el modelo se diseñó con conexiones bidireccionales entre todas las estructuras y se introdujeron las entradas moduladoras en todas las conexiones intrínsecas. El modelo cuentan con dos tipos de entradas: las perturbaciones externas (todos los estímulos visuales del experimento), las cuales, entran al sistema por medio de la corteza visual y los estímulos de la condición 2-back, la cual, se utiliza como entrada moduladora y que es la responsable de ejercer influencias sobre las conexiones frontoparietales. Los volúmenes de interés de cada región cerebral del modelo se obtuvieron del contraste 2-Back>0-Back para la corteza dlPFC y PC, mientras que, los VOIs de las cortezas AC y VC fueron extraídas del contraste de los efectos

principales (La corteza del cíngulo anterior se extrajo de este último debido a que mostro activaciones BOLD significativas para esta región). Se descartaron 3 sujetos debido a que estos no activaban las regiones propuestas para el modelo.

En la siguiente figura se muestra el modelo de DCM utilizado para medir la conectividad efectiva en el paradigma N-Back:

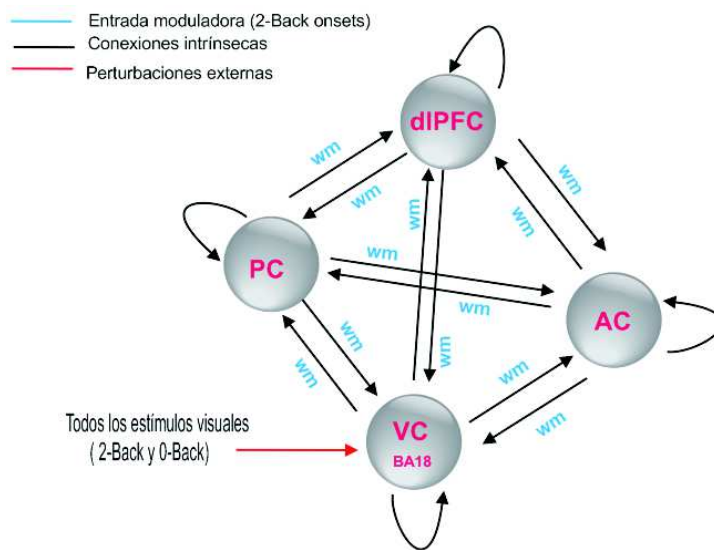


Fig. 56. Modelo de DCM propuesto para evaluar la memoria de trabajo.

5.6.5.2 MIDt

Para evaluar la conectividad efectiva en la anticipación a la recompensa basamos el espacio de nuestro modelo con cuatro regiones en base a los criterios anatómicos y funcionales mencionados en la sección 5.6.5. Este espacio de modelo incluye al tálamo (TAL), la ínsula (INS) y al núcleo Accumbens (NACC- dado que el WFU PickAtlas no cuenta con una máscara predeterminada para esta región, utilizamos el propuesto por [166]). Debido a que no contamos con información previa sobre las conexiones y modulaciones entre las estructuras propuestas, el modelo se diseñó con conexiones bidireccionales entre todas las estructuras y se introdujeron las entradas moduladoras en todas las conexiones intrínsecas. El modelo cuentan con dos tipos de entradas: las perturbaciones externas (todos los estímulos visuales del experimento), las cuales, entran al sistema por medio del tálamo y los estímulos de la condición Win, la cual, se utiliza como entrada moduladora y que es la responsable de ejercer influencias sobre las conexiones. Se estableció el tálamo como región de

entrada para las perturbaciones externas debido al papel que desempeña con la integración sensorial y emocional [167]. Se exploró dentro de todos los contrastes definidos para cada sujeto y se identificaron las regiones que mayormente mostraron activaciones BOLD significativas como en [167]. Por lo anterior, los volúmenes de interés (VOI) de cada región cerebral del modelo se obtuvieron del contraste Win>Control para la ínsula, mientras que, los VOIs de las cortezas del tálamo y del núcleo Accumbens fueron extraídas del contraste de Win>Loss. Se descartaron 3 sujetos debido a que estos no activaban las regiones propuestas para el modelo.

En la siguiente figura se muestra el modelo de DCM utilizado para medir la conectividad efectiva en el paradigma MIDt:

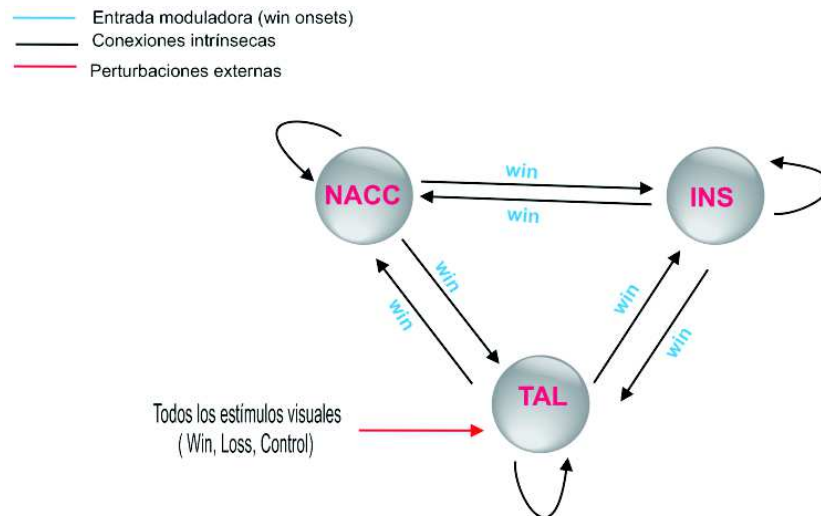


Fig. 57. Modelo de DCM propuesto para evaluar la anticipación a la recompensa.

5.6.5.3 FMt

Para evaluar la conectividad efectiva en el reconocimiento facial de emociones motivamos el diseño del espacio de nuestro modelo con cuatro regiones en base a los criterios anatómicos y funcionales mencionados en la sección 5.6.5. Este espacio de modelo incluye la corteza visual (VC), al giro fusiforme (GF), la amígdala (AMI) y la corteza Orbitofrontal (OFC). Debido a que no contamos con información previa sobre las conexiones y modulaciones entre la corteza Orbitofrontal y las demás estructuras propuestas para este modelo, el modelo se diseñó con conexiones bidireccionales entre todas las estructuras y se introdujeron las entradas moduladoras en todas las conexiones intrínsecas. El modelo cuentan con dos tipos de entradas: las perturbaciones externas (todos los estímulos visuales del experimento), las cuales, entran al sistema por medio de la corteza visual y de la amígdala y los estímulos de la condición Fear, la cual, se utiliza como entrada moduladora y que es la responsable de ejercer influencias sobre las conexiones amígdala-orbitotemporales. Los

volúmenes de interés (VOI) de cada región cerebral del modelo se obtuvieron del contraste de los efectos principales para la corteza visual, mientras que, los VOIs de las cortezas del giro fusiforme, la amígdala y la Orbitofrontal fueron extraídas del contraste allfaces>scenes. El espacio del modelo fue orientado más hacia el reconocimiento visual, esto nos ayudó a evaluar la capacidad de reconocer la identidad de los rostros en lugar de las emociones en sí; esta es la razón por la cual se incluye al giro fusiforme y la corteza visual como parte esencial de la etapa de identificación de un rostro dentro del proceso del reconocimiento facial afectivo [168]. Se descartaron 3 sujetos debido a que estos no activaban las regiones propuestas para el modelo.

En la siguiente figura se muestra el modelo de DCM utilizado para medir la conectividad efectiva en el paradigma FMt:

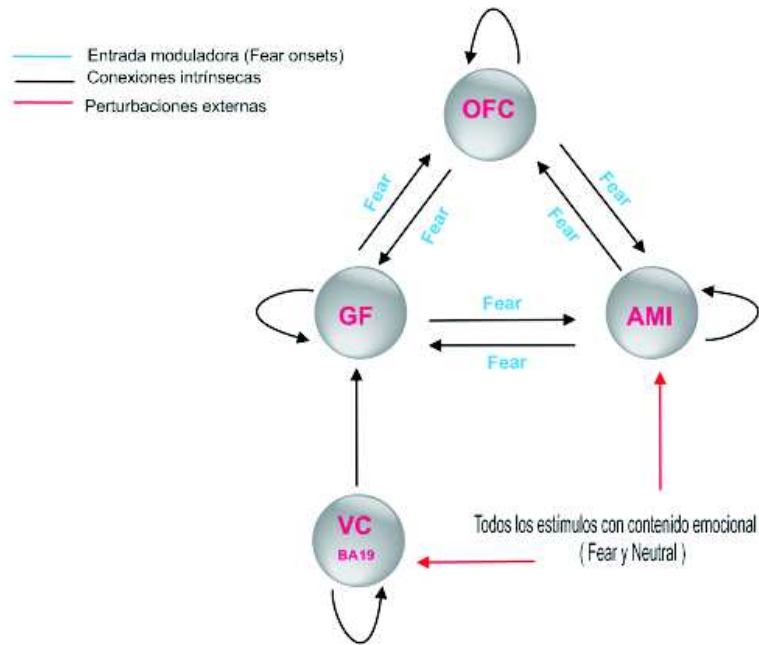


Fig. 58. Modelo de DCM propuesto para evaluar el reconocimiento facial de emociones.

6. RESULTADOS Y DISCUSIONES

En esta tesis se estudiaron las dinámicas de las regiones cerebrales que se activan dentro de los procesos de memoria de trabajo, anticipación a la recompensa y el procesamiento emocional. A pesar de la amplia implementación de estas técnicas para caracterizar la red neuronal subyacente en distintos grupos de sujetos, existen relativamente pocos trabajos en donde se enfocan en establecer estos parámetros de conectividad. Para tratar de definir lo anterior, nos basamos en los distintos patrones que cruzan entre los diferentes componentes del cerebro para determinar los niveles activación del conjunto de estructuras funcionales, así como, los valores de los parámetros de las dinámicas entre algunas de las regiones que representan la red neuronal de cada proceso cognitivo mencionado; recordando que el objetivo de este trabajo es el observar las dinámicas bajo la implementación de técnicas de conectividad cerebral (funcional y efectiva) y no el describir el cómo las regiones cerebrales involucradas funcionan dentro de cada proceso cognitivo.

Para la conectividad funcional se utilizó la técnica de ICA, y no otra, debido a que hasta el momento esta es la única que nos permite detectar las fuentes de información originales de un conjunto de medidas u observaciones que se encuentran linealmente mezcladas [169], en este caso, maximizando la no-Gaussianidad entre la señales como medida de independencia estadística. Para la conectividad efectiva se utilizó la técnica de DCM ya que no tiene las limitaciones de los modelos clásicos de conectividad efectiva, la cual, permite contribuciones de más de una región, operar en un nivel más arriba que solo el de las señales medidas, permitiendo realizar el análisis sobre las series de tiempo medidas en diseños por eventos y por bloques sin que complique la técnica y combina un modelo neuronal que ayuda a establecer de manera más precisa las interacciones entre las regiones establecidas para modelar [170], [171].

Para los resultados del análisis de primer y segundo nivel solo se muestran las activaciones resultantes de los contrastes de 2-Back>0-Back, Win>control, Allfaces>scenes, aunque la información sobre las activaciones de los otros contrastes se puede encontrar en las tablas que les prosiguen. Las imágenes resultantes de ambos análisis se muestran sobre un template anatómico ponderado en T1, sin mascara. Es importante notar que la interacción de los efectos NO paso la corrección FWE (Family Wise Error), con un umbral de $p=0.05$ y un tamaño cluster de $k=0$ en ninguno de los contrastes del segundo nivel, sin embargo, las imágenes se muestran sin corrección de p , bajo un umbral de $p<0.005$ y un tamaño del cluster (k) de 10. Estos valores resultan ser más óptimos para mantener un mejor balance entre los errores de tipo I (falsos positivos) y errores de tipo II (falsos negativos) que se generan en los mapas estadísticos que representan las activaciones en las imágenes resultantes [172]. Para los resultados tanto del 1er nivel como del segundo solo se muestra la imagen en donde se presentó el clúster con el valor más alto de intensidad pero en las tablas se incluyen las regiones encontradas en todo el volumen cerebral para el resto de los contrastes declarados en cada paradigma. En el anexo 13 se pueden ver las imágenes por cortes de los contrastes mostrados en los resultados.

Para los resultados del análisis por componentes independientes (ICA) se muestran las activaciones de las regiones (ICs, componentes independientes) que representan la conectividad funcional de cada tarea cognitiva y la tabla IX muestra los componentes independientes que no fueron

descartados siguiendo el proceso de selección y que además se encuentran estadísticamente relacionados con las tareas experimentales.

Para los modelos de DCM de cada paradigma nos basamos en la evidencia funcional de las activaciones del 2do nivel de cada paradigma y de la evidencia anatómica propuesta en la sección 2.2 de este proyecto. Los modelos propuestos están basados solo con el objetivo de obtener información sobre los diferentes parámetros que pueden influenciar a cada sistema, como modulaciones, conexiones y perturbaciones y en este trabajo se evalúan dichos parámetros sin profundizar en la manera de como las regiones procesan la información o de cómo se procesa cada circuito cognitivo. En el anexo 14 se puede consultar las regiones que conforman el espacio del modelo de cada paradigma. Para la inferencia grupal se realizó una prueba de t sobre el valor final de los parámetros (conexiones/modulaciones/perturbaciones) del modelo de cada paradigma a través de todos los sujetos bajo un intervalo de confianza del 95% ($p < 0.05$). En cada modelo se muestran en rojo los parámetros que fueron estadísticamente significativos y en gris los que no lo fueron.

Esta sección pretende presentar los resultados y las discusiones de lo obtenido con los distintos tipos de análisis propuestos en la sección de la metodología. Con la intención de expresar lo más claramente posible los resultados de los distintos análisis de conectividad que se llevaron a cabo. Estos se muestran por tarea experimental.

Tabla IX.- ICs con localización espacial confiable, n=10.					
Paradigma	ICs descartados ($I_q < 0.9$)	ICs descartados $IC_n (r^2) > 0.02$ con WM	ICs descartados $IC_n (r^2) > 0.05$ con CSF	Espacialmente fuera de la materia gris	ICs espacialmente confiables
N-Back	IC19, IC18, IC17, IC22, IC20, IC24, IC25, IC23, IC26, IC27	IC7, IC5, IC11, IC10, IC14, IC4, IC2, IC3	IC1, IC7, IC8, IC11, IC10, IC14, IC2, IC3	Ninguno	IC9, IC12, IC13, IC6, IC16, IC21, IC15.
MIDt	IC14, IC18, IC21, IC19, IC22, IC24, IC25, IC26	IC8, IC15, IC4, IC7, IC9, IC5, IC3, IC2, IC6, IC16, IC1	IC8, IC15, IC4, IC7, IC3, IC13, IC2, IC6, IC16	IC8, IC4, IC7, IC17	IC12, IC10, IC23, IC20, IC11.
	El IC11 no pudo ser correlacionado con alguno de los tres tejidos por el programa. Debido a que tiene un $I_q > 0.9$, un valor menor a 0.5 en la escala de distancias y que en su grafica 2-D se ve estable y relativamente aislado, lo tomaremos en cuenta para su valoración temporal.				
FMt	IC23, IC21, IC22, IC24, IC25, IC27, IC28, IC26, IC29, IC30	IC6, IC2, IC19, IC12, IC5, IC8, IC9, IC1, IC4	IC6, IC3, IC14, IC2, IC20, IC12, IC5, IC15, IC8, IC9, IC1, IC11, IC4	Ninguno	IC10, IC16, IC7, IC13, IC18, IC17.

6.1 N-Back

Esta sección comprende los resultados del 1er y 2do nivel, del ICA y DCM para la tarea experimental de memoria de trabajo (N-Back). En las primeras dos sub-secciones se muestran las regiones que presentaron actividad con respecto a una carga de memoria de $n=2$; se hizo énfasis en las regiones encontradas con mayor intensidad y en las encontradas de acuerdo con las propuestas en la sección 2.2.1. Para ver el resto de las regiones cerebrales que se activaron para este y los demás contrastes ver las tablas XI y XII. Posteriormente se abordan los dos tipos de conectividad utilizados en donde se detalla y discute lo encontrado.

6.1.1 Primer nivel grupal

Para el contraste mostrado se encontró activación principalmente en la región sub giral ($T=4.09$), el caudado ($T=3.72$), el cíngulo anterior ($T=3.74$), giro Parahipocampal ($T=3.07$) y en el lóbulo parietal inferior ($T=2.92$). En cuanto a las principales áreas de Brodmann que se detectan entre las regiones anteriores se encuentran BA6, BA13, BA21, BA22 y BA30, las cuales, se encuentran dentro de lo propuesto para esta tarea experimental.

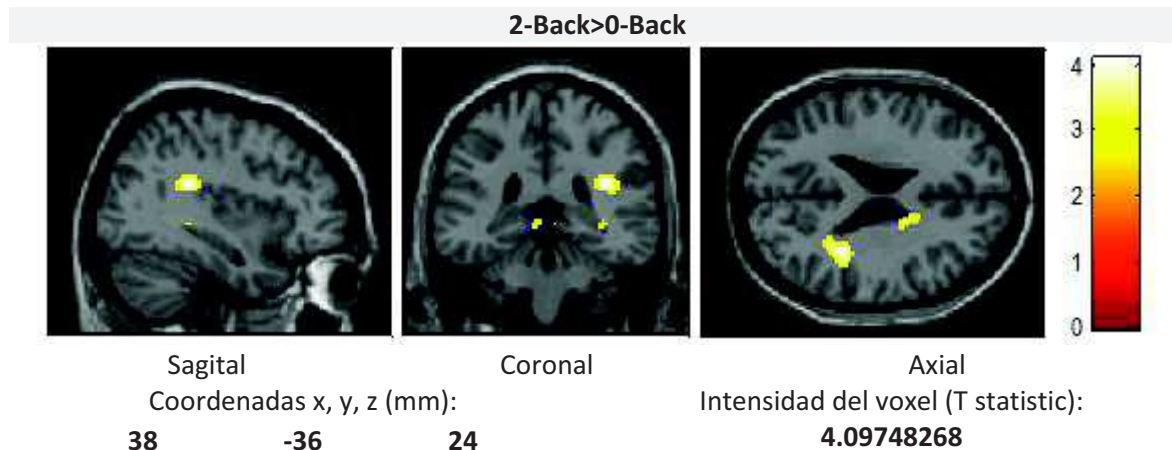


Fig. 59. Área de mayor intensidad en el del contraste 2-Back>0-Back (primer nivel grupal). Se utilizó un tamaño de cluster (k)=10 y $p<0.005$, $n=10$.

Tabla X.- Activaciones resultantes del 1er nivel del paradigma N-Back.			
N-Back			
Región cerebral	Áreas de Brodmann detectadas en el clúster	Coordenadas x, y, z	T
2back>0back			
Sub-Giral	13	38 -36 24	4.09
Caudado	-	16 8 22	3.72
Cíngulo Anterior	-	-12 26 -2	3.64
Giro Temporal Medio	21	-62 -16 -12	3.59
Giro Temporal Superior	22	-50 -2 2	3.25
Cerebelo	-	-6 -38 -2	3.08
Giro Parahipocampal	30	10 -40 -2	3.07
Área Motora Suplementaria	6	8 -18 58	3.05
Lóbulo Parietal Inferior	-	-46 -26 30	2.92
0back>2back			
Giro Frontal Inferior	47, 45, 10, 38, 9, 22	48 30 6	8.16
Cerebelo	-	-10 -48 -30	5.14
Cíngulo Posterior	23	-4 -34 22	4.89
Giro Temporal Medio	22, 30, 37	42 -50 -6	4.69
Giro Parahipocampal	20, 35, 36	-28 -30 -16	4.67
Lóbulo Parietal inferior	40, 39, 21, 37, 22	-46 -46 8	4.52

Prueba de t simple, tamaño de cluster (k)=10, p<0.005, n=10.

6.1.2 Segundo nivel

Para el contraste mostrado se encontró activación principalmente en el giro supra marginal (T=8.49), en el tálamo (T=8.46), el lóbulo parietal inferior (T=7.17) y en el giro precentral (T=6.47). En cuanto a las principales áreas de Brodmann que se detectan entre las regiones anteriores se encuentran BA6, BA7, BA9, BA40 y BA44, las cuales, se encuentran dentro de lo propuesto para esta tarea experimental.

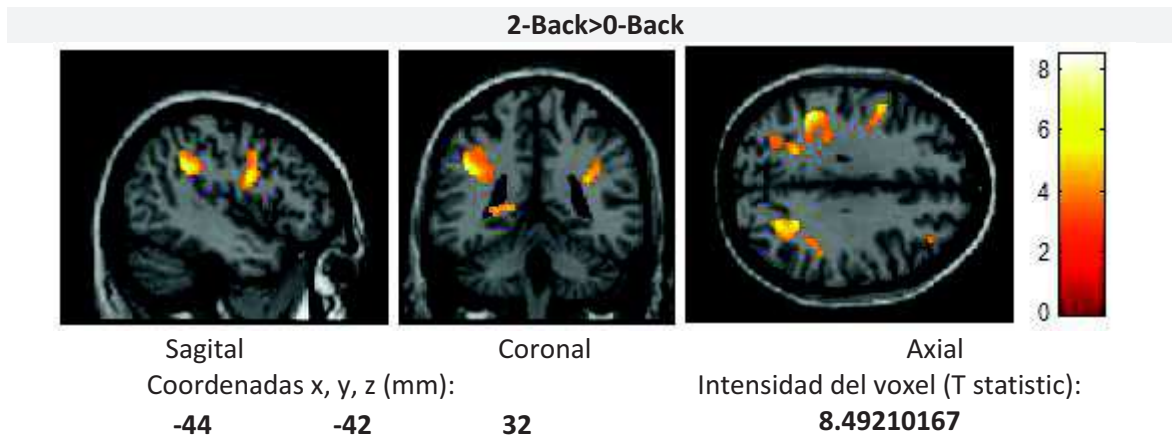


Fig. 60. Área de mayor intensidad en el del contraste 2-Back>0-Back (grupal). Se utilizó un tamaño de cluster (k)=10 y $p<0.005$, $n=10$.

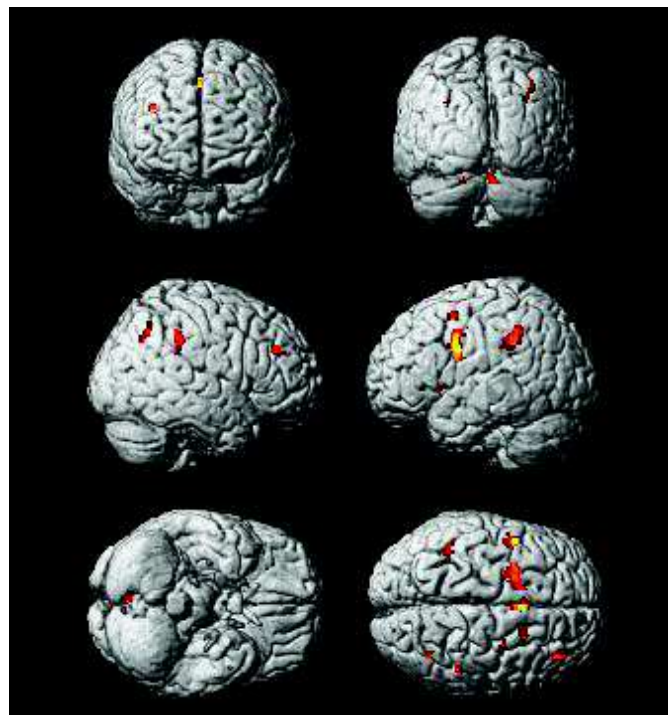


Fig. 61. Render. Volumen 3D del contraste 2-Back>0-Back (grupal). Se utilizó un tamaño de cluster (k)=10 y $p<0.005$, $n=10$.

Tabla XI.- Activaciones resultantes del 2do nivel del paradigma N-Back.			
N-Back			
Región cerebral	Áreas de Brodmann detectadas en el clúster	Coordenadas x, y, z	T
2back>0back			
Giro Supra Marginal	40	-44 -42 32	8.49
Sub lobar	-	-16 -10 16	8.46
Sub-Giral	40	-22 -48 26	7.6
Lóbulo parietal inferior	2,7, 19, 39, 40	26 -54 34	7.17
Tálamo	-	-16 -10 14	7.16
Corteza extra estriada	19	-18 -46 4	7.05
Giro Precentral	9, 6, 44	-42 0 24	6.47
0back>2back			
cíngulo posterior	7, 23, 29, 30, 31	10 -54 22	8.74
cíngulo posterior	7, 23, 29, 30, 31	-2 -52 12	8.4
lóbulo temporal medial	21, 22	-36 -26 -12	7.55
lóbulo temporal medial	21, 22	-42 -20 -10	7.3
giro frontal medial	6, 8, 9, 10	12 56 28	7.07
Efectos principales			
Cíngulo anterior	-	8 40 12	12.21
Giro temporal medio	21	-46 -70 4	11.83
Corteza parietal	7, 40	8 -78 34	10.78
Corteza Prefrontal ventrolateral	45, 47	38 18 -12	8.86
Corteza premotora	6, 8	20 16 58	6.62
Prefrontal	10	24 50 26	6.79
Corteza Prefrontal Dorsolateral	9, 46	30 30 34	6.53
Prueba de t simple, tamaño de cluster (k)=10, p<0.005, n=10.			

6.1.3 ICA

De los 27 IC estimados 10 fueron descartados (IC19, IC18, IC17, IC22, IC20, IC24, IC25, IC23, IC26, IC27) por presentar un bajo índice de estabilidad ($Iq < 0.9$), 8 ICs fueron descartados (IC7, IC5, IC11, IC10, IC14, IC4, IC2, IC3) por presentar una alta correlación espacial con materia blanca ($IC_n (r^2) > 0.02$ con WM), 8 ICs fueron descartados (IC1, IC7, IC8, IC11, IC10, IC14, IC2, IC3) por presentar una alta correlación con fluido cerebro espinal ($IC_n (r^2) > 0.05$ con CSF), ninguno se encontró espacialmente fuera de lo considerado como materia gris, dejándonos un total de 7 ICs espacialmente estables (IC9, IC12, IC13, IC6, IC16, IC21, IC15). Los 7 ICs se encontraban dentro de una distribución normal ($p > 0.05$, Shapiro-Wilk). En la ANOVA de medidas repetidas, en la comparación por pares, ningún IC mostro diferencia significativa ($p > 0.05$) entre las modulaciones, por tanto, los ICs fueron descartados y ninguna ANOVA fue implementada. Debido a lo anterior no se estableció alguna región funcional asociada a este tipo de tarea cognitiva.

6.1.4 DCM

Para mostrar la inferencia grupal se realizó una prueba de t con un intervalo de confianza del 95% ($p < 0.05$) sobre el valor de los parámetros de las matrices A, B, y C de cada modelo de DCM a través de todos los sujetos. En las tablas XIII, XIV y XV se muestra el valor de los parámetros que representan la fuerza de las conexiones endógenas, de las modulaciones producidas por la carga de memoria (2back) sobre las conexiones intrínsecas del modelo y la influencia de las perturbaciones externas sobre la corteza visual del modelo de DCM del paradigma N-Back. Solo se muestra en rojo las conexiones que fueron estadísticamente significativas.

En la siguiente figura se representa el modelo de DCM del paradigma N-Back, en el cual, se pueden apreciar las conexiones y modulaciones que fueron significativas. Respecto a las perturbaciones externas (2-Back y 0-Back) se encontró que no fueron significativas. De las conexiones endógenas se encontraron significativas solo las conexiones PC→dIPFC en ambas direcciones junto con sus respectivas retroalimentaciones en ambas regiones, así como, la conexión PC→VC y la retroalimentación en AC. De las modulaciones solo se encontró significativo de VC→AC, a pesar de no haber una conexión significativa, este detalle se ve con más detalle en la discusión.

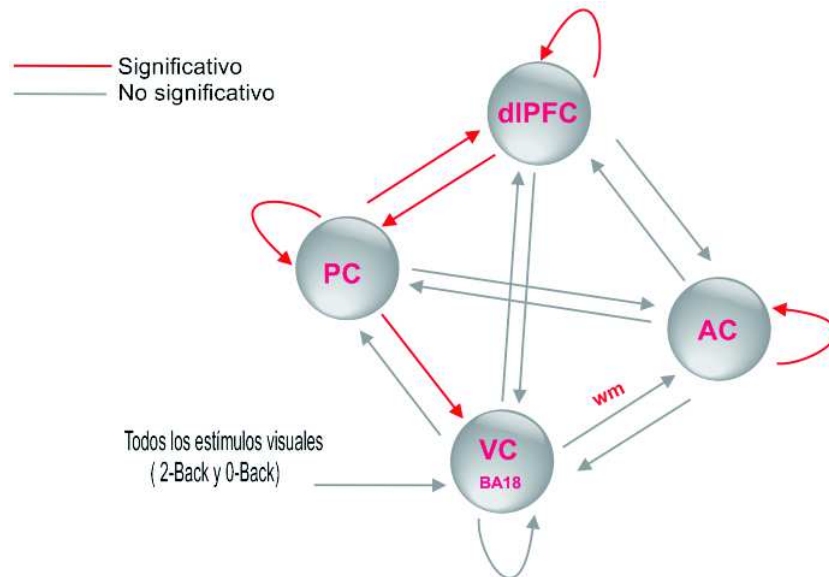


Fig. 62. Representación final del modelo de DCM del paradigma N-Back.

Tabla XII. Valores de los parámetros que representan las conexiones endógenas del modelo (matriz A), n=10.			
Regiones del modelo	Valor del estadístico t (t-value)	Grados de libertad (gl)	Significancia (p-value)
(1,1) VC	-2.034	6	.088
(2,1) AC→VC	2.201	6	.070
(3,1) dIPFC→VC	.397	6	.705
(4,1) PC→VC	2.821	6	.030
(1,2) VC→AC	1.059	6	.330
(2,2) AC	-2.547	6	.044
(3,2) dIPFC→AC	-.719	6	.499
(4,2) PC→AC	.167	6	.873
(1,3) VC→dIPFC	-.883	6	.411
(2,3) AC→dIPFC	-.371	6	.723
(3,3) dIPFC	-3.784	6	.009
(4,3) PC→dIPFC	5.249	6	.002
(1,4) VC→PC	-.226	6	.829
(2,4) AC→PC	.198	6	.850
(3,4) dIPFC→PC	3.486	6	.013
(4,4) PC	-5.761	6	.001

Tabla XIII. Valores de los parámetros que representan las modulaciones sobre las conexiones endógenas del modelo (matriz B), n=10.			
Regiones del modelo	Valor del estadístico t (t-value)	Grados de libertad (gl)	Significancia (p-value)
(2,1) AC→VC	.524	6	.619
(3,1) dIPFC→VC	.440	6	.675
(4,1) PC→VC	-1.853	6	.113
(1,2) VC→AC	3.209	6	.018
(3,2) dIPFC→AC	.159	6	.879
(4,2) PC→AC	.650	6	.540
(1,3) VC→dIPFC	.009	6	.993
(2,3) AC→dIPFC	-.877	6	.414
(4,3) PC→dIPFC	.675	6	.525
(1,4) VC→PC	-1.648	6	.150
(2,4) AC→PC	-.766	6	.473
(3,4) dIPFC→PC	.843	6	.431

Tabla XIV. Valores de los parámetros que representan las conexiones exógenas (perturbaciones externas) sobre la corteza visual en el modelo (matriz C), n=10.			
Regiones del modelo	Valor del estadístico t (t-value)	Grados de libertad (gl)	Significancia (p-value)
Entrada exógena (2Back) → corteza visual	.385	6	.713
Entrada exógena (2Back) → corteza visual	1.789	6	.124

6.1.5 Discusión (N-Back)

Entre las principales regiones que registraron una actividad significativa en la inferencia grupal en el contraste principal (2-Back>0Back) se encontraron las áreas de Brodmann BA7, BA6 y BA9, las cuales, forman parte de la corteza parietal, premotora y dorsolateral prefrontal, respectivamente. Por otro lado, en el contraste de los efectos principales las cortezas del cíngulo anterior, parietal, prefrontal ventrolateral y dorsolateral, premotora y prefrontal mostraron una fuerte y significativa actividad. Para ambos contrastes los resultados son consistentes complementando lo encontrado en el meta-análisis de [115]. Las funciones de estas regiones para ambos contrastes indican que se encuentran estrechamente relacionadas principalmente con el sistema de almacenamiento temporal (de corto plazo), manipulación, actualización y mantenimiento de la información, y procesamiento de la información del lenguaje, entre otras [116], [173] y [174]. Al igual que las dos condiciones anteriores, la condición 1-back también requiere de actualizar la información pero no fue incluida en el estudio debido a que esta no requiere de realizar un seguimiento del orden temporal en el que se presenta la información [175].

De la conectividad funcional, los resultados del análisis por componentes independientes nos permitieron explorar las regiones cerebrales que se encuentran presentes y que bajo otros métodos de procesamiento no se pueden observar por estar restringidos a un modelo matemático. Dentro de las condiciones experimentales del paradigma N-Back ningún IC fue estadísticamente significativo. En un principio esto nos sorprendió, ya que, esperábamos una fuerte activación por ser el mecanismo de memoria que estábamos estimulando, pero prestando más atención al “tipo de tarea” en la que se desempeñaban los sujetos observamos que las modulaciones de las dos condiciones experimentales de este paradigma fueron muy parecidas entre sí. Para corregir esto se sugieren tres alternativas:

- 1.- Utilizar una variante del mismo paradigma en el que la presentación de los estímulos incluye distintas localizaciones espaciales como en [175] o utilizar una carga de memoria más grande, como la del 3-Back, para ver si se puede lograr que el sujeto encuentre una estrategia de memoria distinta que haga que las modulaciones de las tareas con carga de memoria de $n=0$, $n=2$ y $n=3$ sean muy distintas entre ellas.
- 2.- Utilizar otro criterio en la separación de fuentes observadas como la Kurtosis y ver si el problema está en la técnica de separación.
- 3.- Por último, incrementar el número de sujetos de estudio para darle más potencia estadística ya que otros autores [176] han tenido limitaciones en estudios similares inclusive manejando un número de sujetos más alto que el nuestro.

Respecto a la conectividad efectiva, los resultados de las perturbaciones externas, las conexiones intrínsecas entre VC y dlPFC junto con las modulaciones en estas dos regiones coinciden con lo encontrado por [177], sin embargo, nuestro modelo cuenta con una región más (AC) que el modelo utilizado por dicho autor. Esta región no presenta algún tipo de conexión intrínseca significativa entre las demás regiones, pero curiosamente si presenta una modulación significativa entre la

conexión no significativa de VC→ AC, creemos que esto se debe a que en el DCM se modela el cambio de las variables del estado neural como una suma lineal de tres mecanismos linealmente separables, por lo que, las diferentes modulaciones que influyen al sistema también se modelan por separado. Además, puede ser que esa modulación positiva (mediante la conexión de VC→AC) sea el mecanismo responsable para que la región AC se activara y produjera una retroalimentación positiva pero sin perturbar demasiado el estado de reposo de la conexión intrínseca en ese instante de tiempo para hacerla significativa. La activación del cíngulo anterior resulta interesante debido al papel que su sistema de atención ejecutiva juega en la selección del correcto proceso de memoria de trabajo según el tipo de carga de memoria de la tarea experimental [178].

6.2 MIDt

Esta sección comprende los resultados del 1er y 2do nivel, del ICA y DCM para la tarea experimental de la anticipación a la recompensa (MIDt). En las primeras dos sub-secciones se muestran las regiones que presentaron actividad con respecto a los estímulos de ganar (win); se hizo énfasis en las regiones encontradas con mayor intensidad y en las encontradas de acuerdo con las propuestas en la sección 2.2.2. Para ver el resto de las regiones cerebrales que se activaron para este y los demás contrastes ver las tablas XVI y XVII. Posteriormente se abordan los dos tipos de conectividad utilizados en donde se detalla y discute lo encontrado.

6.2.1 Primer nivel grupal

Para el contraste mostrado se encontró activación principalmente en el giro lingual ($T=8.82$), el vermis ($T=7.18$), el giro temporal medio ($T=6.23$), el área motora suplementaria (SMA) ($T=5.92$), el giro Precentral ($T=5.89$), el lóbulo parietal superior ($T=5.89$) y en el giro Parahipocampal ($T=5.63$). En cuanto a las principales áreas de Brodmann que se detectan entre las regiones anteriores se encuentran BA37, BA29, BA30, BA21, BA7 y BA40, las cuales, se encuentran dentro de lo propuesto para esta tarea experimental.

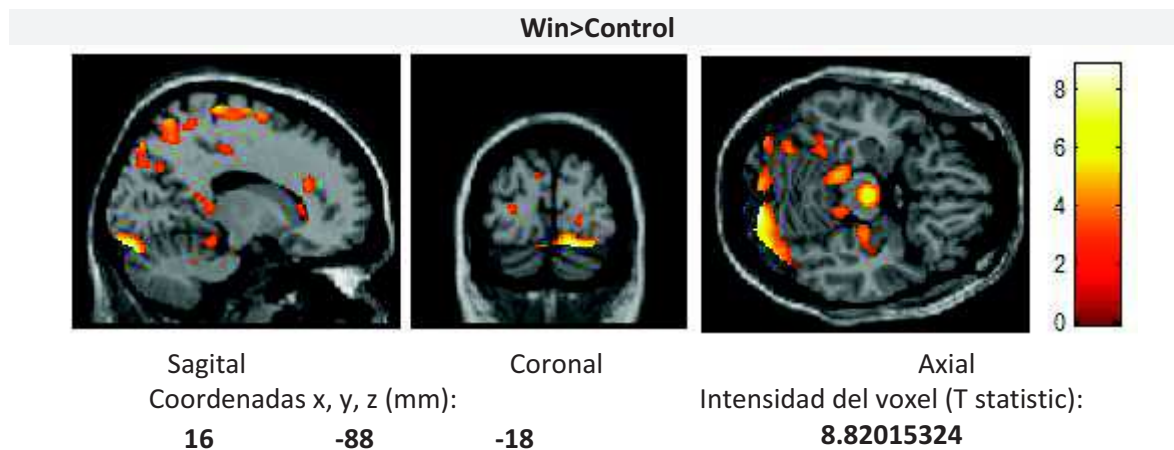


Fig. 63. Área de mayor intensidad en el del contraste Win>Control (primer nivel grupal). Se utilizó un tamaño de cluster (k)=10 y $p<0.005$, $n=10$.

Tabla XV.- Activaciones resultantes del 1er nivel del paradigma MIDt.			
MIDt			
Región cerebral	Áreas de Brodmann detectadas en el clúster	Coordenadas x, y, z	T
Win>Control			
Giro Lingual	37	16 -88 -18	8.82
Vermis	18, 19, 29, 30	0 -56 -2	7.18
Cerebelo	18, 36, 37	-32 -48 -30	6.90
Giro Temporal Medio	21	-52 -26 -14	6.23
Área Motora Suplementaria	6, 4, 3	12 -8 72	5.92
Giro Precentral	1, 2, 3, 4	62 -12 34	5.89
Lóbulo Parietal Superior	7, 40, 5	-2 -60 56	5.89
Giro Parahipocampal	-	-30 0 -32	5.63
Win>Loss			
Giro Lingual	-	16 -90 -16	7.61
Giro Fusiforme	37	-38 -46 -22	6.25
Hipocampo	-	-38 -38 -6	5.72
Giro Temporal Medio	21	-56 -26 -12	5.37
Tálamo	-	-12 -34 6	5.35
Giro Occipital Medio	18, 19	24 -96 2	5.09
Cerebelo	18	-4 -86 -20	4.84
Giro Precentral	3, 4, 6	12 -28 74	4.11
Loss>Control			
Giro Temporal Medio	29, 30, 31, 37, 39	-46 -74 18	6.53
Giro Frontal Medial	8, 9	-24 36 42	4.95
Lóbulo Temporal Medial	37, 39	56 -70 12	4.84
Cerebelo	-	-32 -48 -30	4.83
Cíngulo Anterior	32, 10	-6 38 -4	4.54
Giro Postcentral	5, 7	-8 -56 64	4.38
Loss>Win			
Giro occipital Medio	18, 19, 30, 31, 37	-40 -68 6	7.88
Giro Postcentral	1, 2, 3, 40	56 -30 48	5.48
Área Motora Suplementaria	6, 8, 9	-10 18 52	5.25
Tálamo	-	-10 -4 -10	5.20
Giro Fusiforme	37	-10 -4 -10	4.87
Giro Frontal Medial	10	-24 62 10	4.83
Giro Frontal inferior	45, 47	40 32 2	4.57
Prueba de t simple, tamaño de clúster (k)=10 vóxeles, p<0.005, n=10.			

6.2.2 Segundo nivel

Para el contraste Win>Control se encontró actividad en principalmente en la región cunea (T=8.47) y precunea (T=7.36), en el lóbulo parietal inferior (T=7.12), en el giro supramarginal (T=6.88), en la corteza del cíngulo anterior (T=5.71), el caudado (T=5.28), la ínsula (T=4.64) y el Putamen (T=4.64). En cuanto a las principales áreas de Brodmann que se detecta entre las regiones anteriores se encuentra el BA7, BA18, BA31 y BA40, las cuales, se encuentran dentro de lo propuesto para esta tarea experimental.

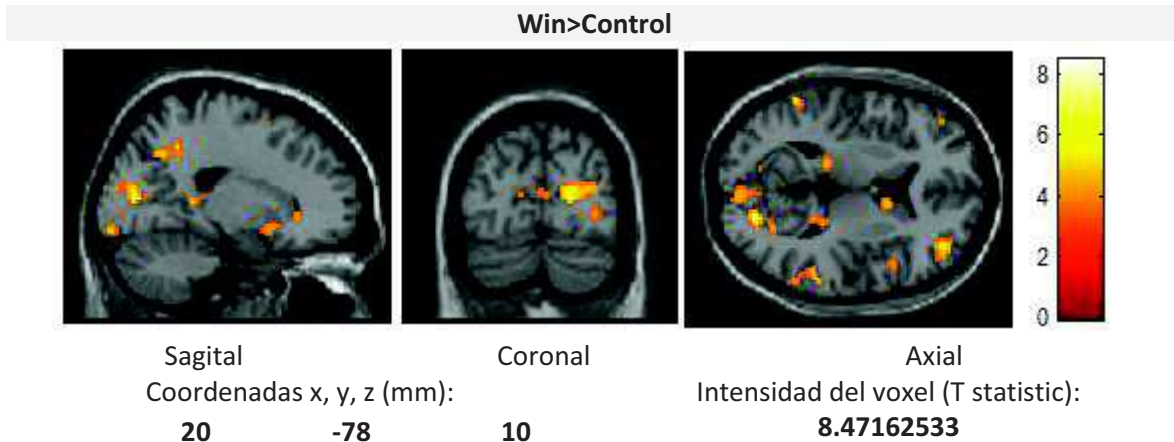


Fig. 64. Área de mayor intensidad en el del contraste Win>Control (grupal). Se utilizó un tamaño de cluster (k)=10 y $p<0.005$, $n=10$.

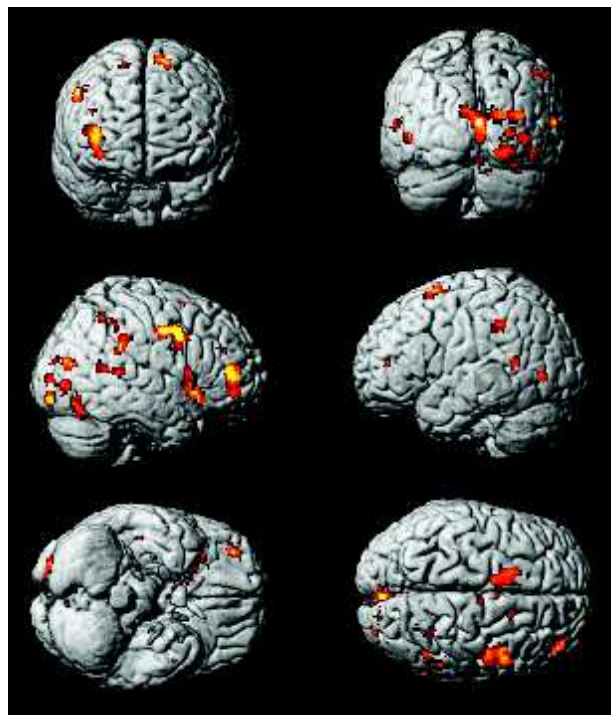


Fig. 65. Render. Volumen 3D del contraste win>control (grupal). Se utilizó un tamaño de cluster (k)=10 y $p<0.005$, $n=10$.

Tabla XVI.- Activaciones resultantes del 2do nivel del paradigma MIDt.			
MIDt			
Región cerebral	Áreas de Brodmann detectadas en el clúster	Coordenadas x, y, z	T
Win>Control			
Cuneo	18, 17	20 -78 10	8.47
Precuneo	7, 31	22 -50 46	7.36
Lóbulo parietal inferior	40, 2	42 -36 26	7.12
Giro Supra Marginal	40	-44 -40 38	6.88
Cerebelo anterior	18, 19	0 -64 -10	6.17
Cíngulo anterior	47, 13, 44, 22, 34	16 30 -2	5.71
Caudado	-	10 6 12	5.28
Núcleo Accumbens	-	10 16 0	4.67
Ínsula	-	32 18 -10	4.64
Putamen	-	16 12 -8	4.64
Win>Loss			
Área motora superior	6	-10 -6 60	8.81
Lóbulo temporal medial	39, 22, 19, 30, 31, 18	-40 -60 10	7.07
hipocampo	34, 28	22 -12 -20	6.26
Extra-nuclear	-	-26 -64 8	5.9
Precuneo	18, 19	-16 -56 16	5.64
Tálamo	-	6 -10 14	4.66
Loss>Control			
Giro fusiforme	18, 19	28 -74 -12	8.33
Lóbulo Occipital	17, 18	18 -98 0	6.95
Loss>Win			
Lóbulo frontal	-	30 16 28	4.9
Efectos principales			
Ínsula	-	-4 -4 6	16.26
Giro frontal superior, SMA	6, 8, 4	8 16 56	14.11
Giro occipital medio	17, 18, 19	-40 -82 0	11.38
Núcleo caudado	-	-12 20 6	8.26
Putamen	-	22 -8 6	7.19
Cíngulo anterior	-	10 38 10	6.96
Corteza prefrontal	10, 11, 12, 32, 47	4 54 16	6.90
Tálamo	-	22 -30 8	6.84
Núcleo Accumbens	-	-4 6 2	5.30
giro superior temporal	21, 22	-62 -12 0	5.23
Amígdala	-	-24 -6 -20	4.58
Corteza frontal inferior Orbital	11	-34 -44 -16	4.31
Parietal superior	7	-34 -52 60	4.3
Giro Postcentral	3, 4	-52 -16 48	3.97
Prueba de t simple, tamaño de clúster (k)=10 vóxeles, p<0.005, n=10.			

6.2.3 ICA

De los 26 IC estimados, 8 fueron descartados (IC14, IC18, IC21, IC19, IC22, IC24, IC25, IC26) por presentar un bajo índice de estabilidad ($Iq < 0.9$), 11 ICs fueron descartados (IC8, IC15, IC4, IC7, IC9, IC5, IC3, IC2, IC6, IC16, IC1) por presentar una alta correlación espacial con materia blanca ($IC_n (r^2) > 0.02$ con WM), 9 ICs (IC8, IC15, IC4, IC7, IC3, IC13, IC2, IC6, IC16) fueron descartados por presentar alta correlación con fluido cerebro espinal ($IC_n (r^2) > 0.05$ con CSF), 4 ICs (IC8, IC4, IC7, IC17) fueron descartados por encontrarse espacialmente fuera de lo considerado como materia gris, dejándonos un total de 5 ICs espacialmente estables (IC12, IC10, IC23, IC20, IC11). Los 5 ICs se encontraban dentro de una distribución normal ($P > 0.05$, Shapiro-Wilk). La ANOVA de medidas repetidas para cada uno de los 5ICs con los valores de los regresores de las tres condiciones (Win, Control y Loss), nos permitió detectar que solo el IC11 (efecto principal $F_{2, 18} = 106.645$, $p < 0.000$) presento diferencias entre los tres regresores (ver fig. 65). En la comparación por pares, las diferencias se encontraron entre Win-Control ($p < 0.000$), Win-Loss ($p < 0.000$) y entre Control-Loss ($p = 0.002$). Todas las ANOVAs y las gráficas fueron realizadas con un intervalo de confianza del 95% ($p < 0.05$).

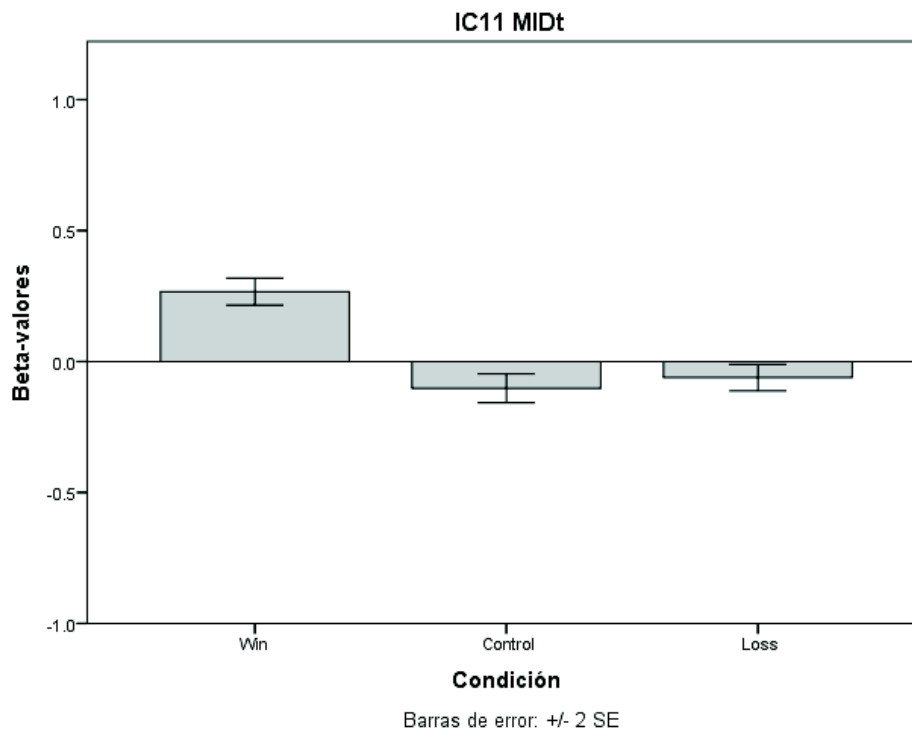


Fig. 66. Resultados de la ANOVA del IC11 con las series de tiempo de las condiciones experimentales, $n=10$.

En el análisis de la comparación por pares del IC11 pudimos observar que donde se incluyen los regresores relacionados con los estímulos de ganar se presenta una modulación positiva en comparación con los estímulos neutrales y de perder que presentan una modulación negativa. La función “Write Talairach Table” (implementada dentro del toolbox GIFT) nos permitió encontrar la red cerebral con las regiones funcionales que presentan una fuerte modulación positiva y negativa dentro de este IC. La modulación positiva contiene regiones cerebrales que debido a su localización nos llevó a denominar la red cerebral positiva del IC11 como: “MidFrontal-Central-Temporal”. La integración funcional de las estructuras que conforman esta red sugiere que se encuentra asociada principalmente con funciones relacionadas con auto reflexiones en la toma de decisiones, atención basada en detalles y experiencia emocional, esta última, dando lugar a la formación de deseos conscientes relevantes para la experiencia sensorial [173]. Por otro lado, pudimos observar el conjunto de regiones con una fuerte modulación negativa y que debido a su localización nos llevó a denominar la red cerebral negativa del IC11 como: “FrontoInsular-Parietal-Temporal”, sugiriendo que los componentes de esta red se encuentran asociados principalmente con funciones donde se ven involucradas la discriminación mismo/diferente, toma de decisiones (incluyendo conflicto y recompensa), experiencia emocional, procesamiento de experiencias y de entradas emocionales, respuesta a estímulos aversivos y procesamiento de emociones placenteras/desagradables [173]. En la siguiente página se muestra la tabla XVII la cual contiene las regiones activadas dentro del IC11.

Tabla XVII.-Regiones cerebrales con modulación positiva dentro del IC11 (MIDt).					
IC	Área	BA	Volumen (cc) Izq/Der	Random effects: max t value (x, y, z) Izquierdo	Random effects: max t value (x, y, z), Derecho
IC11= "MidFrontal-Central-Temporal"	Giro Precentral	4	0.0/1.0	-	4.5 (32, -26, 57)
	Sub-Giral	*	0.0/0.6	-	4.3 (30, -21, 45)
	Giro Fusiforme	37	0.0/0.2	-	4.2 (51, -45, -11)
	Giro Postcentral	2, 3, 40	0.0/0.4	-	4.1 (38, -31, 48)
	Giro Temporal Medio	*	0.0/0.8	-	3.8 (50, -58, 7)
	Giro Supra Marginal	*	0.0/0.1	-	3.8 (50, -53, 25)
	Giro Temporal Superior	22, 39, 41	0.0/0.8	-	3.8 (44, -31, 9)
	Giro Occipital Medio	*	0.0/0.2	-	3.8 (38, -70, 5)
	Giro Temporal Inferior	20	0.0/0.1	-	3.2 (55, -45, -11)
	Giro Frontal Medio	6	0.0/0.1	-	3.1 (24, -11, 61)
	Ínsula	13	0.0/0.1	-	3.1 (42, -21, 5)
	Giro Frontal Medio	*	0.0/0.1	-	3.1 (14, -19, 51)
Regiones cerebrales con modulación negativa dentro del IC11 (MIDt)					
IC11= "FrontoInsular-Parietal-Temporal"	Giro Frontal Medio	6, 10, 46	0.4/0.1	6.3 (-50, 23, 25)	3.2 (34, 51, 10)
	Extra-Nuclear	*	1.9/0.0	6.1 (-36, 4, -7)	-
	Sub-Giral	*	1.0/0.1	5.6 (-30, 9, -11)	3.2 (38, 45, 5)
	Ínsula	13, 47	0.5/0.0	5.3 (-42, 10, -4)	-
	Lóbulo Parietal Inferior	40	0.3/0.0	5.0 (-40, -34, 27)	-
	Giro Precentral	6, 44	0.6/0.0	4.8 (-51, 10, 9)	-
	Giro Inferior Frontal	9, 44	0.5/0.0	4.8 (-46, 24, 6)	-
	Giro Temporal Superior	22	0.3/0.0	4.7 (-50, 4, 2)	-
	Giro Medial Frontal	10	0.1/0.0	4.0 (-18, 41, 13)	-
	Clastrum	*	0.1/0.0	3.7 (-28, 3, 16)	-
	*	*	0.1/0.0	3.6 (-48, 4, 5)	-
	Precuneo	*	0.1/0.0	3.4 (-22, -56, 40)	-
	Giro del Cíngulo	*	0.1/0.0	3.4 (-14, 4, 31)	-
	Caudado	*	0.1/0.0	3.3 (-14, 21, 3)	-
	Giro Postcentral	*	0.1/0.0	3.2 (-42, -23, 40)	-
	Declive	*	0.1/0.0	3.2 (-8, -59, -14)	-
	Cíngulo Anterior	*	0.0/0.1	-	3.1 (8, 39, 5)
Notas: IC= Componente, BA= Área de Brodmann, Izq/Izquierdo= lado izquierdo del hemisferio, Der/Derecho=lado derecho del hemisferio, n=10.					

La serie de tiempo y el mapa de activación se muestra en las siguientes figuras (en valores de T y con un umbral de $p < 0.005$).

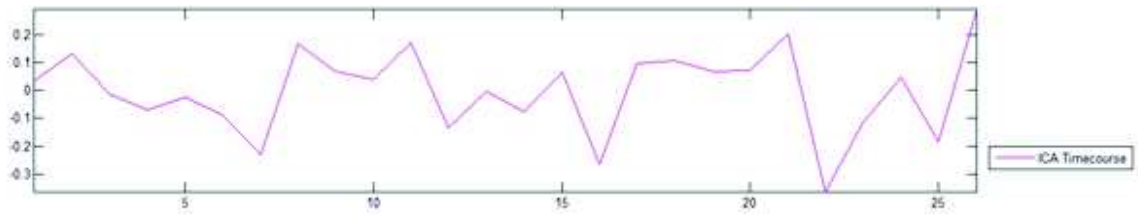


Fig. 67. Serie de tiempo del componente independiente IC11.

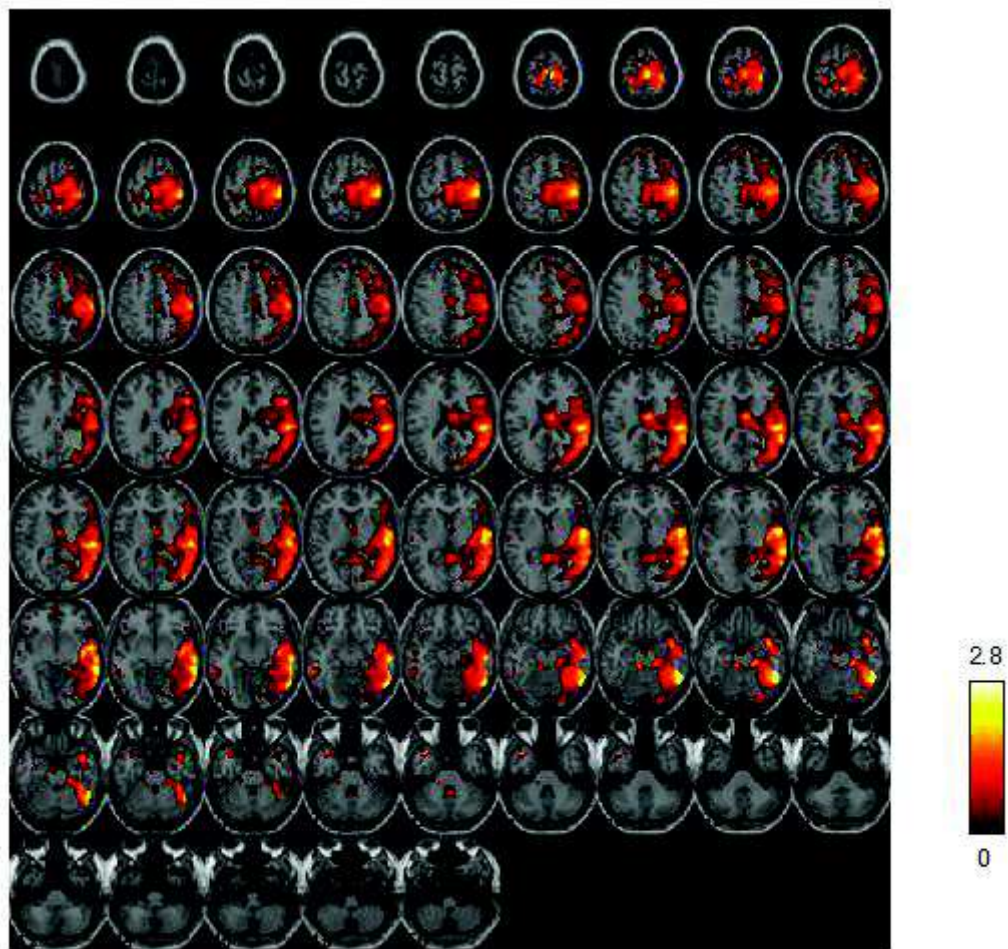


Fig. 68. Mapa T de activación del IC11 (positiva), $p < 0.005$, $n = 10$.

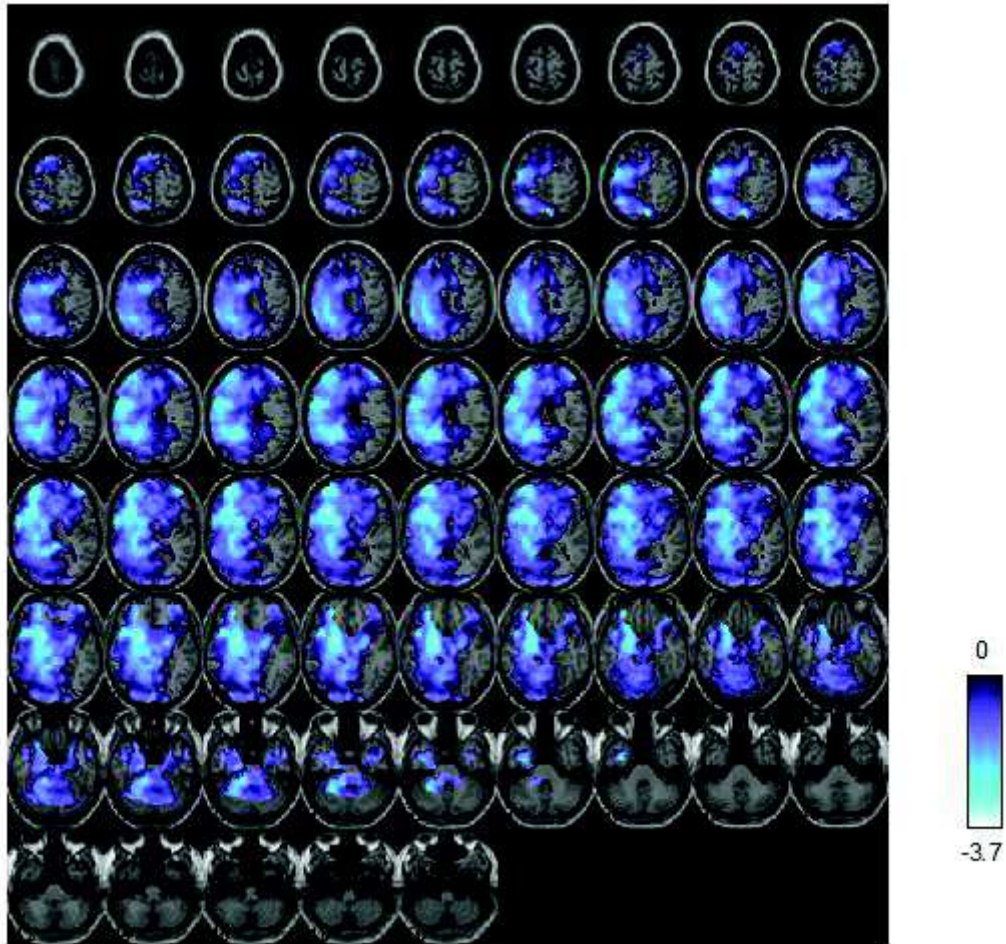


Fig. 69. Mapa T de activación del IC11 (negativa), $p < 0.005$, $n = 10$.

6.2.4 DCM

Para mostrar la inferencia grupal se realizó una prueba de t con un intervalo de confianza del 95% ($p < 0.05$) sobre el valor de los parámetros de las matrices A, B, y C de cada modelo de DCM a través de todos los sujetos. En las siguientes tres tablas se muestra el valor de los parámetros que representan la fuerza de las conexiones endógenas, de las modulaciones producidas por la carga de ganar (win) sobre las conexiones intrínsecas del modelo y la influencia de las perturbaciones externas sobre el tálamo del modelo de DCM del paradigma MIDt. Solo se muestra en rojo las conexiones que fueron estadísticamente significativas.

Tabla XVIII. Valores de los parámetros que representan las conexiones endógenas del modelo (matriz A), n=10.			
Regiones del modelo	Valor del estadístico t (t-value)	Grados de libertad (gl)	Significancia (p-value)
(1,1) TAL	-1.590	6	.163
(2,1) INS→TAL	-1.496	6	.185
(3,1) NACC→TAL	-1.280	6	.248
(1,2) TAL→INS	2.158	6	.074
(2,2) INS	-3.016	6	.024
(3,2) NACC→INS	.930	6	.388
(1,3) TAL→NACC	5.621	6	.001
(2,3) INS→NACC	-1.748	6	.131
(3,3) NACC	-1.355	6	.224

Tabla XIX. Valores de los parámetros que representan las modulaciones sobre las conexiones endógenas del modelo (matriz B), n=10.			
Regiones del modelo	Valor del estadístico t (t-value)	Grados de libertad (gl)	Significancia (p-value)
(2,1) INS→TAL	-.398	6	.705
(3,1) NACC→TAL	2.576	6	.042
(1,2) TAL→INS	1.912	6	.104
(3,2) NACC→INS	.446	6	.671
(1,3) TAL→NACC	4.587	6	.004
(2,3) INS→NACC	-1.045	6	.336

Tabla XX. Valores de los parámetros que representan las conexiones exógenas (perturbaciones externas) sobre la corteza visual en el modelo (matriz C), n=10.			
Regiones del modelo	Valor del estadístico t (t-value)	Grados de libertad (gl)	Significancia (p-value)
Entrada exógena (Win) → TAL	6.375	6	.001
Entrada exógena (Loss) → TAL	2.635	6	.039
Entrada exógena (Control) → TAL	1.891	6	.107

En la siguiente figura se representa el modelo de DCM del paradigma MIDt, en el cual, se pueden apreciar las conexiones y modulaciones que fueron significativas. Respecto a las perturbaciones externas, solo se encontró significativo a los estímulos de ganar y perder. De las conexiones endógenas se encontró solo la conexión $TAL \rightarrow NACC$ y la retroalimentación de la INS. De las modulaciones solo se encontró significativo de $NACC \rightarrow TAL$, a pesar de no haber una conexión significativa, este detalle se ve con más detalle en la discusión.

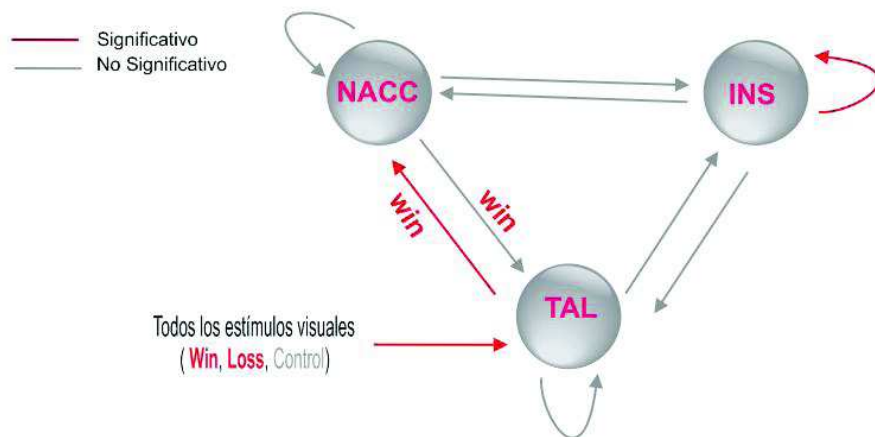


Fig. 70. Representación final del modelo de DCM del paradigma MIDt, n=7.

6.2.5 Discusión (MIDt)

Entre las principales regiones que registraron una actividad significativa en la inferencia grupal en el contraste principal (win>control) se encontró actividad en el caudado, el núcleo accumbens, la ínsula y el putamen, así como en el BA34, las cuales, forman parte en el proceso de la anticipación dentro del circuito de la recompensa, pero no se encontró actividad en la amígdala. Por otro lado, en el contraste de los efectos principales se encontró actividad la amígdala, núcleo accumbens, caudado, corteza mesial-prefrontal, ínsula, putamen, tálamo, cíngulo anterior y corteza orbitofrontal. Para ambos contrastes los resultados son consistentes complementando lo encontrado en el meta-análisis de [179]. Las regiones de ambos contrastes indican que se encuentran relacionadas con el monitoreo de recompensas positivas o negativas, modulación del aprendizaje asociado con la recompensa, ansiedad, empatía, evaluación de riesgos e incertidumbre, y con la regulación del estrés emocional [179]. Para el contraste principal, el resto de las regiones encontradas, mayormente están relacionadas con deseos conscientes, la detección de estímulos distintos y atención basada en detalles [173].

De la conectividad funcional, dentro de las condiciones experimentales del paradigma MIDt, el IC11 presentó diferencias significativas entre las condiciones de ganar, evitar perder y neutrales, en donde, se encontró que el componente está siendo modulado positivamente por la tarea experimental para los estímulos de ganar, provocando dinámicas en las regiones Central-temporales. Cabe mencionar que este componente no pudo ser descartado con el método propuesto en la sección 5.6.4 debido a que no correlacionó con ningún tipo de tejido, pero debido a que gráficamente se parecía estable y relativamente aislado lo tomamos en cuenta para su valoración temporal, sorprendentemente, este fue el componente que nos representó a la red. No encontramos trabajos de otros autores que apoyen nuestros resultados, pero respecto a la validación visual de componentes independientes si coincidimos con el trabajo de [162].

Respecto a la conectividad efectiva, los resultados de nuestro modelo coinciden con el modelo para adultos de [167], el cual, muestra conexión intrínseca significativa del TAL → NACC con una modulación positiva con los estímulos de ganar, la diferencia con nuestro modelo cae en que nosotros obtuvimos conexiones significativas en las perturbaciones externas sobre el tálamo, además de que, nosotros sometimos las perturbaciones juntas y no por separado como dicho autor. Aquí también se presenta una modulación positiva en una conexión no significativa (NACC → TAL) creemos que esta modulación se debe por la actividad en la ínsula, la cual, juega un papel muy importante en la proyección de la información entre el NACC y el tálamo [167] haciendo que la interacción entre estas estructuras se modulara de manera positiva en esta conexión pero sin perturbar demasiado el estado de reposo de la conexión intrínseca en ese instante de tiempo para hacerla significativa.

6.3 FMt

Esta sección comprende los resultados del 1er y 2do nivel, del ICA y DCM para la tarea experimental de la anticipación a la recompensa (FMt). En las primeras dos sub-secciones se muestran las regiones que presentaron actividad con respecto a los estímulos de miedo (fear); se hizo énfasis en las regiones encontradas con mayor intensidad y en las encontradas de acuerdo con las propuestas en la sección 2.2.3. Para ver el resto de las regiones cerebrales que se activaron para este y los demás contrastes ver las tablas XXII y XXIII. Posteriormente se abordan los dos tipos de conectividad utilizados en donde se detalla y discute lo encontrado.

6.3.1 Primer nivel grupal

Para el contraste mostrado se encontró activación principalmente en el giro frontal superior (T=5.18), lóbulo parietal inferior (T=4.76), el cerebelo (T=4.02), el giro frontal inferior (T=4.01), el giro Postcentral (T=3.88), el giro frontal medio (T=3.84), el lóbulo parietal superior (T=3.69) y la ínsula (T=3.12). En cuanto a las principales áreas de Brodmann que se detectan entre las regiones anteriores se encuentran BA7, BA10, BA40, BA45 y BA47, las cuales, se encuentran dentro de lo propuesto para esta tarea experimental.

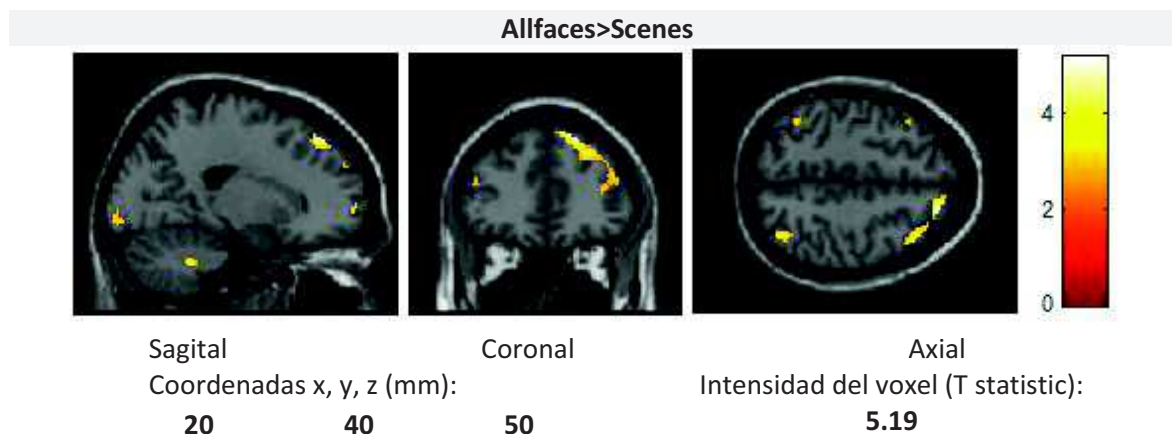


Fig. 71. Área de mayor intensidad en el del contraste Allfaces>Scenes (primer nivel grupal). Se utilizó un tamaño de cluster (k)=10 y $p<0.005$, $n=10$.

Tabla XXI.- Activaciones resultantes del 1er nivel del paradigma FMt.			
FMt			
Región cerebral	Áreas de Brodmann detectadas en el clúster	Coordenadas x, y, z	T
Allfaces>Scenes			
Giro Frontal Superior	8, 9, 10, 46	20 40 50	5.18
Lóbulo Parietal Inferior	7, 39, 40	44 -48 26	4.76
Cerebelo	-	26 -46 -38	4.02
Giro Frontal Inferior	44, 45, 47, 13	52 18 14	4.01
Giro Postcentral	5, 7	-34 -48 64	3.88
Giro Frontal Medio	8, 9, 10	38 22 52	3.84
Lóbulo Occipital	17	14 -98 -4	3.83
Lóbulo Parietal Superior	7	12 -62 66	3.69
Ínsula	47	-30 26 2	3.12
Fear>Scenes			
Giro Frontal Superior	8, 9, 10, 46	28 48 34	6.57
Giro Lingual	17, 18	12 -98 -4	6.38
Giro Temporal Inferior	21, 37	58 -60 -14	5.61
Giro Frontal Medio	6, 8, 9, 10, 45, 46	-40 20 52	5.24
Giro Supra Marginal	40, 7, 39, 19	46 -50 28	4.74
Cíngulo Anterior	24, 25	4 24 -4	3.99
Giro Temporal Medio	21, 22, 37	54 -16 -14	3.98
Giro Frontal Inferior	47	44 22 -12	3.93
Lóbulo parietal Superior	7, 5	32 -52 64	3.39
Frontal Inferior Orbital	11, 47	-46 42 -12	3.38
Giro Precentral	6	-40 -10 40	3.13
Giro del Cíngulo	31	20 -44 34	3.12
Fear>Neutral			
Giro Temporal Inferior	20, 37	60 -60 -12	7.28
Giro Frontal Medio	9, 10, 8, 45, 46	-62 -46 -12	6.49
Giro del Cíngulo	-	8 -42 38	6.08
Giro Postcentral	2, 3, 4, 6, 40	-60 -8 34	4.42
Giro Temporal Superior	22, 41	60 -36 16	4.34
Giro Frontal Superior	8, 6	-4 28 62	4.29
Frontal Orbital	25, 47	10 16 -18	4.27
Caudado	-	10 8 0	3.99
Lóbulo Parietal Inferior	40	-54 -46 44	3.43
Prueba de t simple, tamaño de clúster (k)=10 vóxeles, p<0.005, n=10.			

6.3.2 Segundo nivel

Para el contraste Allfaces>Scenes se encontró actividad principalmente en la región sub-gyral (T=10.2), en el lóbulo parietal inferior (T=9.1), en el giro frontal inferior (T=9.1), en el lóbulo paracentral (T=7.1), en el giro frontal medial (T=6.77), el giro precentral (T=6.68), en la amígdala (T=5.8), el giro fusiforme (T=5.06), y la corteza Orbitofrontal (T=4.91). En cuanto a las áreas de Brodmann que se detectan entre las regiones anteriores se encuentran BA6, BA9, BA37, BA40, BA44, BA45, BA46, BA47.

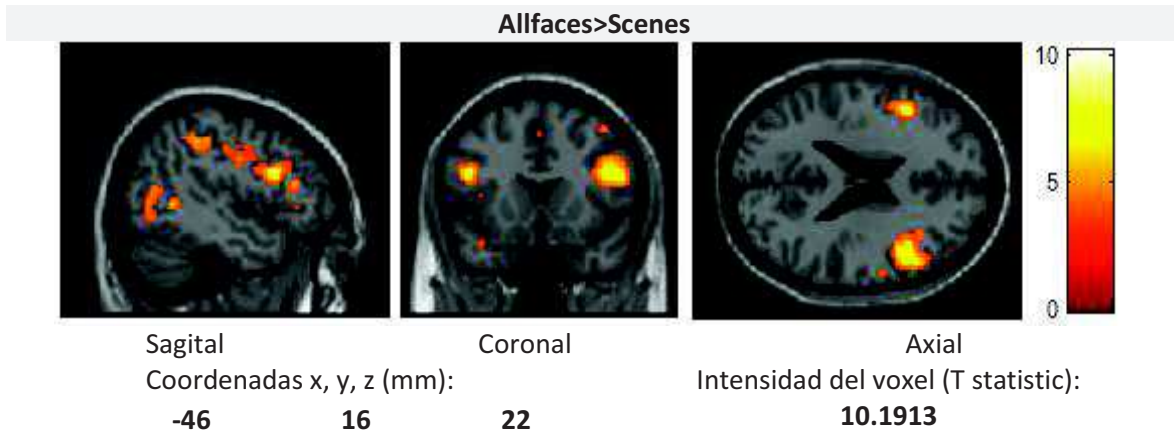


Fig. 72. Área de mayor intensidad en el del contraste Allfaces>Scenes (grupal). Se utilizó un tamaño de cluster (k)=10 y $p<0.005$, n=10.

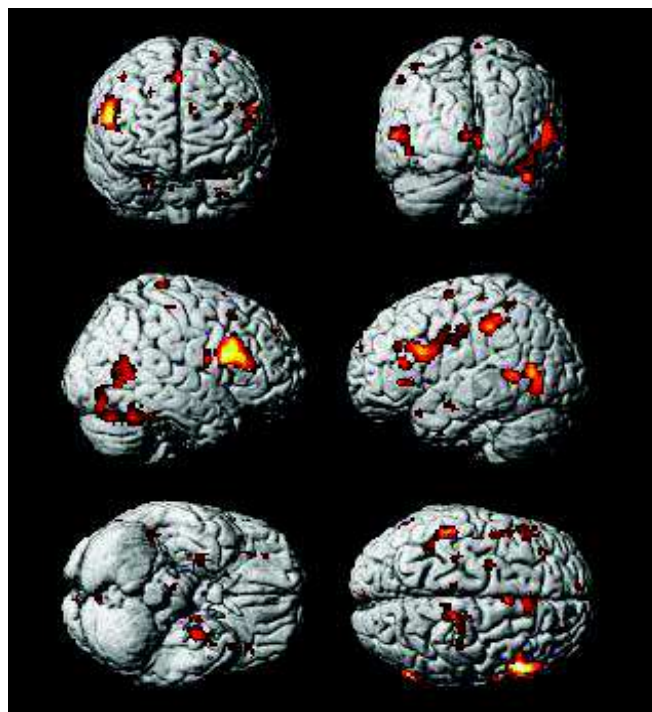


Fig. 73. Render. Volumen 3D del contraste Allfaces>Scenes (grupal). Se utilizó un tamaño de cluster (k)=10 y $p<0.005$, n=10.

Tabla XXII.- Activaciones resultantes del 2do nivel del paradigma FMt.			
FMt			
Región cerebral	Áreas de Brodmann detectadas en el clúster	Coordenadas x, y, z	T
Allfaces>Scenes			
Sub-Giral	4, 6, 9, 44, 45, 46	-46 16 22	10.2
Giro frontal inferior	44, 45, 46, 9	52 12 18	9.1
Lóbulo parietal inferior	40	-52 -32 42	9.1
Lóbulo paracentral	-	-8 -30 64	7.1
Giro frontal medial	46, 45, 9, 44	56 22 28	6.77
Giro Precentral	4, 6, 9, 44, 45, 46	-42 -16 40	6.68
Cunea	18	-6 -70 -2	6.62
Amígdala	-	18 -4 -22	5.80
Giro fusiforme	37, 36, 39, 18, 19	42 -50 -24	5.06
Corteza orbitofrontal	47	-34 26 4	4.91
Fear>Scenes			
Corteza Prefrontal	46, 44, 45, 9	-54 30 14	11.72
Lóbulo temporal posterior	37, 39, 22	58 -62 14	11
Istmo del giro Cíngulo	30, 31	-2 -74 -2	10.15
Corteza Prefrontal	46, 44, 45, 9	54 22 20	8.57
amígdala	34, 35, 28	22 -6 -18	6.96
Giro fusiforme	34, 35, 28, 36, 20	-30 -8 -32	5.16
Fear>Neutral			
Giro temporal superior	39, 22, 19	40 -56 14	11.38
Corteza orbito frontal	47, 38	-42 20 -14	4.75
Núcleo caudado	-	4 10 4	3.36
Efectos principales			
Declive	19, 37	10 -66 -30	12.89
Sub-Giral	-	-32 -46 6	12.51
Hipocampo	-	22 -20 -16	11.74
Corteza Orbitofrontal	10, 11, 47	-26 24 -16	9.09
Giro fusiforme	37	-26 -42 -18	7.95
Amígdala	-	24 -8 -20	6.10
Giro frontal superior	10	-14 66 18	4.13
Prueba de t simple, tamaño de clúster (k)=10 vóxeles, p<0.005, n=10.			

6.3.3 ICA

De los 30 IC estimados 10 fueron descartados (IC23, IC21, IC22, IC24, IC25, IC27, IC28, IC26, IC29, IC30) por presentar un bajo índice de estabilidad ($Iq < 0.9$), 9 ICs fueron descartados (IC6, IC2, IC19, IC12, IC5, IC8, IC9, IC1, IC4) por presentar una alta correlación espacial con materia blanca ($IC_n (r^2) > 0.02$ con WM), 13 ICs (IC6, IC3, IC14, IC2, IC20, IC12, IC5, IC15, IC8, IC9, IC1, IC11, IC4) fueron descartados por presentar alta correlación con fluido cerebro espinal ($IC_n (r^2) > 0.05$ con CSF), ninguno fue descartado por encontrarse espacialmente fuera de lo considerado como materia gris, dejándonos un total de 6 ICs espacialmente estables (IC10, IC16, IC7, IC13, IC18, IC17). Los 6 ICs se encontraban dentro de una distribución normal ($P > 0.05$, Shapiro-Wilk). La ANOVA de medidas repetidas para cada uno de los 6 ICs con los valores de los regresores de las tres condiciones (Fear, Neutral y Scenes), nos permitió detectar que el IC10 (efecto principal $F_{2, 18} = 25.925$, $p = 0.000$) y el IC16 (efecto principal $F_{2, 18} = 7.392$, $p = 0.005$) tienen un efecto estadísticamente significativo. La comparación por pares indicó que para el IC10 las diferencias significativas se encuentran entre los regresores Fear-Neutral ($p = 0.005$) y entre Neutral-Scenes ($p < 0.000$).

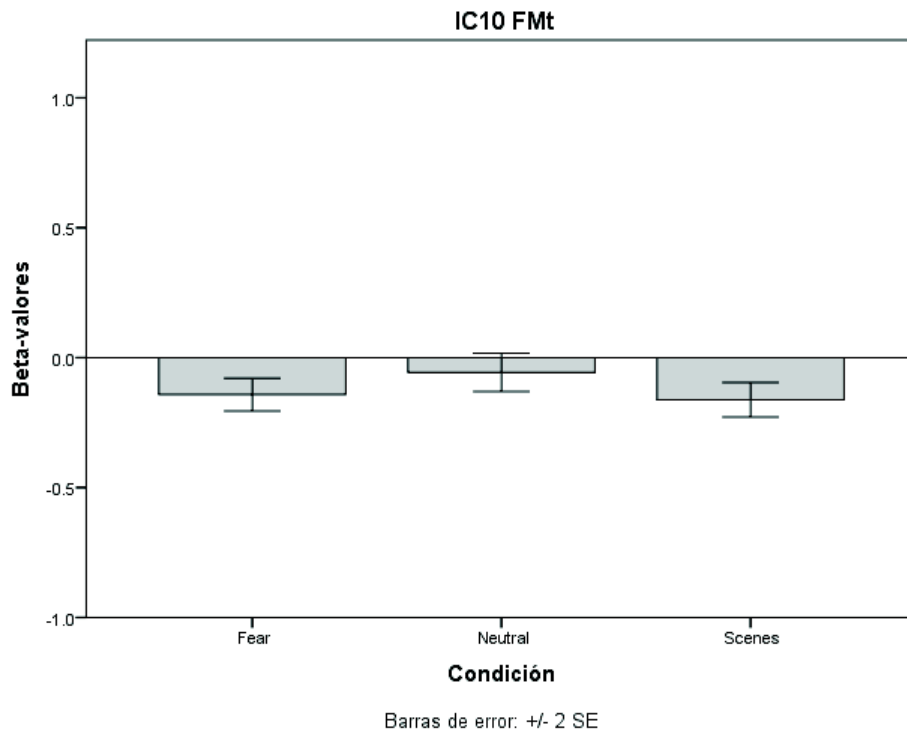


Fig. 74. Resultados de la ANOVA del IC10, $n=10$.

La función Write Talairach Table nos permitió observar el conjunto de estructuras con una fuerte modulación negativa y debido su localización denominamos al IC10 como: “FrontoCentral-Temporal-Parietal”. La integración funcional de las estructuras que conforman esta red sugiere que se encuentra asociada principalmente con la de toma de decisiones, el procesamiento de entradas emocionales e involucra la memoria visual y emocional [173]. En la siguiente tabla se muestran las regiones activadas dentro del IC10.

Tabla XXIII.- Regiones cerebrales con modulación positiva dentro del IC10 (FMt).					
IC	Área	BA	Volumen (cc) lzq/Der	Random effects: max t value (x, y, z) lzquierdo	Random effects: max t value (x, y, z), Derecho
IC10= "Fusiforme-Parahipocampal"	Giro Temporal Medio	19, 39	0.5/1.7	5.7 (-32, -73, 20)	10.9 (38, -79, 19)
	Giro Fusiforme	19, 20, 37	1.4/0.9	8.5 (-28, -45, -13)	7.5 (30, -43, -11)
	Culmen	*	2.3/1.9	7.8 (-26, -45, -16)	6.6 (24, -38, -15)
	Giro Occipital Medio	18, 19	1.8/1.3	6.5 (-38, -83, 4)	7.3 (38, -79, 15)
	*	*	0.0/0.1	-	3.1 (16, -14, -18)
	Cíngulo Posterior	30	0.2/0.6	4.7 (-12, -59, 16)	6.2 (16, -52, 14)
	Declive	*	0.6/0.4	5.1 (-22, -57, -11)	6.2 (28, -55, -14)
	Giro Parahipocampal	30, 35, 36, 37	1.0/1.0	5.5 (-26, -41, -8)	5.6 (24, -37, -12)
	Sub-Giral	*	0.9/0.7	5.5 (-32, -71, 26)	4.8 (18, -54, 17)
	Extra-Nuclear	*	0.1/0.4	3.2 (-12, -55, 18)	4.9 (20, -50, 14)
	Cuneus	17, 19	0.2/0.3	3.3 (-26, -79, 13)	4.4 (18, -91, 8)
	Giro Lingual	18	0.3/0.1	3.9 (-10, -52, 4)	3.9 (16, -89, -1)
	Giro Superior Occipital	19	0.2/0.1	3.9 (-32, -74, 28)	3.6 (32, -82, 24)
	Precuneo	*	0.1/0.0	3.1 (-26, -64, 36)	-
	Giro Temporal Superior	42	0.0/0.1	-	3.1 (65, -21, 12)
Giro Angular	*	0.0/0.1	-	3.0 (38, -72, 31)	
Regiones cerebrales con modulación negativa dentro del IC10 (FMt)					
IC10= "FrontoCentral-Temporal-Parietal"	Lóbulo Parietal Inferior	40	0.4/0.0	5.6 (-40, -33, 31)	-
	Giro Postcentral	3, 5	0.3/0.0	5.4 (-22, -27, 51)	-
	Giro Precentral	4	0.1/0.0	4.7 (-26, -27, 51)	-
	Giro Frontal Inferior	*	0.0/0.1	-	4.6 (48, 20, 19)
	Giro Lingual	*	0.2/0.1	3.9 (-10, -64, -2)	3.4 (14, -70, 5)
	Sub-Giral	*	0.2/0.1	3.9 (-18, -29, 51)	3.2 (38, -60, 5)
	Giro Temporal Medio	*	0.2/0.1	3.8 (-63, -31, 2)	3.6 (57, -61, 16)
	Culmen	*	0.1/0.0	3.8 (-8, -64, -5)	-
	*	*	0.0/0.1	-	3.7 (2, -75, 6)
	Giro occipital Medio	19	0.1/0.1	3.5 (-51, -68, 7)	3.6 (40, -64, 3)
	Cuneo	*	0.0/0.1	-	3.4 (8, -77, 8)
	Giro Frontal Medio	10	0.0/0.1	-	3.4 (4, 55, 10)
	Giro Temporal Superior	22	0.1/0.0	3.3 (-57, -48, 10)	-
	Cíngulo Anterior	32	0.0/0.1	-	3.3 (10, 34, 15)
	Precuneo	31	0.1/0.0	3.2 (-4, -67, 20)	-
	Giro Supra Marginal	*	0.1/0.0	3.2 (-51, -43, 35)	-
Notas: IC= Componente, BA= Área de Brodmann, lzq/lzquierdo= lado izquierdo del hemisferio, Der/Derecho=lado derecho del hemisferio, n=10.					

La serie de tiempo y el mapa de activación se muestra en las siguientes figuras (mapa de activación en valores de T y con un umbral de $p < 0.005$).

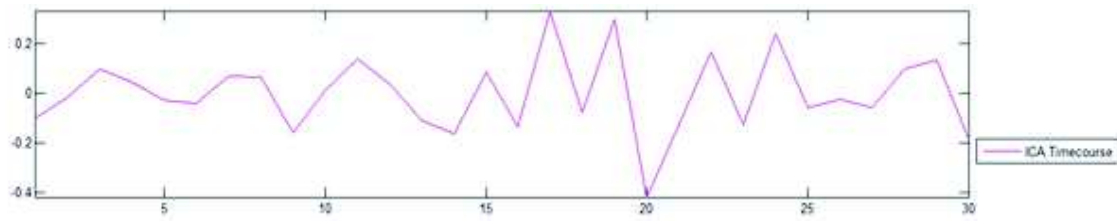


Fig. 75. Modulación del IC10.

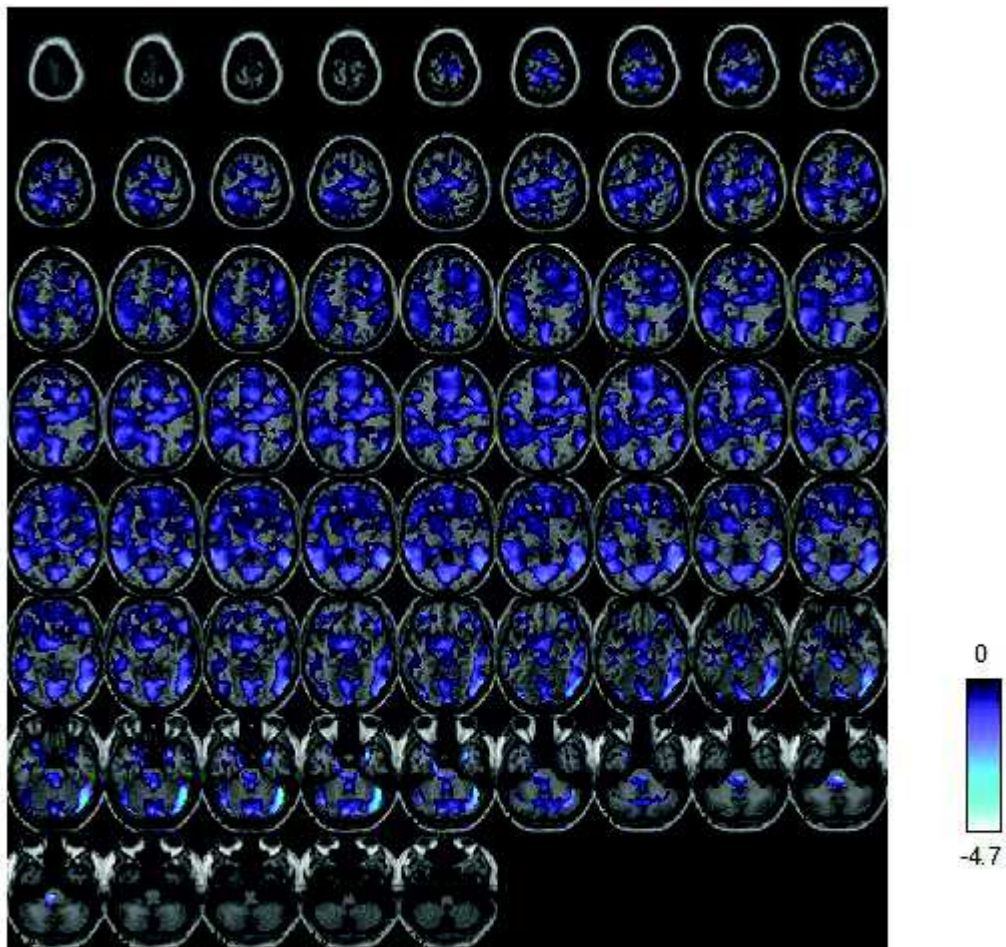


Fig. 76. Mapa T de activación del IC10 (negativa), $p < 0.005$, $n = 10$.

Para el IC16 las diferencias significativas se encontraron entre los regresores Neutral y Scenes ($p=0.005$) (ver fig. 78). Todas las ANOVAs y las gráficas fueron realizadas con un intervalo de confianza del 95% ($p < 0.05$).

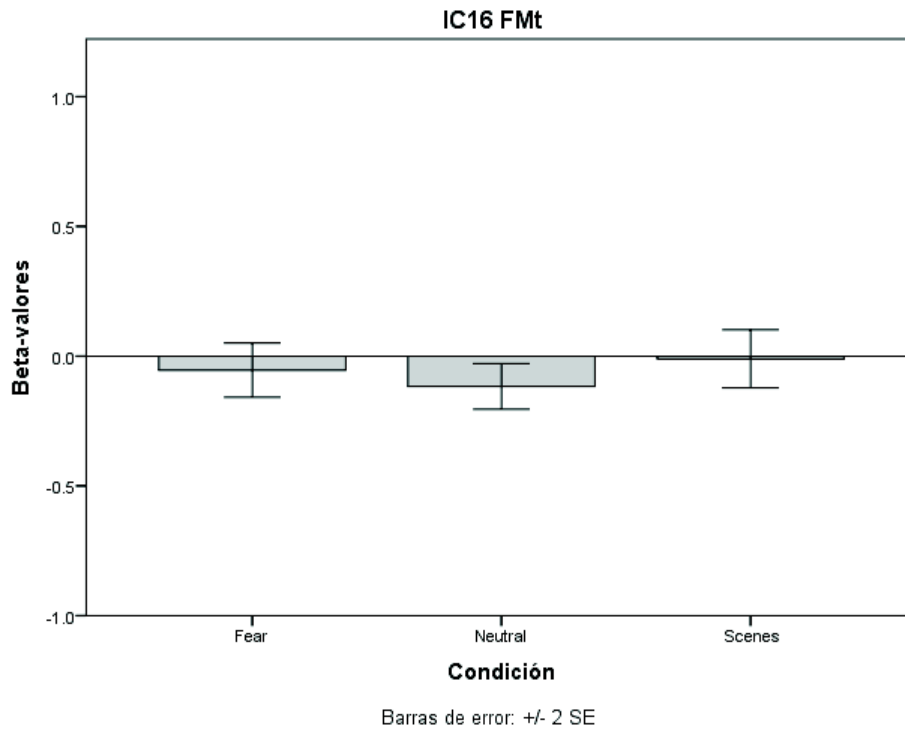


Fig. 77. Resultados de la ANOVA del IC16, $n=10$.

Para el componente IC16 la función Write Talairach Table nos permitió observar el conjunto de estructuras con una fuerte modulación negativa y debido su localización denominamos al IC16 como: "Frontal-Temporal". La integración funcional de las estructuras que conforman esta red sugiere que se encuentra asociada principalmente con funciones donde se ve involucrado el procesamiento de emociones y de auto-reflexiones en la toma de decisiones, discriminación Igual/Diferente, atención basada en los detalles, atención a los rasgos básicos, respuesta a la atención/emoción en el procesamiento visual, el aprendizaje secuencial y el procesamiento visual básico [173]. A continuación se muestra la tabla correspondiente a las activaciones dentro del IC16.

Tabla XXIV.- Regiones cerebrales con modulación positiva dentro del IC16 (FMT).					
IC	Área	BA	Volumen (cc) lzq/Der	Random effects: max t value (x, y, z) izquierdo	Random effects: max t value (x, y, z), Derecho
IC16= "Temporal superior-Central-Insular"	Ínsula	13, 40	1.6/3.1	6.2 (-51, -21, 14)	11.4 (48, -19, 14)
	Giro Temporal Transverso	41, 42	1.0/0.7	5.1 (-50, -23, 10)	10.8 (51, -19, 12)
	Giro Temporal Superior	13, 22, 38, 41, 42	5.3/4.7	10.7 (-53, -4, 4)	6.9 (59, -7, 6)
	Giro Precentral	6, 43, 44	0.3/1.5	4.5 (-53, -2, 7)	10.7 (55, -7, 8)
	Extra-Nuclear	*	0.6/0.8	6.6 (-38, -12, 1)	5.7 (34, -13, 4)
	Giro Postcentral	2, 5, 40, 43	0.9/1.0	6.2 (-55, -19, 16)	5.3 (24, -38, 61)
	Clastrum	*	0.2/0.4	5.4 (-32, -9, 12)	5.8 (36, -2, 4)
	Giro del Cíngulo	24, 32	0.2/0.6	5.1 (-10, -6, 44)	5.3 (6, 0, 44)
	*	*	0.1/0.1	3.1 (-51, 10, 0)	5.0 (50, 2, 5)
	Sub-Giral	40	0.2/0.3	3.7 (-48, -20, 18)	4.9 (24, -38, 57)
	Núcleo Lentiforme	*	0.0/0.1	-	4.5 (32, -18, -1)
	Lóbulo Parietal inferior	40	0.1/0.1	3.8 (-50, -30, 22)	3.1 (57, -34, 22)
	Giro Medial Frontal	6	0.0/0.1	-	3.4 (4, -3, 50)
	Giro Temporal medio	21, 22	0.0/0.1	-	3.4 (55, -2, -7)
	Precuneo	*	0.1/0.1	3.3 (-6, -69, 26)	3.0 (4, -65, 29)
	Giro Frontal Medio	*	0.0/0.1	-	3.2 (55, 2, 40)
	Giro Parahipocampal	*	0.0/0.1	-	3.2 (28, -18, -16)
	Giro Angular	*	0.0/0.1	-	3.1 (48, -61, 31)
Cíngulo Posterior	*	0.0/0.1	-	3.0 (18, -52, 10)	
Regiones cerebrales con modulación negativa dentro del IC16 (FMT)					
IC16= "Frontal-Temporal"	Giro Superior Frontal	6, 8	0.4/0.1	4.7 (-4, 37, 48)	4.4 (16, 17, 60)
	Giro Occipital Medio	*	0.1/0.0	4.0 (-38, -74, -8)	-
	Giro Occipital Inferior	*	0.1/0.0	3.6 (-36, -72, -5)	-
	Sub-Giral	*	0.3/0.0	3.6 (-28, -39, 33)	-
	*	*	0.0/0.0	-	-
	Lóbulo Parietal inferior	40	0.1/0.0	3.3 (-38, -42, 44)	-
Notas: IC= Componente, BA= Área de Brodmann, lzq/Izquierdo= lado izquierdo del hemisferio, Der/Derecho=lado derecho del hemisferio, n=10.					

La serie de tiempo y el mapa de activación se muestra en las siguientes figuras (mapa de activación en valores de T y con un umbral de $p < 0.005$).

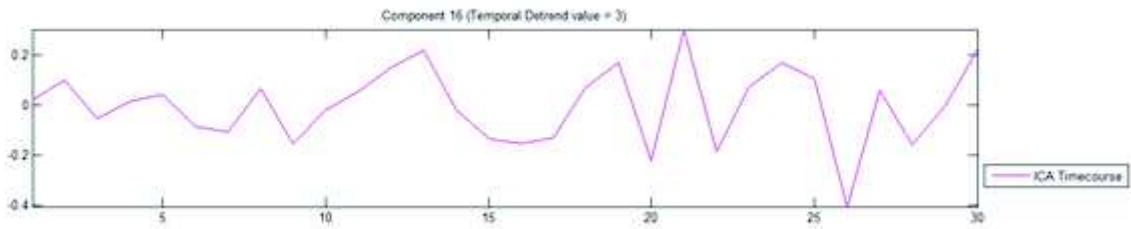


Fig. 78. Modulación del IC16.

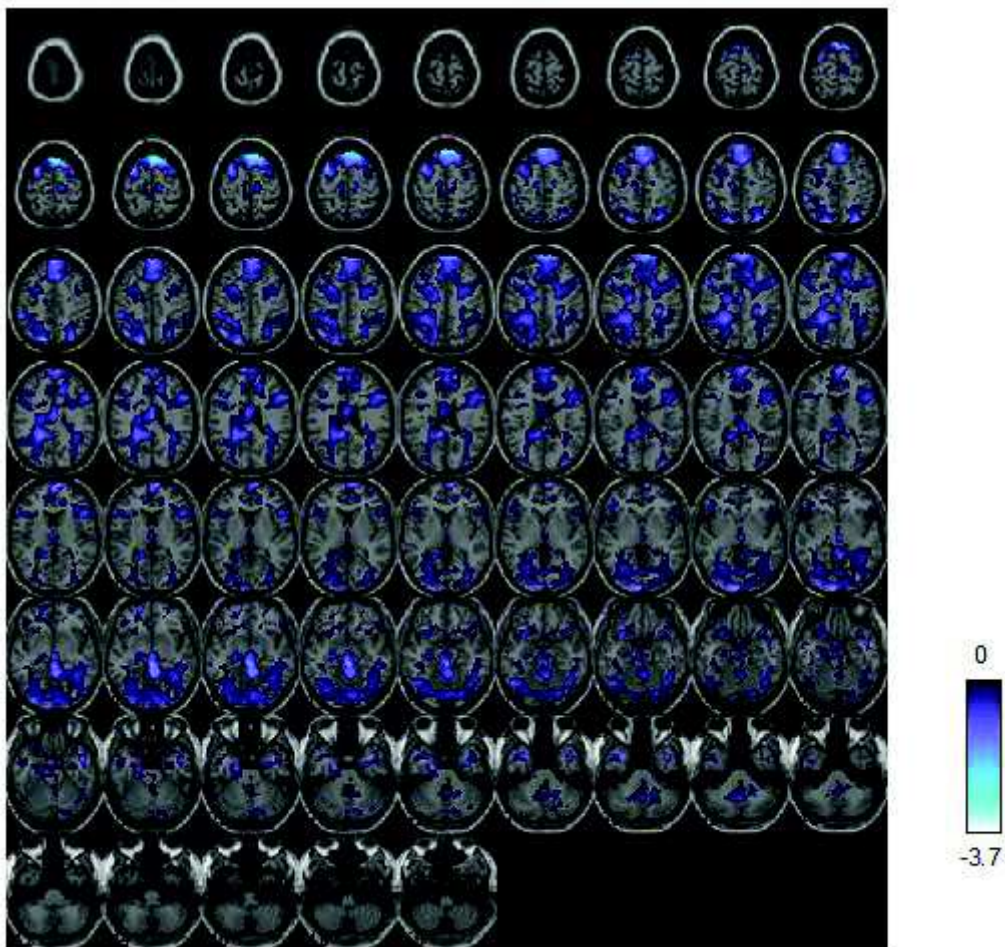


Fig. 79. Mapa T de activación del IC16 (negativa), $p < 0.005$, $n = 10$.

6.3.4 DCM

Para mostrar la inferencia grupal se realizó una prueba de t con un intervalo de confianza del 95% ($p < 0.05$) sobre el valor de los parámetros de las matrices A, B, y C de cada modelo de DCM a través de todos los sujetos. En las siguientes tres tablas se muestra el valor de los parámetros que representan la fuerza de las conexiones endógenas, de las modulaciones producidas por la carga emocional (fear) sobre las conexiones intrínsecas del modelo y la influencia de las perturbaciones externas sobre la corteza visual y la amígdala en el modelo de DCM del paradigma FMt. Solo se muestra en rojo las conexiones que fueron estadísticamente significativas.

Tabla XXV. Valores de los parámetros que representan las conexiones endógenas del modelo (matriz A), n=10.			
Regiones del modelo	Valor del estadístico t (t-value)	Grados de libertad (gl)	Significancia (p-value)
(1,1) VC	-.023	6	.982
(1,2) VC→GF	.736	6	.490
(2,2) GF	-1.235	6	.263
(3,2) AMI→GF	2.841	6	.030
(4,2) OFC→GF	.891	6	.407
(2,3) GF→AMI	-1.570	6	.167
(3,3) AMI	-1.281	6	.247
(4,3) OFC→AMI	.987	6	.362
(2,4) GF→OFC	-.482	6	.647
(3,4) AMI→OFC	5.802	6	.001
(4,4) OFC	-2.031	6	.089

Tabla XXVI. Valores de los parámetros que representan las modulaciones sobre las conexiones endógenas del modelo (matriz B), n=10.			
Regiones del modelo	Valor del estadístico t (t-value)	Grados de libertad (gl)	Significancia (p-value)
(3,2) AMI→GF	1.347	6	.227
(4,2) OFC→GF	-.495	6	.638
(2,3) GF→AMI	.409	6	.697
(4,3) OFC→AMI	-.762	6	.475
(2,4) GF→OFC	.579	6	.583
(3,4) AMI→OFC	.178	6	.864

Tabla XXVII. Valores de los parámetros que representan las conexiones exógenas (perturbaciones externas) sobre la corteza visual en el modelo (matriz C), n=10.			
Regiones del modelo	Valor del estadístico t (t-value)	Grados de libertad (gl)	Significancia (p-value)
Entrada exógena (fear) →VC	.113	6	.914
Entrada exógena (Neutral) →VC	.147	6	.888
Entrada exógena (fear) →AMI	2.071	6	.084
Entrada exógena (Neutral) →AMI	5.538	6	.001

En la siguiente figura se representa el modelo de DCM del paradigma FMt, en el cual, se pueden apreciar las conexiones y modulaciones que fueron significativas. Respecto a las perturbaciones externas, solo se encontró significativo a los estímulos de emociones neutrales sobre la amígdala. De las conexiones endógenas se encontró solo la conexión AMI→GF y AMI→OFC. Ninguna modulación se encontró significativo, este último detalle se ve con más detalle en la discusión.

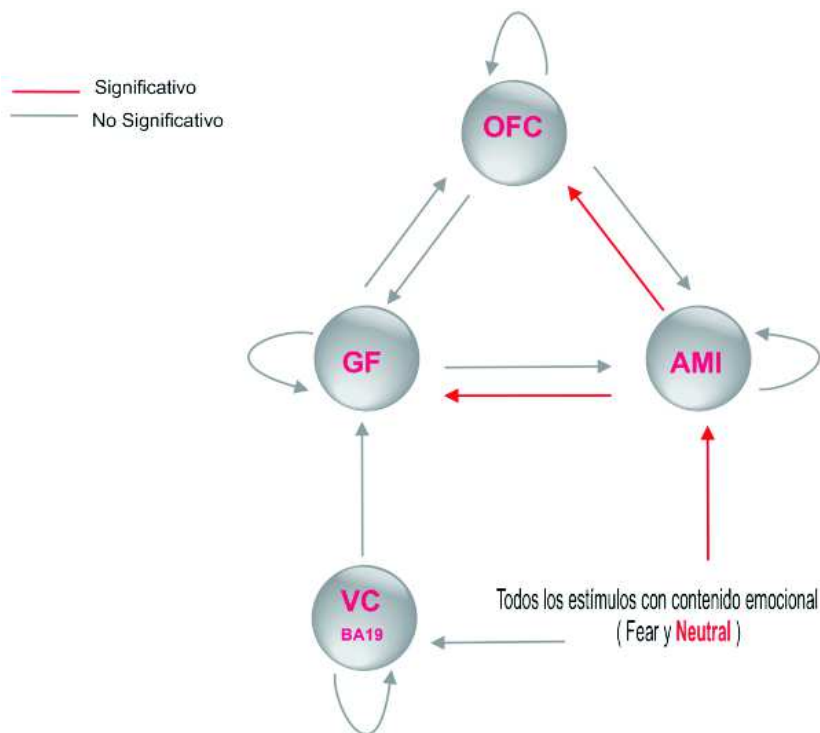


Fig. 80. Representación final del modelo de DCM del paradigma FMt, n=10.

6.3.5 Discusión (FMt)

Entre las principales regiones que registraron una actividad significativa en la inferencia grupal en el contraste de los efectos principales encontramos activación significativa en la amígdala, el giro fusiforme y la corteza orbitofrontal, mientras que en el contraste principal (Allfaces>scenes) encontramos las tres regiones anteriores además de actividad en la corteza parietal inferior. Para ambos contrastes los resultados son consistentes complementando lo encontrado en el meta-análisis de [180]. En el caso de las áreas activadas en el lóbulo frontal (BA10, BA11 y BA47) que tienen función en el proceso de la memoria también funcionan en el procesamiento de estímulos emocionales y en la toma de decisiones [173]. Las demás estructuras encontradas están estrechamente relacionadas con la percepción, procesamiento y reconocimiento tanto de entradas emocionales aversivas como neutras [173], [180].

De la conectividad funcional, dentro de las condiciones experimentales del paradigma FMt, se encontraron 2 componentes independientes que representan la red neuronal, el IC10 y el IC16, generalmente esto sucede cuando se presenta más de una fluctuación en las series de tiempo en la misma dirección pero a diferente tiempo, indicando que más de una perturbación proveniente de la tarea experimental modula al componente en el mismo sentido, y si no están correlacionados entre ellos, los representa por separado. En este caso ambos componentes presentaron modulación negativa con respecto a los tres regresores de la tarea experimental en donde los estímulos visuales con contenido emocional y de escenas neutras provocan dinámica en las regiones frontales, centrales, temporales y parietales, coincidiendo con las regiones propuestas en la sección 2.2.3. No encontramos trabajos de otros autores que apoyen nuestros resultados.

Respecto a la conectividad efectiva, solo obtuvimos significancias para las perturbaciones externas con contenido emocional neutral, sobre las conexiones intrínsecas $AMI \rightarrow GF$ y $AMI \rightarrow OFC$, sin influencias moduladoras sobre nuestro sistema. A pesar de que el modelo está orientado al reconocimiento de la identidad de rostros, el que incluya la interacción de regiones como la amígdala o la corteza orbitofrontal nos hace pensar que esta capacidad está modulada por la emoción y que la modulación de los parámetros depende del tipo de emoción que se procese. Por lo anterior, nuestro modelo apoya la hipótesis de que la modulación del giro fusiforme por la amígdala ($AMI \rightarrow GF$) es específico de estímulos con contenido emocional [181], activando consecuentemente regiones de la corteza frontal inferior [182], este último caso se presentó por medio de conexión $AMI \rightarrow OFC$, pero debido a que no se incluyeron otras vías alternativas para la modulación de la región OFC, no podemos afirmar que la modulación entre estas dos regiones es la que mejor explica la información observada.

Debido al principio de integración funcional, dentro de este paradigma, sería conveniente estudiar a futuro otras valencias emocionales tales como sorpresa, alegría, tristeza, enojo, etc., para poder determinar de manera más concreta la presencia y activación de cada región en cada emoción y poder esclarecer un poco más en el por qué una región presenta activación en más de una valencia emocional y en este caso en específico analizar cuál es su función.

7. CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio permiten observar las dinámicas y activaciones de las regiones cerebrales que se ven involucradas en los procesos cognitivos de la memoria de trabajo, la anticipación a la recompensa y el reconocimiento facial de emociones bajo modelos matemáticos restringidos (fMRI y DCM), así como, dirigidos por la misma información (ICA).

El haber coincidido con los hallazgos de otros autores en la conectividad efectiva de nuestros tres modelos nos brinda la confianza de seguir estudiando con más detalle las redes propuestas en este trabajo. El encontrar conexiones intrínsecas que no fueron estadísticamente significativas (inhibición entre esas regiones), por un lado, no significa que nuestros modelos no hayan sido válidos, por el contrario, nos sugiere que la desactivación en las regiones que constituyen el modelo son de alguna manera un efecto que forma parte fundamental en el incremento de la señal (producida por las perturbaciones externas) y que llevan a la activación de/ hacia otra región.

Es importante destacar que de los hallazgos más importantes de este trabajo se encuentran las redes neuronales encontradas en las tareas experimentales MIDt y FMT bajo la técnica de ICA. Como se mencionó al principio de la discusión, no hay muchos trabajos que se enfoquen en sujetos sanos para estas tareas experimentales utilizando el FastICA, por lo que, consideramos estas redes cerebrales (componentes independientes) como aportaciones de muy alto valor de este trabajo, en donde, esperamos que estos hallazgos sirvan de complemento para ampliar un poco más el conocimiento de las regiones cerebrales subyacentes que se encuentran moduladas directamente por la anticipación de la recompensa y con el reconocimiento de los estímulos con contenido emocional.

Sin embargo, existen algunas limitaciones, los resultados del segundo nivel no pasaron la corrección FWE, aunque dentro de lo anterior no se hayan encontrado clústers significativos no es significa que no se haya presentado ningún efecto y pero puede deberse a que tenemos un número pequeño de sujetos en la muestra haciendo que nuestro análisis sea poco sensible en la parte estadística. En el análisis de DCM se tuvieron que descartar tres sujetos en cada paradigma, dejando solo una muestra de 7 individuos sanos para efectuar el análisis en cada tarea experimental, lo anterior, puede llegar a ser un factor muy importante del porque en los resultados de DCM no encontramos suficiente influencia entre los parámetros que modelan al sistema. Otra razón podría deberse a la adquisición de fMRI, para el DCM es preferente utilizar un tiempo de adquisición (TA) \leq 2s con su apropiado espacio entre rebanadas para los tres paradigmas, declarar la rebanada de referencia como la de en medio (en orden de tiempo de adquisición) y establecer un orden de adquisición continuo [104], [185], lo anterior, no se cumplió por completo debido a que se estableció la rebanada de referencia como la primera y un orden de adquisición intercalado, esto, puede causar que cualquier interpolación a través de las vecindades de las rebanadas (p. ej. durante el realineado o la normalización espacial) o la extracción de las series de tiempo representativas de los vóxel a través de más de una rebanada, lleven a la mezcla de las series de tiempo que fueron adquiridas a diferentes tiempos [104]. Aunado a lo anterior, creemos firmemente que el número de la muestra es muy pequeño como para obtener valores más significativos entre los parámetros de los modelos, y por tanto, no permite que nuestros resultados tengan la potencia estadística suficiente.

Otra limitante es que una de las principales ventajas que el DCM presenta es la comparación entre los distintos modelos hipotetizados para el estudio y nosotros solo utilizamos un solo modelo como válido para toda la muestra sin explorar las otras posibles opciones que otros posibles modelos nos pudiesen brindar, además, nuestros modelos no están basados en regiones de un solo hemisferio lo cual puede generar algunas controversias con respecto a funciones que se han declarado como específicas para algunas regiones.

De manera general, recordamos que nuestra muestra es clínicamente sana, sin algún tipo de desorden o condición psicológica que haga que las estructuras dentro de cada circuito neuronal respondan con alteración o déficit, por tanto, no podemos asociar de manera específica algún tipo de conducta clínica con estas activaciones.

Por otro lado, el haber aplicado distintas técnicas de conectividad nos dio la oportunidad de observar las dinámicas de la actividad cerebral bajo estos tres procesos cognitivos, modelando tanto la influencia que se produce entre regiones cerebrales, como la actividad de las regiones que forman parte del proceso de la información y que están indudablemente presentes en modelos no restringidos. Lo anterior nos brinda un panorama de lo que ocurre en una muestra clínicamente sana y que sirve de base para poder comparar las actividades cerebrales con distintos tipos de poblaciones clínicas.

8. RECOMENDACIONES DE TRABAJO A FUTURO

El trabajo a futuro incluye mejoras en la adquisición de fMRI, en la cantidad de sujetos de estudio, las tareas experimentales y uso de otros algoritmos de ICA. Con lo que a continuación se recomienda, esperamos que los resultados de nuestro estudio sean mucho más viables y reproducibles para otros investigadores.

De la adquisición de fMRI, en la etapa del ajuste en tiempo de las rebanadas, corregir el orden de la rebanada de referencia, utilizando la de en medio [104] y no la primera como lo hicimos en este estudio.

De los sujetos, volver a adquirir la muestra en orden ascendente y no intercalado [104], tratando de aumentarla a una $n=30$ como mínimo para tener una potencia estadística más grande y quedarnos con un número más grande de sujetos en caso de tener que descartar.

Para el paradigma N-Back, incluir más cargas de memoria, como 3-Back, y ver como se modulación de su actividad tanto con ICA como con DCM.

Para el paradigma MIDt, hacer más corto el tiempo del target para generar una mayor anticipación por parte del sujeto. Cambiar el tipo de estímulos monetarios y utilizar unos más simples en los que el sujeto no requiera de procesar animales u objetos complejos. Ofrecer un estímulo monetario, mostrárselo al sujeto antes de la sesión e incluir una retroalimentación del dinero “ganado o perdido” según sus desempeño dentro de la tarea. Lo anterior, podría ayudarnos con la conducta del sujeto al encontrarse más motivado para ganar y evitar perder el estímulo económico [183], [184].

Para el paradigma FMT, evaluar el contenido emocional del paradigma y comparar la activación, modulación y comportamiento de las regiones con lo encontrado en el modelo orientado para la identificación de rostros.

Del ICA, utilizar otro criterio en la separación de fuentes observadas como la Kurtosis y ver si se tienen mejores resultados en la clasificación de los componentes. Así mismo, alentamos el uso del algoritmo Infomax ya que este último tiene mayor afinidad con señales súper y sub gaussianas, lo que podría evitarnos el tener que modificar el paradigma de memoria de trabajo.

Proponer un nuevo modelo de DCM complementando el ya propuesto con lo encontrado en el ICA, con el objetivo de encontrar una correlación entre las estructuras cerebrales resultantes de ambas técnicas y que se encuentran indudablemente presentes en cada proceso cognitivo, y con esto, tratar de caracterizar las redes neuronales de cada proceso cognitivo.

9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Isidoro Gil Leiva- Manual de Indización Teoría y práctica, Capítulo 1, EL PROCESO COGNITIVO Y LA INDIZACIÓN, Ediciones Trea, S. L, ISBN: 978-84-9704-367-0.
- [2] Cognición- Proceso cognitivo, <http://definicion.de/procesoscognitivos/#ixzz3VH6bo6f9>>.
- [3] Alex R. Carter, Gordon L. Shulman, Maurizio Corbetta- Why use a connectivity-based approach to study stroke and recovery of function?, *NeuroImage*, Volume 62, Issue 4, 1 October 2012, Pages 2271–2280
- [4] Jorge L. Armony, David Trejo-Martínez & Dailett Hernández –Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas, *Revista Neuropsicología Latinoamericana*, Vol 4, No. 2, 2012, pp.36-50, ISSN 2075-9479
- [5] M. Ríos-Lago-Neuropsicología y resonancia magnética funcional: conceptos generales, *Radiología*. 2008;50:351-65.
- [6] Scott a huettel, Allen W. Song, Gregory MCarthy-, “An introduction to MR”, *Functional Magnetic Resonance Imaging*, Sinauer Associates, Inc. 2004, pp.11, pp.16-17, ISBN 0-87893-288-7.
- [7] Allan Franklin, Slobodan Perovic- Appendix 5: Right Experiment, Wrong Theory: The Stern-Gerlach Experiment, *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*, ISSN 1095-5054, <<http://plato.stanford.edu/entries/physics-experiment/app5.html>>
- [8] Rolf Pohmann, “Physical Bascis of NMR”, *In vivo RMN. Methods and Protocols*, Springer 2011, pp.3-4 ISBN 978-1-61779-218-2 , DOI 10.1007/978-1-61779-219-9
- [9] J. Hirsch, “Brain Mapping for Neurosurgery and Cognitive Neuroscience”, *Functional MRI. Basic principles and aplications*, Springer 2006, pp. 142, ISBN 13: 978-0387-23046-7
- [10] Sergio D. Ifrán, Nancy E. Fernández, Silvia Márquez- Composición química de los seres vivos, *Genomasur*, Universidad de Buenos aires, < <http://genomasur.com/lecturas/Guia02-1.htm>>
- [11] Weishaupt D., Köchli V.D., Marincek B. – “Spin and the Nuclear Magnetic Resonance Phenomenon “, *How Does MRI Work? An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging*, [Fig. 2], 2nd Ed, Springer 2008, pp. 1-3 , ISBN 978-3-540-30067-0, DOI 10.1007 / 978-3-540-37845-7.
- [12] Scott Huettel, Allen W. Song, Gregory MCarthy-, “Basic principles of an MR signal generation”, *Functional Magnetic Resonance Imaging*, Sinauer Associates, Inc. 2004, pp.49-54 pp.71-73, ISBN 0-87893-288-7.
- [13] Catherine Westbrook & Carolyn Kaut, “Basic principles”, *MRI in practice*, 2nd Ed, Blackwell Publishing 1998, pp.1-8, ISBN 0-634-04205-2
- [14] Anónimo. (2014, Octubre), About Nuclear magnetic resonance, Stack Exchange ©, [en línea], disponible en: <http://physics.stackexchange.com/questions/138253/about-nuclear-magnetic-resonance>

- [15] Nave. R- Nuclear spin relaxation, [en línea], disponible en: <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/nuclear/spinrel.html>
- [16] Hoa, D. (2015), Excitation, IMAIOS SAS ©, [en línea], disponible en: <https://www.imaios.com/es/e-Cursos/e-MRI/NMR/Excitation>
- [17] Elster A.D. (2014), Bloch equations, ELSTER LLC, [en línea], disponible en: <http://mri-q.com/bloch-equations.html>
- [18] Ridgway J.P. – Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part 1, [Figure 3. T1 relaxation process], *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2010, 12:71, doi:10.1186/1532-429X-12-71
- [19] University College London (2014), Relaxation, NMR lectures notes, [en línea], disponible en: https://www.ucl.ac.uk/nmr/NMR_lecture_notes/L5_3SH_web_shortened.pdf
- [20] Lee V.S., "RF Excitation and signal generation", *Cardiovascular MRI: Physical Principles to Practical Protocols*, [Figure 12.13. Exponential T2 Decay & Figure 12.14. Exponential T1 recovery], Lippincott Williams & Wilkins 2006, pp.36-38, ISBN 0-7817-7996-0
- [21] Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B et al.- Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications, *Radiographics*. 2009 Sep; 29(5): 1433–1449, doi: 10.1148/rg.295095034
- [22] Ridgway J.P. – Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part 1, [Figure 2. Net Magnetisation, rf pulses and flip angle], *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2010, 12:71, doi:10.1186/1532-429X-12-71
- [23] Krishna P. Miyapuram, Introduction to fMRI: experimental design and data analysis, University of Cambridge, 2008, [en línea], disponible en: http://cogprints.org/6193/1/fMRI_intro.pdf
- [24] Seiji Ogawa and Yul-Wan Sung (2007), Functional magnetic resonance imaging, *Scholarpedia*, 2(10):3105, doi:10.4249/scholarpedia.3105
- [25] Scott a huettel, Allen W. Song, Gregory MCarthy-, "From Neuronal to Hemodynamic Activity", *Functional Magnetic Resonance Imaging*, Sinauer Associates, Inc. 2004, pp.127-128, ISBN 0-87893-288-7.
- [26] Scott a huettel, Allen W. Song, Gregory MCarthy- "BOLD fMRI", *Functional Magnetic Resonance Imaging*, Sinauer Associates, Inc. 2004, pp.159-166, ISBN 0-87893-288-7.
- [27] Arthurs O.J. and Boniface S.- How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal?, [The hemodynamic response and the BOLD fMRI signal], *Trends in Neurosciences*, Vol.25, No.1, pp. 27-31, January 2002
- [28] Stephan K.E.- The physiology of the BOLD signal, 2008, [The BOLD contrast] [en línea], disponible en: <http://www.socialbehavior.uzh.ch/teaching/methodsautumn08/BOLD.pdf>
- [29] Poldrack R.A., Mumford J.A., Nichols T.E., "The BOLD Signal", *Handbook of Functional MRI Data Analysis*, Cambridge University Press 2011, pp. 70-72, ISBN 978-0-521-51766-9

- [30] Hegger D. and Ress D.- What does fmri tell us about neuronal activity?, Macmillan Magazines Ltd, Nature Reviews, February 2002, Volume 3, pp. 142-155, DOI: 10.1038/nrn730
- [31] Ramsey N. F.- fMRI Paradigm Design, [en 142ecog], disponible en: http://afni.nimh.nih.gov/sscc/staff/rwcox/ISMRM_2006/Syllabus%202006%20%203340/files/J_03.pdf
- [32] J. Hirsch, "Experimental Design and data Analysis for fMRI", *Functional MRI. Basic principles and applications*, Springer 2006, pp. 59-62, ISBN 13: 978-0387-23046-7
- [33] Donaldson D. I. and Buckner R. L.- "Effective Paradigm Design", *Functional MRI an Introduction to Methods*, Oxford University Press 2001, pp. 178- 180, ISBN 0 19 263071 7
- [34] Jezzard P. and Toosy A.- "Experimental Design", *MR Imaging in White Matter Diseases of the Brain and Spinal Cord*, New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005, pp. 103-105, ISBN 3-540-40230-6
- [35] Lazar N.- "Design of fMRI Experiments", *The Statistical Analysis of Functional MRI Data*, Springer Science + Business Media, LLC 2008, pp. 17-35, ISBN: 978-0-387-78190-7, DOI: 10.1007/978-0-387-78191-4 2
- [36] Petersen, S.E., Dubis, J.W., The mixed block/event-related design, *NeuroImage* (2011), doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.084
- [37] Lindquist M. A.- The Statistical Analysis of fMRI Data, *Statistical Science* 2008, Vol. 23, No. 4, 439-464, DOI: 10.1214/09-STS282
- [38] Aguirre G. K.- "Experimental Design and Data Analysis for fMRI", *Functional MRI. Basic principles and applications*, Springer 2006, pp. 62-64, ISBN 13: 978-0387-23046-7
- [39] Poldrack R.A., Mumford J.A., Nichols T.E., "Convolution", *Handobook of Functional MRI Data Analysis*, Cambridge University Press 2011, pp. 72-76, ISBN 978-0-521-51766-9
- [40] Lindquist M. A.- The Statistical Analysis de fMRI Data, [Fig. 8], *Statistical Science* 2008, Vol. 23, No. 4, pp.439-464, DOI: 10.1214/09-STS282
- [41] Henson R., Friston K.- Convolution Models for fMRI, Chapter: Ch14-P372560, Elsevier UK, 31-7-2006, pp. 178-192
- [42] Delgado J. A. et al.- Introducción práctica a la resonancia magnética funcional cerebral (RMF), *Rev Colomb Radiol.* 2008; 19(1):2300-9, pp. 2300-2309
- [43] Dustinstanbury.- fMRI in Neuroscience: Estimating Voxel Selectivity & the General Linear Model (GLM), (Noviembre 2012) [en línea], disponible en: <https://theclevermachine.wordpress.com/2012/11/26/fmri-in-neuroscience-estimating-selectivity-the-general-linear-model-glm/>
- [44] Pernet C. R.- Misconceptions in the use of the General Linear Model applied to functional MRI: a tutorial for junior neuro-imagers, *Front. Neurosci.*, 21 January 2014, <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2014.00001>

- [45] Kiebel S. and Holmes Andrew.- The General Linear Model and Statistical Parametric Mapping SPM short course, Mayo 2002, [en línea], disponible en: <http://people.hss.caltech.edu/~pbs/expfinance/Readings/GLMExplained.pdf>
- [46] Brett M., Henson R.- fMRI Basics: Single subject analysis using the general linear model, [en línea], disponible en: http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/Introduction_to_fmri_2010?action=AttachFile&do=get&target=Intro_fmri_2010_02_GLM.pdf
- [47] Garrido L., Schölvinck M.- General Linear Model, [en línea], disponible en: <http://www.slideserve.com/yale/general-linear-model>
- [48] James Schombert.- Regression and correlation analysis, Department of Physics, University of Oregon, [en línea], disponible en: <http://abyss.uoregon.edu/~js/glossary/correlation.html>
- [49] McGonigle et al.- Variability in fMRI: An Examination of Intersession Differences, Academic Press, *NeuroImage* 11, 708–734 (2000), doi:10.1006/nimg.2000.0562
- [50] mindhive.- Random and Fixed Effects FAQ, McGovern Institute for brain research at MIT, [en línea], disponible en: <http://mindhive.mit.edu/book/export/html/92>
- [51] Borenstein M et al.- “meta-analysis fixed effects vs random effects”, Introduction to Meta-Analysis, John Wiley & Sons 2009, Ltd. ISBN: 978-0-470-05724-7
- [52] Friston K, Holmes A. P., and Worsley K.J.- How many subjects constitute a study, Academic Press 1999, *NeuroImage* 10, 1–5 (1999)
- [53] Poldrack R.A., Mumford J.A., Nichols T.E., “Basics of statistical inference”, *Handbook of Functional MRI Data Analysis*, Cambridge University Press 2011, pp. 110-112, ISBN 978-0-521-51766-9
- [54] Martínez-Ramón M.- Aplicaciones del aprendizaje máquina en neuroimagen, Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones, Universidad Carlos III de Madrid, [en línea], disponible en: <http://www.tsc.uc3m.es/~miguel/MLG/adjuntos/MLG2012-Manel.pdf>
- [55] Miller M. B. et al.- Extensive Individual Differences in Brain Activations Associated with Episodic Retrieval are Reliable Over Time, Massachusetts Institute of Technology 2002, *Journal of Cognitive Neuroscience* 14:8, pp. 1200–1214
- [56] Alexa Morcom.- Group Analysis, Edinburgh SPM course, 2013, [en línea], disponible en: http://www.sbirc.ed.ac.uk/cyril/SPM-course/Talks/2013/2-RFX_%20AM.pdf
- [57] Nee D. E.- 2nd level (group) General Linear Model, Helen Wills Neuroscience Institute, University of California, Berkeley, [en línea], disponible en: http://sitemaker.umich.edu/fmri.training.course/files/lecture6-secondlevelglm2015_-nee.pdf
- [58] Sporns O. – Brain connectivity, Olaf Sporns (2007), *Scholarpedia*, 2(10):4695, doi:10.4249/scholarpedia.4695

- [59] De la Iglesia-Vaya M. et al.- Técnicas de análisis de posproceso en resonancia magnética para el estudio de la conectividad cerebral, *Radiología*. 2011;53(3):236–245, doi:10.1016/j.rx.2010.11.007
- [60] Rosaly Moran.- Introduction to connectivity, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, University College London, Junio 2012, [En línea], disponible en: <http://slideplayer.com/slide/5802635/>
- [61] Wikipedia contributors.- Nervous system network models, Wikipedia, The Free Encyclopedia, June 2014, [en línea], disponible en: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Nervous_system_network_models&oldid=611125397
- [62] Campanella M. et al.- An algorithm to estimate anatomical connectivity between brain regions using diffusion MRI, *Volume 31, Issue 3, April 2013, Pages 353–358*, doi:10.1016/j.mri.2012.10.001
- [63] Huisman T. A. G. M.- Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy, *Cancer Imaging (2010)*, vol 10, S163-S171, DOI: 10.1102/1470-7330.2010.9023
- [64] Van den Heuvel M. P. y Hulshoff Pol H. E.- Exploración de la red cerebral: una revisión de la conectividad funcional en la RMf en estado de reposo, *Psiquiatr. Biol.* 2011;18(1):28–41, doi:10.1016/j.psiq.2011.05.001
- [65] Vilattaa M. E. y Moreno Frías S. M.- “Conectoma”: Una nueva visión del cerebro y los trastornos psiquiátricos, *Ciencia Cognitiva* 2015, 9:1, 1-4.
- [66] Damoiseaux J. S. and Greicius M. D.-Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity, *Brain Structure and Function*, October 2009, Volume 213, Issue 6, pp 525-533, 10.1007/s00429-009-0208-6
- [67] The University of Melbourne.- Deciphering Epilepsy, [Fig. selected-tracts], Copyright © The University of Melbourne 1994-2011, [en línea], disponible en: <http://web.unimelb.edu.au/releases/v1.0/layouts/article/>
- [68] Poldrack R.A., Mumford J.A., Nichols T.E., “Functional Connectivity”, *Handbook of Functional MRI Data Analysis*, Cambridge University Press 2011, pp. 131-144, ISBN 978-0-521-51766-9
- [69] Lazar N.- “Functional and Effective Connectivity”, *The Statistical Analysis of Functional MRI Data*, Springer Science + Business Media, LLC 2008, pp. 213-219, ISBN: 978-0-387-78190-7, DOI: 10.1007/978-0-387-78191-4 2
- [70] Li K. et al.- Review of methods for functional brain connectivity detection using fMRI, *Comput Med Imaging Graph.* 2009 March ; 33(2): 131–139. Doi:10.1016/j.compmedimag.2008.10.011.
- [71] Moya Paya J. – Estudio de la conectividad funcional en cerebros de animales de experimentación a partir del análisis de imágenes de resonancia magnética mediante técnicas de clasificación no supervisada, [Tesis Doctoral], Universitat Politècnica de Valencia, Enero 2013, [en línea], disponible en: <http://hdl.handle.net/10251/18238>
- [72] The GIFT Documentation Team (May 2015).- Group ICA/IVA of fMRI Toolbox (GIFT) Manual, [en línea], disponible en: http://mialab.mrn.org/software/gift/docs/v4.0_gica_manual.pdf

- [73] Stone J. V.- Independent component analysis: an introduction, *TRENDS in Cognitive Sciences*, Vol.6, No.2, February 2002, pp. 59-64.
- [74] Ganesh R. Naik.- Introduction: Independent Component Analysis, RMIT University, Melbourne, Australia, [en línea], disponible en: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/39839.pdf>
- [75] Hyvärinen A., De Paula J. and Mahmood N.- “Introduction”, *Independent Component Analysis (ICA) Tutorial*, [en línea], disponible en: <http://www.oursland.net/tutorials/ica/ica-intro.html>
- [76] Langlois D., Chartier S. and Gosselin D.- An Introduction to Independent Component Analysis: InfoMax and FastICA algorithms, *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology*, 2010, Vol. 6(1), p. 31-38.
- [77] Hyvarinen A., Karhunen J. and Oja E. (March 2001)- “Introduction”, *Independent Component Analysis*, JOHN WILEY & SONS INC, pp.1-10
- [78] Shlens j.- A Tutorial on Independent Component Analysis, Google Research Mountain View, CA 94043, April 14, 2014, pp. 1-13.
- [79] Tzyy-Ping Jung et al. – Imaging Brain Dynamics Using Independent Component Analysis, *PROCEEDINGS OF THE IEEE*, VOL. 89, NO. 7, JULY 2001, pp. 1107-1122
- [80] Anónimo.- La covarianza, Departamento de Estadística, Universidad de Salamanca, [en línea], disponible en: <http://biplot.usal.es/problemas/regresion/teoria/covarianza.htm>
- [81] Aapo Hyvärinen and Erkki Oja.- Independent Component Analysis: Algorithms and Applications, *Neural Networks Research Centre, Helsinki University of Technology, Neural Networks*, 13(4-5):411-430, 2000, pp. 1-31.
- [82] Hyvärinen A., De Paula J. and Mahmood N.- “Defining Independence”, *Independent Component Analysis (ICA) Tutorial*, [en línea], disponible en: <http://www.oursland.net/tutorials/ica/ica-define.html>
- [83] Hyvarinen A., Karhunen J. and Oja E. (March 2001)- “Random Vectors and Independence”, *Independent Component Analysis*, Fig.2.2 & Fig. 2.3, JOHN WILEY & SONS INC, pp.23
- [84] Sahiful Islam.- A Comparative Study between ICA AND PCA, [slide presentation], Department of Statistics University of Rajshahi, [en línea], disponible en: <http://es.slideshare.net/SahidullIslam/a-comparative-study-between-ica-independent-component-analysis-and-pca-principal-component-analysis>
- [85] Hyvärinen A., De Paula J. and Mahmood N.- “Estimating Independence”, *Independent Component Analysis (ICA) Tutorial*, [en línea], disponible en: <http://www.oursland.net/tutorials/ica/ica-estimate.html>
- [86] Hyvarinen A., Karhunen J. and Oja E. (March 2001).- “Entropy”, *Independent Component Analysis*, JOHN WILEY & SONS INC, pp.105-107
- [87] Hyvarinen A., Karhunen J. and Oja E. (March 2001).- “Negentropy”, *Independent Component Analysis*, JOHN WILEY & SONS INC, pp. 112-113

- [88] Hyvarinen A.- “Centering”, *Preprocessing for ICA*, [en línea], disponible en: http://cis.legacy.ics.tkk.fi/aapo/papers/IJCNN99_tutorialweb/node25.html
- [89] Hyvarinen A.- “Whitening”, *Preprocessing for ICA*, [en línea], disponible en: http://cis.legacy.ics.tkk.fi/aapo/papers/IJCNN99_tutorialweb/node26.html
- [90] Hyvarinen A., Karhunen J. and Oja E. (March 2001).- “Whitening”, *Independent Component Analysis*, JOHN WILEY & SONS INC, pp. 140-141
- [91] Hyvarinen A., Karhunen J. and Oja E. (March 2001).- “Principal Component Analysis and Whitening”, *Independent Component Analysis*, JOHN WILEY & SONS INC, pp. 125-126
- [92] Anónimo.- Lecture 15: Principal Component Analysis, DOC493: Intelligent Data Analysis and Probabilistic Inference Lecture 15, [en línea], disponible en: <http://www.doc.ic.ac.uk/~dfg/ProbabilisticInference/IDAPILecture15.pdf>
- [93] Deep Learning for Java.- A Beginner’s Guide to Eigenvectors, PCA, Covariance and Entropy, [en línea], disponible en: <http://deeplearning4j.org/eigenvector>
- [94] dustinstansbury. – The Statistical Whitening Transform, Covariance Matrices and Data Distributions, [en línea], disponible en: <https://theclevermachine.wordpress.com/2013/03/30/the-statistical-whitening-transform/>
- [95] Calhoun et al.- A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data, *NeuroImage* 45 (2009) S163–S172, doi:10.1016/j.neuroimage.2008.10.057
- [96] Arnaud Delorme.- ICA(Independent Component Analysis), [en línea], disponible en: <http://sccn.ucsd.edu/~arno/jsindexica.html>
- [97] Hyvarinen A.- What is Independent Component Analysis: A Demo, Department of Computer Neuroscience, Helsinki University, Finland, [en línea], disponible en: <http://research.ics.aalto.fi/ica/icademo/>
- [98] Friston K. J.- Functional and Effective Connectivity: A Review, *BRAIN CONNECTIVITY*, ©Mary Ann Liebert, Volume 1, Number 1, 2011, Inc., DOI: 10.1089/brain.2011.0008
- [99] McIntosh A. R.- Moving Between Functional and Effective Connectivity, © 2010 McIntosh, Rotman Research Institute, Baycrest Centre for Geriatric Care, University of Toronto
- [100] Büchel C. and Friston K.- “Effective Connectivity”, *Functional MRI an Introduction to Methods*, Oxford University Press 2001, pp. 296, ISBN 0 19 263071 7
- [101] Marreiros A. C. et al.- Dynamic causal modelling for fMRI: A two-state model, *NeuroImage* 39 (2008) 269–278, doi:10.1016/j.neuroimage.2007.08.019
- [102] Friston K.J. – Causal Modelling and Brain Connectivity in Functional Magnetic Resonance Imaging, Volume 7, Issue 2, February 2009, e1000033
- [103] Friston K.J., Harrison L. and Penny W. – Dynamic causal modelling, *NeuroImage* 19 (2003) 1273–1302, doi:10.1016/S1053-8119(03)00202-7

- [104] Stephan K. E. et al.- Ten simple rules for dynamic causal modeling, *NeuroImage* 49 (2010) 3099–3109, doi:10.1016/j.neuroimage.2009.11.015
- [105] Rogers B. P. et al.- Assessing Functional Connectivity in the Human Brain by FMRI, *Magn Reson Imaging*. 2007 December; 25(10): 1347–1357.
- [106] Poldrack R.A., Mumford J.A., Nichols T.E., “Effective Connectivity”, *Handbook of Functional MRI Data Analysis*, Cambridge University Press 2011, pp. 144-146, ISBN 978-0-521-51766-9
- [107]Daunizeau J. et al. –Dynamic causal modelling: A critical review of the biophysical and statistical foundations, *NeuroImage* 58 (2011) 312–322, doi:10.1016/j.neuroimage.2009.11.062
- [108] Kahan J. and Foltynie T.- Understanding DCM: Ten simple rules for the clinician, *NeuroImage* 83 (2013) 542–549, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.008>
- [109] Jeneson A. and Squire L. R.- Working memory, long-term memory, and medial temporal lobe function, Cold Spring Harbor Laboratory Press, January 8, 2016, 19:15–25, ISSN 1549-5485/12
- [110] Sternberg R. J. and Sternberg K.- “Memory: Models and research methods”, *Cognitive Psychology*, ©2012, 2009 Wadsworth, Cengage Learning, pp.193- 206, ISBN-13: 978-1-111-34476-4
- [111] Baddeley A.- The fractionation of working memory, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 93, pp. 13468–13472, Colloquium Paper ,November 1996.
- [112] Baddeley A. – Working memory, *Science*, 31 January 1992: Vol. 255 no. 5044 pp. 556-559, DOI: 10.1126/science.1736359
- [113] Wikibooks – “Working memory”, *Cognitive Psychology and cognitive neuroscience*, Copyright © 2007 Free Software Foundation, Inc , pp. 89-92, [en línea], disponible en: https://en.wikibooks.org/wiki/Cognitive_Psychology_and_Cognitive_Neuroscience
- [114] Fletcher P.C. and Henson R.N.A- Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging, *Brain* (2001), 124,849-881, Oxford University Press 2001.
- [115] Owen A. M. et al.-N-Back Working Memory Paradigm: A Meta-Analysis of Normative Functional Neuroimaging Studies, *Human Brain Mapping* 25:46 –59(2005).
- [116] Wikipedia.- Áreas de Brodmann, [en línea], disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/Brodmann_area
- [117] Logatt Grabner Nse. C. A. – “Neurobiología del deseo y el placer”, *Ciencias y Neurociencias Aplicadas a Desarrollo Humano*, Asociación Educar, [en línea], disponible en: <http://www.asociacioneducar.com/notas/neurobiologia-deseo-placer.pdf>
- [118] Knutson B. et al.-fMRI Visualization of Brain Activity during a Monetary Incentive Delay Task, *NeuroImage* 12, 20–27 (2000), pp. 20-27, doi:10.1006/nimg.2000.0593
- [119] Lutz K., Widmer M.-What can the monetary incentive delay task tell us about the neural processing of reward and punishment?, *Neuroscience and Neuroeconomics* 2014:3 33–45

- [120] Knutson B. et al.- Anticipation of Increasing Monetary Reward Selectively Recruits Nucleus Accumbens, © 2001 Society for Neuroscience, The Journal of Neuroscience, 2001, Vol. 21 RC159, pp. 1-5.
- [121] Knutson B. et al.- Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI, © 2001 Lippincott Williams and Wilkins, vol 12, No 17, pp.3683-3687.
- [122] Knutson B. & Wimmer E.- Splitting the Difference, How Does the Brain Code Reward Episodes?, © 2007 New York Academy of Sciences, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1104: 54–69, doi: 10.1196/annals.1390.020
- [123] Hommer D. W. et al.- Amygdalar Recruitment during Anticipation of Monetary Rewards, an event-related fMRI study, © 2003 New York Academy of Sciences, Ann. N.Y. Acad. Sci. 985: 476-478
- [124] Van Hell H. H. et al. –Efectos crónicos del consumo de cannabis sobre el sistema de recompensa humano Un estudio de RMF, Psiq Biol. 2011; 18 (2):45–54, Elsevier España 2011, S.L doi:10.1016/j.psiq.2011.08.003.
- [125] Knutson B. et al.- A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI, © 2003 Elsevier Science (USA), NeuroImage 18 (2003) 263–272, doi:10.1016/S1053-8119(02)00057-5
- [126] Kaufmann C. et al.- Medial prefrontal brain activation to anticipated reward and loss in obsessive–compulsive disorder, © 2013 The Authors, NeuroImage: Clinical 2 (2013) 212–220, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2013.01.005>
- [127] Schultz W. et al.-Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia, Cerebral Cortex Mar 2000; 10:272-283; 1047-3211/00
- [128] Knutson B. and Cooper J. C.- Functional magnetic resonance imaging of reward prediction, ©2005 Lippincott Williams & Wilkins., Current Opinion in Neurology 2005, 18:411–417
- [129] Figshare.-"Fig 1. Sagittal view of subcortical structures with segmentation examples from FreeSurfer of Caudate (light blue), Putamen (hot pink), Thalamus (green), Globus Pallidus (dark blue), Nucleus Accumbens (light brown), Amygdala (turquoise), and Hippocampus (yellow)", [en línea], disponible en: https://figshare.com/articles/_Sagittal_view_of_subcortical_structures_with_segmentation_examples_from_FreeSurfer_of_Caudate_light_blue_Putamen_hot_pink_Thalamus_green_Globus_Pallidus_dark_blue_Nucleus_Accumbens_light_brown_Amygdala_turquoise_and_Hippocampus_yellow_/944165
- [130] Martinez A. and Du S. – A Model of the Perception of Facial Expressions of Emotion by Humans: Research Overview and Perspectives, Journal of Machine Learning Research 13 (2012) 1589-1608
- [131] Cristinzio C., Sander D. and Vuilleumier P.- Recognition of Emotional Face Expressions and Amygdala Pathology, Epileptologie 2007; 24: 130 – 138
- [132] Somerville L. H., Fani N. and McClure-Tone E. B.- Behavioral and Neural Representation of Emotional Facial Expressions Across the Lifespan, © 2011 Taylor & Francis Group, LLC, Developmental Neuropsychology, 36(4), 408–428, DOI: 10.1080/87565641.2010.549865

- [133] Adolphs R.- Recognizing Emotion From Facial Expressions: Psychological and Neurological Mechanisms, © 2002 Sage Publications, Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews, Volume 1 Number 1, March 2002, pp. 21-62
- [134] Adolphs R.- Neural systems for recognizing emotion, © 2002 Elsevier Science Ltd, Current Opinion in Neurobiology 2002, 12:XXX–XXX, DOI 10.1016/S0959-4388(02)00301-X
- [135] Andreas Hennenlotter .-Neural systems for recognizing emotion from facial expressions, [Figure 2.2: The Haxby model of a distributed human neural system for face perception], [Tesis Doctoral], Universidad de Regensburg, Munich 2005, [en línea], disponible en: http://epub.uni-regensburg.de/10340/1/Hennenlotter_Dissertation_pdf.pdf
- [136] Hariri et al.- The Amygdala Response to Emotional Stimuli: A Comparison of Faces and Scenes, *NeuroImage* 17, 317–323 (2002), doi:10.1006/nimg.2002.1179
- [137] Sergerie K. et al.-The role of the amygdala in emotional processing: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32 (2008) 811–830
- [138] Vuilleumier P. et al.-Effects of Attention and Emotion on Face Processing in the Human Brain: An Event-Related fMRI Study, *Cell Press, Neuron*, Vol. 30, 829–841, June, 2001
- [139] Vuilleumier P. and Pourtois G.- Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: Evidence from functional neuroimaging, © 2006 Elsevier Ltd, *Neuropsychologia* 45 (2007) 174–194, doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.003
- [140] Anónimo.- El sistema nervioso, [en línea], disponible en: <http://psicologia.site90.net/news3.htm>
- [141] Wikipedia.- Fusiform Gyrus, [en línea], disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/Fusiform_gyrus
- [142] Broche et al.-Memoria de rostros y reconocimiento emocional: generalidades teóricas, bases neurales y patologías asociadas, Vol. 28, Núm. 116 (2014), [en línea], disponible en: <http://www.revistas.ucr.ac.cr/index.php/actualidades/article/view/14890/14774>
- [143] Brody L. A.- Functional brain imaging of tobacco use and dependence, ©2005 Elsevier Ltd., *Journal of Psychiatric Research*, vol. 40 (2006), pp. 404–418, doi:10.1016/j.jpsychires.2005.04.012
- [144] Kumari V. et al.- Cognitive effects of nicotine in humans: an fMRI study, © 2003 Elsevier Science (USA), *NeuroImage*, vol. 19 (2003), pp. 1002–1013, doi:10.1016/S1053-8119(03)00110-1
- [145] Pitel A. L. et al.- Effect of Episodic and Working Memory Impairments on Semantic and Cognitive Procedural Learning at Alcohol Treatment Entry, Copyright 2007 by the Research Society on Alcoholism, *Alcohol Clin Exp Res*, Vol 31, No 2, 2007: pp 238–248, DOI: 10.1111/j.1530-0277.2006.00301.x
- [146] Wrase J. et al.- Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics, © 2006 Elsevier Inc, *NeuroImage*, vol. 35 (2007), pp. 787–794, doi:10.1016/j.neuroimage.2006.11.043

- [147] Peters J. et al.- Lower ventral striatal activation during reward anticipation in adolescent smokers, *Am J Psychiatry* 2011; vol. 168, pp. 540–549
- [148] Bjork J. M. and Gilman J. M.- The effects of acute alcohol administration on the human brain: Insights from neuroimaging, *Neuropharmacology*, vol. 84 (2014), pp. 101-110
- [149] Sripada C. S. et al.- Effects of alcohol on brain responses to social signals of threat in humans, *NeuroImage*, Vol. 55 (2011), pp. 371–380, doi:10.1016/j.neuroimage.2010.11.062
- [150] Harvey P-O. et al.-Cognitive control and brain resources in major depression: An fMRI study using then-back task, *NeuroImage*, vol 26 (2005), pp. 860 – 869, doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.048
- [151] Loshino H. et al.- Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism, *NeuroImage*, vol 24 (2005), pp. 810 – 821, doi:10.1016/j.neuroimage.2004.09.028
- [152] Cohen J. et al.- Activation of prefrontal cortex in a nonspatial working memory task with functional fMRI, *Human brain Mapping* 1:293-304 (1994)
- [153] Lundqvist, D., Flykt, A., & Öhman, A.- The Karolinska Directed Emotional Faces - KDEF, CD ROM from Department of Clinical Neuroscience, Psychology section, Karolinska Institutet, ISBN 91-630-7164-9 (1998).
- [154] Phillips C.- The General linear Model, [slide presentation], Cyclotron Research Centre, University of Liège, [en línea], disponible en: http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/course/slides11/03_GLM_FIL2011May.pptx
- [155] Termenón M.- Voxel Based Morphometry (VBM), [slide presentation], Grupo de Inteligencia Computacional UPV-EHU, [en línea], disponible en: <http://www.ehu.es/ccwintco/uploads/9/9b/PracticaVBM.pdf>
- [156] Sladky R. et al.- Slice-timing effects and their correction in functional MRI, *NeuroImage* 58 (2011) 588–594, doi:10.1016/j.neuroimage.2011.06.078
- [157] Pernet C. Functional MRI Data Preprocessing, [slide presentation], [en línea], disponible en: http://www.sbirc.ed.ac.uk/cyril/download/DTP_fmri-preprocessing.pdf
- [158] Notter M.- Introduction to Neuroimaging, ©2016, [en línea], disponible en: <http://miykael.github.io/nipype-beginner-s-guide/neuroimaging.html>
- [159] Calhoun V. D. et al.- A Method for Making Group Inferences from Functional MRI Data Using Independent Component Analysis, ©2001 Wiley-Liss, Inc., *Human Brain Mapping*, vol 14, pp. 140–151(2001)
- [160] Li Y., Adali T. and Calhoun V.D.- Estimating the Number of Independent Components for Functional Magnetic Resonance Imaging Data, *HumanBrainMapping* 28:1251–1266 (2007), DOI: 10.1002/hbm.20359
- [161] Grünwald P.- A Tutorial Introduction to the Minimum Description Length Principle, Centrum voor Wiskunde en Informatica, [en línea], disponible en: [arXiv:math/0406077v1](https://arxiv.org/abs/math/0406077v1)

- [162] Sund R.- Minimum Description Length based model selection in linear regression, University of Helsinki, Department of Statistics, [en línea], disponible en: http://www.helsinki.fi/~sund/pdf/sund_md1.pdf
- [163] Himberg J. Hyvärinen A. and Esposito F.- Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization, *NeuroImage* 22 (2004) 1214 – 1222, doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.027
- [164] Kim et al.- Dysregulation of Working Memory and DefaultMode Networks in Schizophrenia Using Independent Component Analysis, an fBIRN and MCIC Study, ©2009Wiley-Liss, Inc., *HumanBrainMapping* 30:3795–3811 (2009), DOI: 10.1002/hbm.20807
- [165] Fuentes-Claramonte P. et al.- Characterizing individual differences in reward sensitivity from the brain networks involved in response inhibition, © 2015 Elsevier Inc., *NeuroImage*, vol 124 (2016), pp. 287–299
- [166] Knutson et al.- Neural Antecedents of the Endowment Effect, © 2008 Elsevier Inc., *Neuron*, vol 58, pp. 814–822, DOI 10.1016/j.neuron.2008.05.018
- [167] Y. T. Cho et al.- Nucleus accumbens, thalamus and insula connectivity during incentive anticipation in typical adults and adolescents, *NeuroImage* 66 (2013) 508–521, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.013>
- [168] Lohse M. et al.- Effective Connectivity from Early Visual Cortex to Posterior Occipitotemporal Face Areas Supports Face Selectivity and Predicts Developmental Prosopagnosia, *The Journal of Neuroscience*, March 30, 2016 • 36(13):3821–3828 • 3821, DOI:10.1523/JNEUROSCI.3621-15.2016
- [169] Calhoun V. D. and ADAL T.- Unmixing fMRI with Independent Component Analysis: Using ICA to Characterize High Dimensional fMRI Data in a Concise Manner, *IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY MAGAZINE*, 2006, pp.79-90.
- [170] Stephan K. E. and Friston K. J.- Analyzing effective connectivity with fMRI, *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.* 2010 June; 1(3): 446–459. doi:10.1002/wcs.58.
- [171] SPM course at CRC, ULg. - Effective Connectivity & Dynamic Causal Modelling (DCM), 2009, [slide presentation], [en línea], disponible en: http://www.coma.ulg.ac.be/research/SPM/DISCOS_spm_connectDCM.pdf
- [172] Lieberman M. D. and Cunningham W. A.- Type I and Type II error concerns in fMRI research: re-balancing the scale, *SCAN* (2009), vol 4, pp. 423-428, doi:10.1093/scan/ns052
- [173] Ferran Gonzalez.- “Brodmann”, *Neurociencia: anatomía del cerebro*, [en línea], disponible en: <http://www.ferran-tucoach.com/areasbrodmann.swf>
- [174] Wager T. D. and Smith E. E.- Neuroimaging studies of working memory: A meta-analysis, *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 2003, 3 (4), 255-274
- [175] Saliassi E. et al.- Neural Correlates Associated with Successful Working Memory Performance in Older Adults as Revealed by Spatial ICA, *PLoS ONE* 9(6): e99250. doi:10.1371/journal.pone.0099250

- [176] Zhang et al.- Altered brain activation and functional connectivity in working memory related networks in patients with type 2 diabetes: An ICA-based analysis, Scientific RepoRts | 6:23767 | DOI: 10.1038/srep23767
- [177] Brodersen et al.- Dissecting psychiatric spectrum disorders by generative embedding, © 2013 Elsevier, NeuroImage: Clinical 4 (2014) 98–111, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2013.11.002>
- [178] Lopera-R. F.- Funciones Ejecutivas: Aspectos Clínicos, Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, Abril 2008, Vol.8, No.1, pp. 59-76
- [179] Liu X. et al.- Common and distinct networks underlying reward valence and processing stages: A meta-analysis of functional neuroimaging studies, Neurosci Biobehav Rev. 2011 April ; 35(5): 1219–1236. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.12.012.
- [180] Sabatinelli et al.- Emotional perception: Meta-analyses of face and natural scene processing, NeuroImage 54 (2011) 2524–2533, doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.011
- [181] Herrington et al.- Bidirectional communication between amygdala and fusiform gyrus during facial recognition, NeuroImage 56 (2011) 2348–2355, doi:10.1016/j.neuroimage.2011.03.072
- [182] Dima et al.- Effective Connectivity during Processing of Facial Affect: Evidence for Multiple Parallel Pathways, The Journal of Neuroscience, October 5, 2011 • 31(40):14378 –14385, DOI:10.1523/JNEUROSCI.2400-11.2011
- [183] Delgado M. R. et al.- Tracking the Hemodynamic Responses to Reward and Punishment in the Striatum, The American Physiological Society, 2000.
- [184] Garavan H. and Stout J. C.- Neurocognitive insights into substance abuse, TRENDS in Cognitive Sciences Vol.9 No.4 April 2005, doi:10.1016/j.tics.2005.02.008
- [185] Weishaupt D., Köchli V.D., Marincek B. – “*Slice Thickness and Receiver Bandwidth*”, *How Does MRI Work? An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging*, 2nd Ed, Springer 2008, pp. 30-32 , ISBN 978-3-540-30067-0, DOI 10.1007 / 978-3-540-37845-7.

10. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Fig. 1. Propiedades del protón de MR.....	pp.12
Fig. 2. Fig. 2. Alineación de los protones en el cuerpo según la influencia de un campo magnético.....	pp.13
Fig. 3. Dinámica de los protones al ser perturbados.....	pp.14
Fig. 4. Crecimiento del vector de Magnetización longitudinal, M_z por influencia de B_0	pp.16
Fig. 5. Representación del proceso de relajación longitudinal.....	pp.17
Fig. 6. Representación del proceso de relajación transversal.....	pp.17
Fig. 7. Curvas características de T1 y T2.	pp.19
Fig. 8. Relajación transversal (procesos: T2 y T2*).....	pp.20
Fig. 9. La respuesta hemodinámica y la señal BOLD fMRI.	pp.21
Fig. 10. El contraste BOLD.....	pp.21
Fig. 11. Características de la respuesta hemodinámica.....	pp.22
Fig. 12. Actividad neuronal hipotética y su respuesta hemodinámica asociada.....	pp.23
Fig. 13. Tipos de diseño experimental.....	pp.25
Fig. 14. Relación lineal de la HRF y las respuestas neuronales.....	pp.26
Fig. 15. Representación de la convolución de la HRF y la función del estímulo de acuerdo al tipo de diseño experimental utilizado para la obtención de señales BOLD predecibles.....	pp.27
Fig. 16. Representación del Modelo Lineal general.....	pp.29
Fig. 17. Representación gráfica de los efectos fijos y aleatorios.....	pp.31
Fig. 18. Organización funcional.....	pp.32
Fig. 19. Modelos de conectividad.....	pp.33
Fig. 20. Representación gráfica de la técnica de DTI (tractografía).....	pp.34
Fig. 21. Descripción grafica del problema del “Cocktail Party” y del principio básico del ICA.....	pp.36
Fig. 22. Covarianza de las variables aleatorias.....	pp.38
Fig. 23. Imagen que representa el Teorema del Limite Central.....	pp.39
Fig. 24. Descomposición por Eigen Valores	pp.42
Fig. 25. Decorrelación por PCA.....	pp.42
Fig. 26. Ejemplificación del procedimiento que lleva a cabo el ICA.....	pp.43
Fig. 27. Proceso iterativo del ICA hasta la convergencia de los componentes independientes.....	pp.45
Fig. 28. Modelo Lineal general (GLM) vs Análisis por Componentes Independientes (ICA).....	pp.45
Fig. 29. Ilustración esquemática del concepto de Modelado Causal Dinámico.....	pp.48
Fig. 30. Ilustración esquemática del concepto de Modelado Causal Dinámico Bilineal correspondiente a la arquitectura mostrada en la figura 29.	pp.52
Fig. 31. Ilustración de las regiones involucradas con la memoria de trabajo.....	pp.55
Fig. 32. Descripción general del proceso de la recompensa.....	pp.56
Fig. 33. Ilustración de las estructuras involucradas en el proceso de la recompensa...	pp.58
Fig. 34. Ilustración de las seis emociones básicas.....	pp.59
Fig. 35. Mecanismo de reconocimiento de caras.....	pp.59
Fig. 36. Ilustración de las estructuras involucradas en el proceso del reconocimiento facial de emociones.	pp.60

Fig. 37. Descripción general del experimento.	pp.67
Fig. 38. Ilustración del paradigma utilizado para la memoria de trabajo (N-Back)	pp.71
Fig. 39. Ilustración del paradigma utilizado para la anticipación a la recompensa (MIDt).	pp.73
Fig. 40. Ilustración de las imágenes utilizadas para el procesamiento emocional en el paradigma FMt. A. Miedo. B. Neutral. C. Control.....	pp.74
Fig. 41. Etapas del pre-procesamiento de las imágenes.....	pp. 78
Fig. 42. Matriz de diseño individual. Matriz de diseño para la memoria de trabajo (N-Back).....	pp. 80
Fig. 43. Matriz de diseño grupal. Matriz de diseño para la memoria de trabajo (N-Back).	pp. 81
Fig. 44. Contrastes declarados en la matriz de diseño correspondiente al paradigma de memoria de trabajo.	pp. 82
Fig. 45. Contrastes declarados en la matriz de diseño correspondiente al paradigma de anticipación a la recompensa.	pp. 82
Fig. 46. Contrastes declarados en la matriz de diseño correspondiente al paradigma de reconocimiento facial de emociones.	pp. 83
Fig. 47. Contraste utilizado en el análisis de 2do nivel.....	pp. 84
Fig. 48. Matriz de diseño resultante del análisis de 2do nivel.	pp. 85
Fig. 49. Matriz de covarianzas resultante del análisis de 2do nivel.	pp. 85
Fig. 50. Estimación de los componentes por el principio de MDL de cada paradigma..	pp. 87
Fig. 51. Ilustración de la función objetivo.	pp. 88
Fig. 52. Dendograma y matriz de similitud.	pp. 90
Fig. 53. Ilustración del índice de calidad Iq del N-Back.	pp. 91
Fig. 54. Índice R del N-Back.	pp. 92
Fig. 55. Grafica 2-D no lineal del Icasso para los ICs del paradigma N-Back utilizado...	pp. 93
Fig. 56. Modelo de DCM propuesto para evaluar la memoria de trabajo.....	pp. 98
Fig. 57. Modelo de DCM propuesto para evaluar la anticipación a la recompensa.....	pp. 99
Fig. 58. Modelo de DCM propuesto para evaluar el reconocimiento facial de emociones.	pp. 100
Fig. 59. Área de mayor intensidad en el del contraste 2-Back>0-Back (primer nivel grupal).	pp. 103
Fig. 60. Área de mayor intensidad en el del contraste 2-Back>0-Back (grupal).....	pp. 105
Fig. 61. Render. Volumen 3D del contraste 2-Back>0-Back (grupal).....	pp. 105
Fig. 62. Representación final del modelo de DCM del paradigma N-Back.....	pp. 107
Fig. 63. Área de mayor intensidad en el del contraste Win>Control (primer nivel grupal).	pp. 112
Fig. 64. Área de mayor intensidad en el del contraste Win>Control (grupal).....	pp. 114
Fig. 65. Render. Volumen 3D del contraste win>control (grupal).	pp. 114
Fig. 66. Resultados de la ANOVA del IC11 con las series de tiempo de las condiciones experimentales.	pp. 116
Fig. 67. Serie de tiempo del componente independiente IC11.	pp. 119
Fig. 68. Mapa T de activación del IC11 (positiva), p<0.005.	pp. 119
Fig. 69. Mapa T de activación del IC11 (negativa), p<0.005.	pp. 120
Fig. 70. Representación final del modelo de DCM del paradigma MIDt.	pp. 122
Fig. 71. Área de mayor intensidad en el del contraste Allfaces>Scenes (primer nivel grupal).	pp. 124
Fig. 72. Área de mayor intensidad en el del contraste Allfaces>Scenes (grupal).....	pp. 126

Fig. 73. Render. Volumen 3D del contraste Allfaces>Scenes (grupal).....	pp. 126
Fig. 74. Resultados de la ANOVA del IC10.	pp. 128
Fig. 75. Modulación del IC10.	pp. 130
Fig. 76. Mapa T de activación del IC10 (negativa), $p<0.005$	pp. 130
Fig. 77. Resultados de la ANOVA del IC16.	pp. 131
Fig. 78. Modulación del IC16.	pp. 133
Fig. 79. Mapa T de activación del IC16 (negativa), $p<0.005$	pp. 133
Fig. 80. Representación final del modelo de DCM del paradigma FMt.....	pp. 135

Índice de Tablas

Tabla I.- Regiones del cerebro relacionadas con la memoria de trabajo.....	pp.54
Tabla II.- Hallazgos relacionados con los paradigmas de N-Back, MIDt, FMt y conductas adictivas.	pp.61
Tabla III.- Estructura metodológica propuesta para el desarrollo del proyecto.....	pp.65
Tabla IV.- Actividades para la selección de los sujetos.	pp.68
Tabla V.- Cuestionarios de tamizaje utilizados para la selección de los sujetos.....	pp.68
Tabla VI.- Criterios de evaluación de la entrevista psiquiátrica utilizados para la selección de los sujetos.	pp.69
Tabla VII.- Parámetros de las secuencias para la adquisición de las imágenes de fMRI.	pp.75
Tabla VIII. Umbral óptimo para la visualización de los resultados.	pp.94
Tabla IX.- ICs con localización espacial confiable.	pp.102
Tabla X.- Activaciones resultantes del 1er nivel del paradigma N-Back.....	pp.104
Tabla XI.- Activaciones resultantes del 2do nivel del paradigma N-Back.....	pp.106
Tabla XII. Valores de los parámetros que representan las conexiones endógenas del modelo (matriz A).	pp.108
Tabla XIII. Valores de los parámetros que representan las modulaciones sobre las conexiones endógenas del modelo (matriz B).	pp.108
Tabla XIV. Valores de los parámetros que representan las conexiones exógenas (perturbaciones externas) sobre la corteza visual en el modelo (matriz C).....	pp.109
Tabla XV.- Activaciones resultantes del 1er nivel del paradigma MIDt.	pp.113
Tabla XVI.- Activaciones resultantes del 2do nivel del paradigma MIDt.	pp.115
Tabla XVII.-Regiones cerebrales con modulación positiva dentro del IC11 (MIDt).....	pp.118
Tabla XVIII. Valores de los parámetros que representan las conexiones endógenas del modelo (matriz A).....	pp.121
Tabla XIX. Valores de los parámetros que representan las conexiones endógenas del modelo (matriz A).	pp.121
Tabla XX. Valores de los parámetros que representan las conexiones exógenas (perturbaciones externas) sobre la corteza visual en el modelo (matriz C).	pp.121
Tabla XXI.- Activaciones resultantes del 1er nivel del paradigma FMt.	pp.125
Tabla XXII.- Activaciones resultantes del 2do nivel del paradigma FMt.	pp.127
Tabla XXIII.- Regiones cerebrales con modulación positiva dentro del IC10 (FMt).....	pp.129
Tabla XXIV.- Regiones cerebrales con modulación positiva dentro del IC16 (FMt).....	pp.132

Tabla XXV. Valores de los parámetros que representan las conexiones endógenas del modelo (matriz A).	pp.134
Tabla XXVI. Valores de los parámetros que representan las modulaciones sobre las conexiones endógenas del modelo (matriz B).	pp.134
Tabla XXVII. Valores de los parámetros que representan las conexiones exógenas (perturbaciones externas) sobre la corteza visual en el modelo (matriz C).	pp.135

11. ABREVIATURAS

ANOVA- Análisis de Varianza

BA- Área de Brodmann

BOLD- Dependencia del Nivel de Oxígeno en la Sangre (Blood Oxygen Level Dependent)

BSS- Separación de Fuentes Desconocidas (Blind Source Separation)

CI3M- Centro Nacional de Investigación en Imagenología e instrumentación Médica

CSF- Líquido Cerebro Espinal (Cerebro Spinal Fluid)

DCM- Modelado Causal Dinámico (Dynamic Causal Modeling)

DTI- imagenología por tensor de difusión (Diffusion Tensor Imaging)

DWI- imagenología ponderada en difusión (Diffusion Weighted Imaging)

EEG- Electroencefalografía (Electroencephalography)

EPI- Imagen Eco-Planar (Echo Planar Imaging)

EVD- Descomposición por Eigen Valores (Eigen-Value Decomposition)

fcMRI- Conectividad Funcional por Imagenología por Resonancia Magnética (functional connectivity Magnetic Resonance Imaging)

FFX- Análisis por los efectos fijos (Fixed Effects Analysis)

fMRI- Imagenología por Resonancia Magnética funcional (functional Magnetic Resonance Imaging)

fMRI EC- Conectividad Efectiva por Imagenología por Resonancia Magnética (Effective Connectivity functional Magnetic Resonance Imaging)

FMT- Paradigma de reconocimiento facial y de emociones (Face Matching task)

FOV- Campo de visión (Field of View)

GM- Materia Gris (Grey matter)

HR-Respuesta Hemodinámica

HRF- Función de la Respuesta Hemodinámica

IC- Componente Independiente

ICs- Componentes Independientes

ICA- Análisis por Componentes Independientes (Independent Component Analysis)

MAR- Modelos Autoregresivos Multivariantes (Multivariate Autoregressive models)

MDL- Principio de Descripción de Longitud Mínima (Minimum Description Length)

MEG- Magneto encefalografía (Magnetoencephalography)

MHz-Mega Hertz

MIDT- Paradigma de anticipación a la recompensa (Monetary Incentive Delay task)

MLG- Modelo Lineal General

MR-Resonancia Magnética (Magnetic Resonance)

MRI- Imagenología por Resonancia Magnética

N-Back- Paradigma de memoria de trabajo (Working Memory task)

PCA- Análisis por Componentes Principales (Principal Component Analysis)

PPI- Interacciones Psico-Fisiológicas (Psycho-Physiological Interactions)

RF- Radio frecuencia

RFX- Análisis por efectos aleatorios (Random Effects Analysis)

SCA- Análisis de Correlación Basado en Vóxel- Semilla (Seed-based Correlation Analysis)

SEM- Modelado Estructural de Ecuaciones (Structural Equation Model)

SPM- Mapeo Estadístico Paramétrico (Statistical Parametric Mapping)

SVD- descomposición por un solo valor (Single Value Decomposition)

T-Teslas (unidad de medida de campo magnético)

T1- Tiempo de relajación longitudinal

T2- Tiempo de relajación transversal

T2*- Tiempo de caída de la combinación de los efectos spin-spin y la inhomogeneidad del campo magnético

UAM- Universidad Autónoma Metropolitana

WM- Materia Blanca (White Matter)

12. ANEXOS

Anexo 1. Código MATLAB para la ejemplificación del principio de ICA.

Con este código se generaron las imágenes de la figura 26. (Propietario: Arnaud Delorme).

```
Código para la generación y mezcla de dos señales aleatorias
POINTS = 1000; % number of points to plot

% define the two random variables
% -----
for i=1:POINTS
    A(i) = round(rand*99)-50;    % A
    B(i) = round(rand*99)-50;    % B
end;
figure; plot(A,B, '.');          % plot the variables
set(gca, 'xlim', [-80 80], 'ylim', [-80 80]); % redefines limits of the graph

% mix linearly these two variables
% -----
M1 = 0.54*A - 0.84*B;           % mixing 1
M2 = 0.42*A + 0.27*B;           % mixing 2
figure; plot(M1,M2, '.');        % plot the mixing
set(gca, 'ylim', get(gca, 'xlim')); % redefines limits of the graph

% withen the data
% -----
x = [M1;M2];
c=cov(x') % covariance
sq=inv(sqrtm(c)); % inverse of square root
mx=mean(x'); % mean
xx=x-mx'*ones(1,POINTS); % subtract the mean
xx=2*sq*xx;
cov(xx') % the covariance is now a diagonal matrix
figure; plot(xx(1,:), xx(2,:), '.');

% show projections
% -----
figure;
axes('position', [0.2 0.2 0.8 0.8]); plot(xx(1,:), xx(2,:), '.'); hold on;
axes('position', [0 0.2 0.2 0.8]); hist(xx(1,:), 10); set(gca, 'view', [90 90]);
axes('position', [0.2 0 0.8 0.2]); hist(xx(2,:), 10);

% show projections
% -----
figure;
axes('position', [0.2 0.2 0.8 0.8]); plot(A,B, '.'); hold on;
axes('position', [0 0.2 0.2 0.8]); hist(A, 10); set(gca, 'view', [90 90]);
axes('position', [0.2 0 0.8 0.2]); hist(B, 10);
```


Anexo 2. Lecturas complementarias para DCM.

Buxton, R.B., Wong, E.C., Frank, L.R., 1998. Dynamics of bloodflow and oxygenation changes during brain activation: the Balloon model. *MRM* 39, 855–864.

Friston, K.J., Büchel, C., 2000. Attentional modulation of effective connectivity from V2 to V5/MT in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 7591–7596.

Friston, K.J., Mechelli, A., Turner, R., Price, C.J., 2000. Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels and other hemodynamics. *NeuroImage* 12, 466–477

Mandeville, J.B., Marota, J.J., Ayata, C., Zararchuk, G., Moskowitz, M.A., Rosen, B., Weisskoff, R.M., 1999. Evidence of a cerebrovascular postarteriole Windkessel with delayed compliance. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 19, 679–689

Penny, WD, Stephan, KE, Mechelli, A, & Friston, KJ. 2004. Modelling functional integration: A comparison of structural equation and dynamic causal models. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, S264–74.

Stephan, KE, Weiskopf, N, Drysdale, PM, Robinson, PA, & Friston, KJ. 2007. Comparing hemodynamic models with DCM. *Neuroimage*, 38(3), 387–401.

Anexo 3. Parámetros para el pre-procesamiento de las imagines funcionales.

Parámetros para el pre-procesamiento de las imagines funcionales				
Tipo de Procesamiento	Parámetros utilizados			
Realineado	- Calidad: 0.9 - Separación: 4 - Suavizado (FWHM): 5 - Num passes: register to first.			
Corrección en el tiempo	Parámetros	N-Back	MIDt	FMT
	Session	r_Sujeto_N.nii	r_Sujeto_N.nii	r_Sujeto_N.nii
	Num of Slices	20	30	24
	TR	2s	2s	2s
	TA= TR-(TR/nslices)	2-(2/20)	2-(2/30)	2-(2/24)
	Slice order: Interleaved	[1:2:20, 2:2:20]	[1:2:30, 2:2:30]	[1:2:24, 2:2:24]
	Slice reference	1	1	1
Corregistro	Reference image	mean_Sujeto_N.nii	mean_Sujeto_N.nii	mean_Sujeto_N.nii
	Source Image	T1_3D_Sujeto_N.nii	T1_3D_Sujeto_N.nii	T1_3D_Sujeto_N.nii
Segmentación	Data	T1_3D_Sujeto_N.nii	T1_3D_Sujeto_N.nii	T1_3D_Sujeto_N.nii
Normalización	Parameter file	Sujeto_N_seg_sn.mat	Sujeto_N_seg_sn.mat	Sujeto_N_seg_sn.mat
	Images to write	ar_Sujeto_N.nii	ar_Sujeto_N.nii	ar_Sujeto_N.nii
Suavizado	Image to smooth	War_Sujeto_N.nii	War_Sujeto_N.nii	War_Sujeto_N.nii
El resto de los parámetros que no aparecen quedan establecidos con su valor predeterminado.				

Anexo 4. Parámetros para la matriz de diseño de los tres paradigmas implementados.

N-BACK	MIDt	FMt
Timing Parameters		
.Units for Design → Seconds .Interval Scans → TR=2		
Data & Design (New session) .Subject/Session ..Scans → *swarXXX.nii, de cada paradigma		
..Conditions (Press New Condition)		
name → 2BACK onsets → Ver Anexo 5 Duration → 30	name → WinCues onsets → Ver Anexo 5 Duration → 0	name → FearEmotion onsets → Ver Anexo 5 Duration → 0
name → 0BACK onsets → Ver Anexo 5 Duration → 30	name → ControlCues onsets → Ver Anexo 5 Duration → 0	name → NeutralEmotion onsets → Ver Anexo 5 Duration → 0
name → BASELINE onsets → Ver Anexo 5 Duration → 10	name → LossCues onsets → Ver Anexo 5 Duration → 0	name → Scenes onsets → Ver Anexo 5 Duration → 0
Multiple regressors → Introducir el archivo rp_XXX.txt	Multiple regressors → Introducir el archivo rp_XXX.txt	Multiple regressors → Introducir el archivo rp_XXX.txt

Anexo 5. Onsets de las condiciones establecidas en la especificación del modelo para el análisis del primer nivel de cada paradigma.

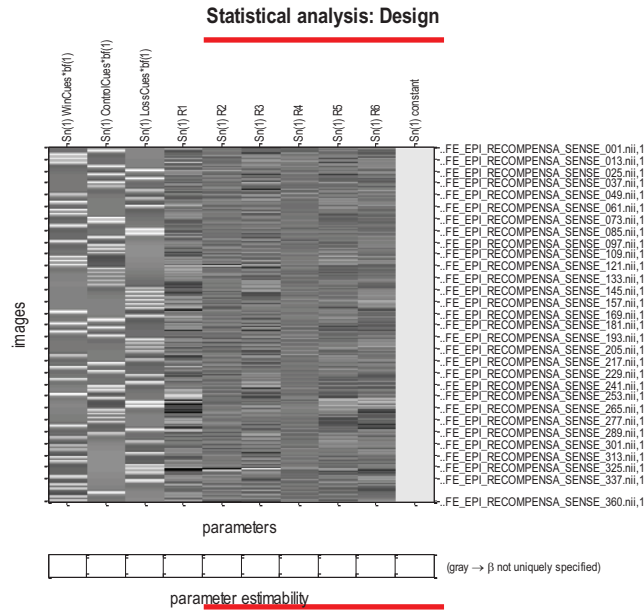
N-Back					
0-Back		2-Back		Base Line	
50		15		0	
120		85			
190		155			
260		225			
330		295			
MIDt			FMt		
Win	Control	Loss	Miedo	Neutral	Escenas
8.95	1	40.65	18.2	22.3	10
16.9	32.8	56.85	34.6	59.2	14.1
24.75	48.7	80.9	42.8	83.8	26.4
89.05	64.9	96.9	55.1	87.9	30.5
105.05	72.95	112.9	63.3	92	38.7
120.65	136.75	160.8	71.5	104.3	46.9
128.6	144.9	168.65	79.7	108.4	51
152.75	176.4	279.15	96.1	120.7	67.4
184.35	192.1	287.2	100.2	124.8	75.6
216.15	199.85	295.35	116.6	128.9	112.5
224	208	303.4	157.6	137.1	133
231.85	239.6	311.55	161.7	145.3	141.2
327.15	247.35	319.3	165.8	153.5	149.4
351	255.3	335.2	182.2	206.8	169.9
367	263.35	382.9	186.3	210.9	174
414.7	271.4	390.85	190.4	219.1	178.1
438.75	343.05	398.9	202.7	227.3	194.5
462.1	358.95	406.75	215	235.5	198.6
493.7	375.05	422.85	223.2	239.6	231.4
557.2	430.9	454.25	243.7	251.9	256
580.85	446.5	470.05	247.8	260.1	272.4
596.85	478	509.7	268.3	264.2	276.5
605	485.75	517.65	280.6	284.7	288.8
620.9	501.65	564.95	292.9	297	301.1
628.95	525.4	589			
660.35	533.55	612.75			
676.55	541.4	636.7			
684.7	549.45	644.45			
700.5	572.7	652.4			
708.35	692.65	668.4			

Anexo 6. Tipos de contrastes.

Tipos de contrastes			
Condición 1	Condición 2	Condición 3	Descripción
1	-1	0	Condición 1 > Condición 2 Busca una respuesta más grande en la condición 1 con respecto a la condición 2 y no toma en cuenta la condición 3
1	0	-1	Condición 1 > Condición 3 Busca una respuesta más grande en la condición 1 con respecto a la condición 3 y no toma en cuenta la condición 2
-1	1	0	Condición 2 > Condición 1 Busca una respuesta más grande en la condición 2 con respecto a la condición 1 y no toma en cuenta la condición 3
-1	0	1	Condición 3 > Condición 1 Busca una respuesta más grande en la condición 2 con respecto a la condición 1 y no toma en cuenta la condición 3
2	-1	-1	Condición 1 vs (Condición 2+ Condición 3) Busca una respuesta más grande en la condición 1 con respecto a la condición 2 y 3 juntas.
1	0	0	Estima si la Condición 1 es significativamente diferente de cero.
Eye(3)-1/3			Cualquier diferencia entre las muestras (contraste-F)
<p>La suma de todos los contrastes debe de ser igual a cero para que sea un contraste valido y puede haber tantas condiciones para contrastar como las declaradas en el diseño. Generalmente el contraste [1, 0] no es típico en experimentos de eventos relacionados, esto es porque el objetivo generalmente es diseñar experimentos para buscar efectos diferenciales entre los diferentes tipos de eventos utilizados. Si se utiliza este contraste es como si dejáramos el tiempo fijo para los eventos, de los cuales, muchos no son relevantes respecto al componente cognitivo (p.ej. puntos de fijación) en el que se está interesado.</p>			

Anexo 7. Matrices de diseño del análisis de 1er nivel individual y grupal para los paradigmas MIDt y el FMT.

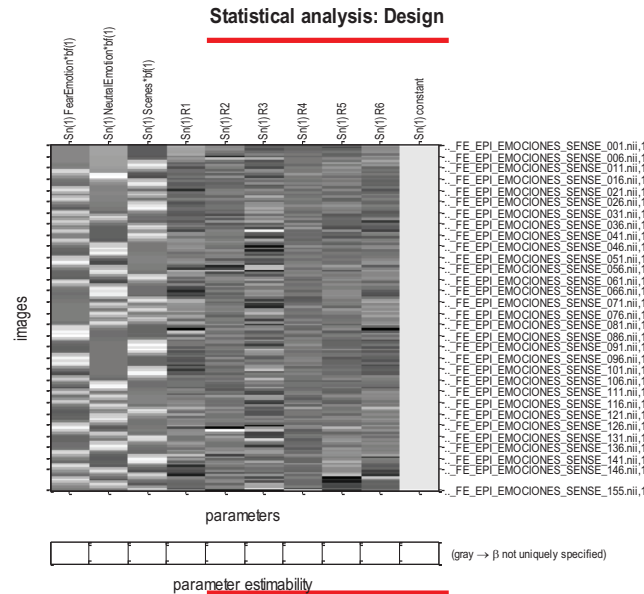
1er nivel MIDt



Design description...

Basis functions : hrf
Number of sessions : 1
Trials per session : 3
Interscan interval : 2.00 (s)
High pass Filter : Cutoff: 128 (s)
Global calculation : mean voxel value
Grand mean scaling : session specific
Global normalisation : None

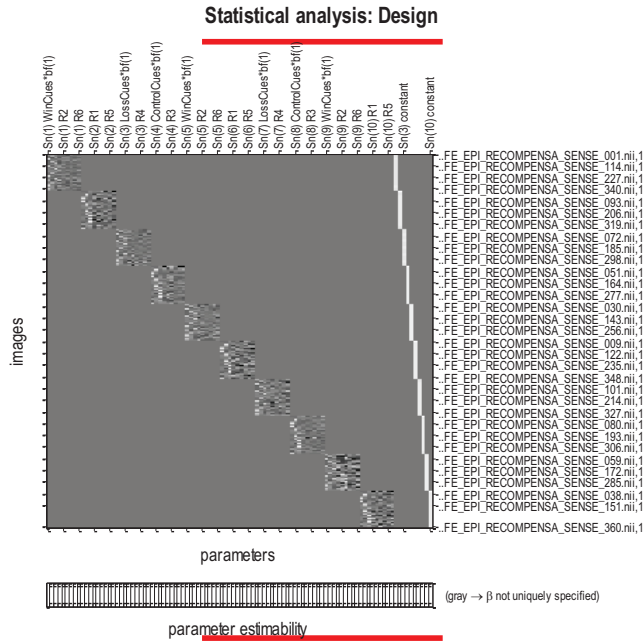
1er nivel FMT



Design description...

Basis functions : hrf
Number of sessions : 1
Trials per session : 3
Interscan interval : 2.00 (s)
High pass Filter : Cutoff: 128 (s)
Global calculation : mean voxel value
Grand mean scaling : session specific
Global normalisation : None

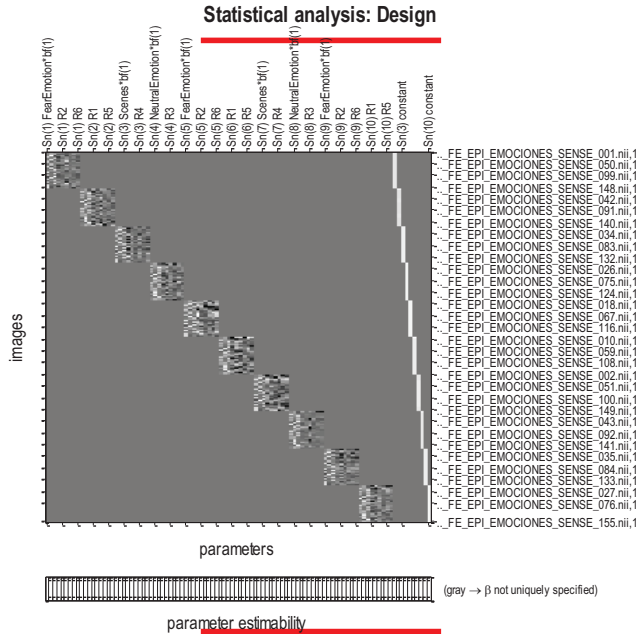
1er nivel grupal MIDT



Design description...

Basis functions : hrf
 Number of sessions : 10
 Trials per session : 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3
 Interscan interval : 2.00 (s)
 High pass Filter : Cutoff: 128 (s)
 Global calculation : mean voxel value
 Grand mean scaling : session specific
 Global normalisation : None

1er nivel grupal FMT



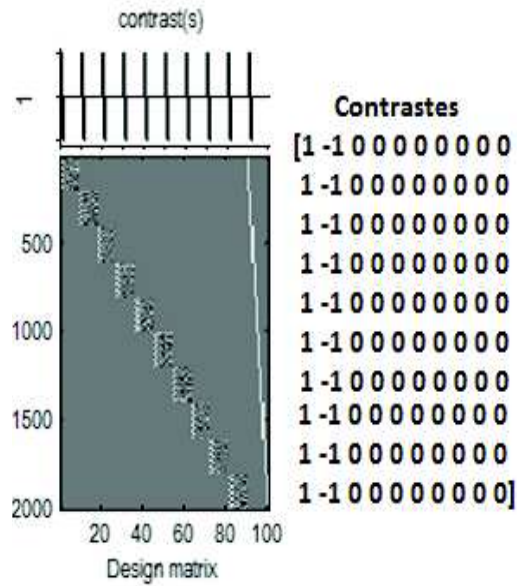
Design description...

Basis functions : hrf
 Number of sessions : 10
 Trials per session : 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3
 Interscan interval : 2.00 (s)
 High pass Filter : Cutoff: 128 (s)
 Global calculation : mean voxel value
 Grand mean scaling : session specific
 Global normalisation : None

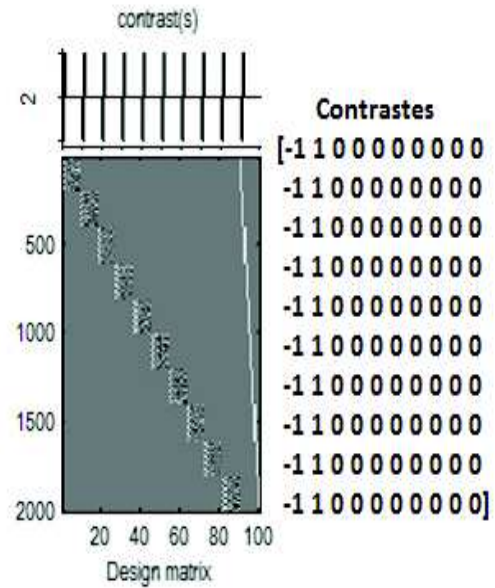
Anexo 8. Contrastes grupales (fMRI).

N-Back

2-Back>0-Back

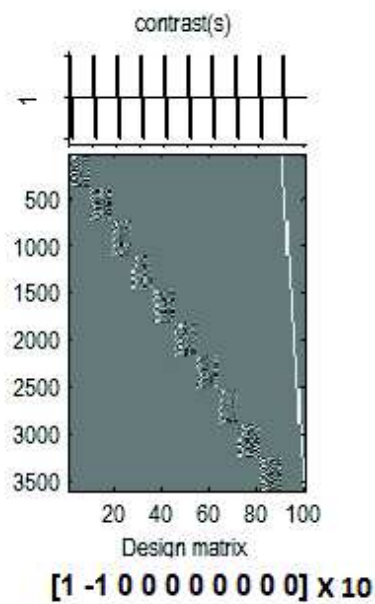


0-Back>2-Back

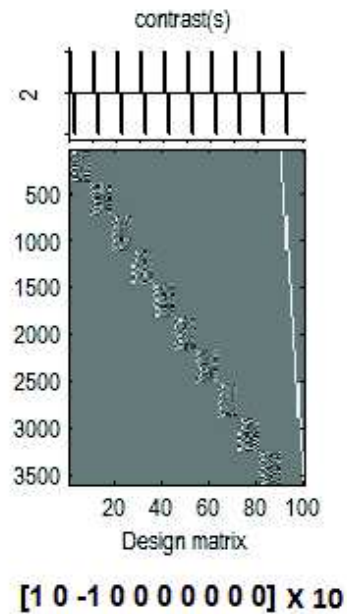


MIDt

Win >Control



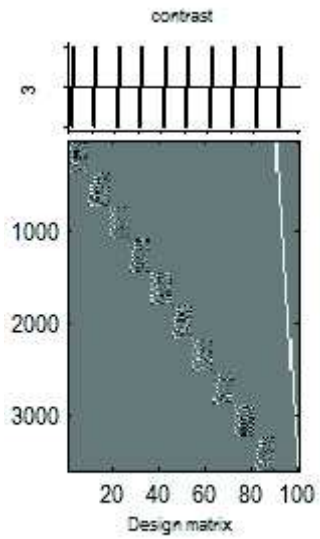
Win >Loss



Anexo 8. (Continuación 1).

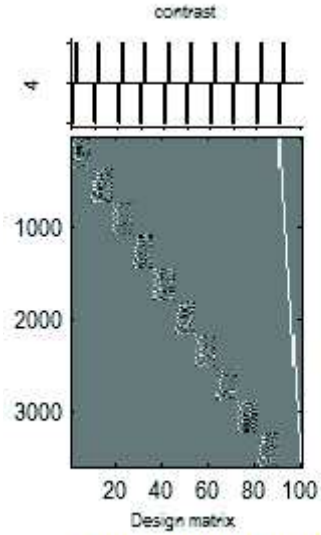
MIDt

Loss>Control



[0 -1 1 0 0 0 0 0 0] X 10

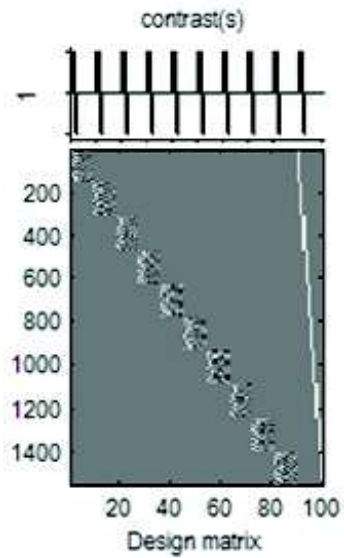
Loss>Win



[-1 0 1 0 0 0 0 0 0] X 10

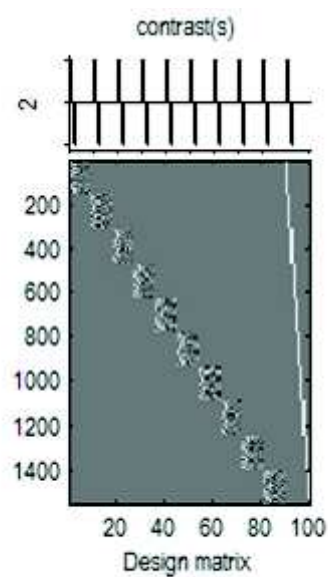
FMt

AllFaces>Scenes



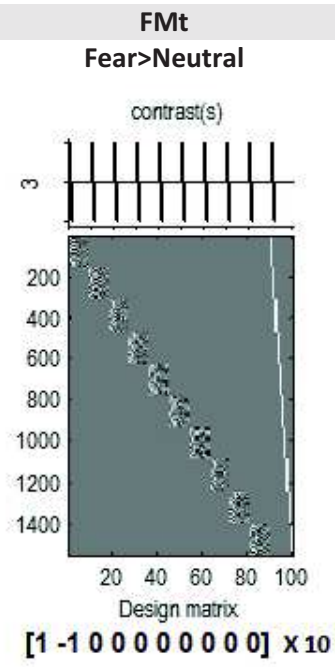
[1 1 -2 0 0 0 0 0 0] x10

Fear>Scenes



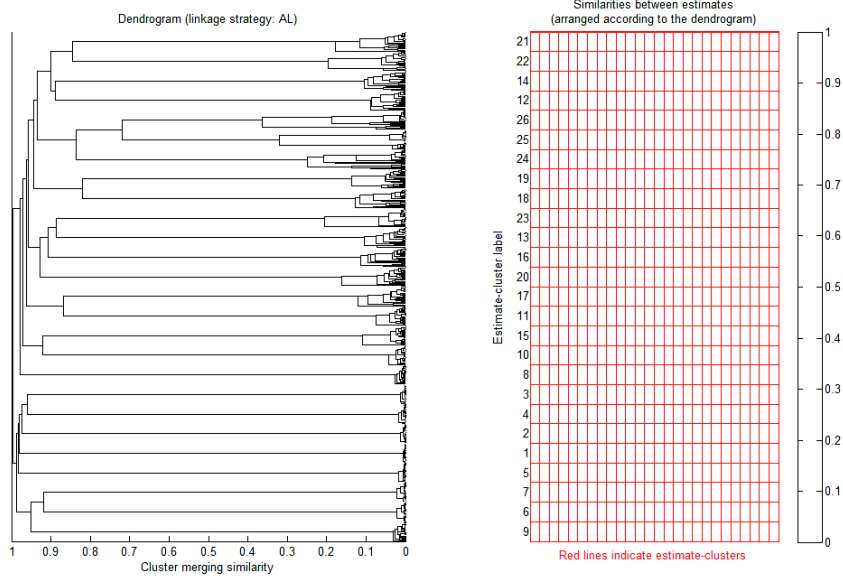
[1 0 -1 0 0 0 0 0 0] X 10

Anexo 8. (Continuación 2).

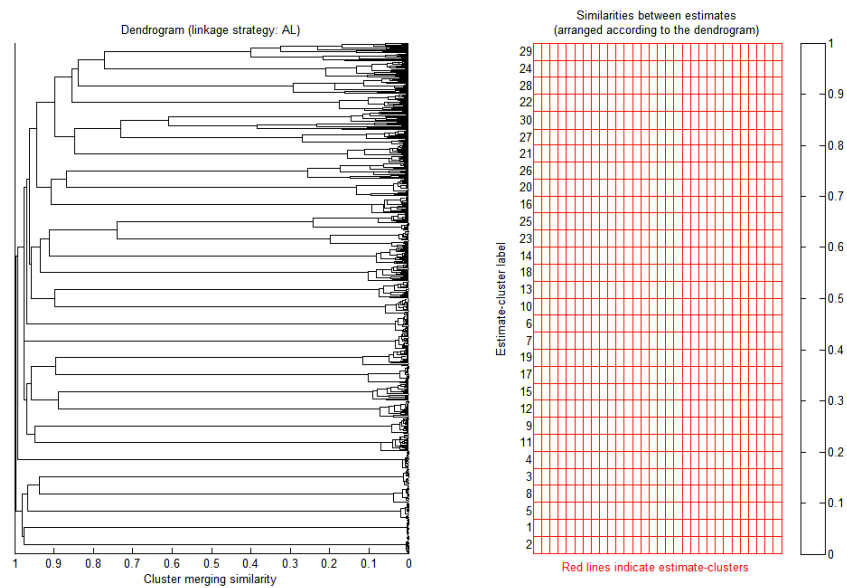


Anexo 9. Dendogramas y graficas de similitud de los componentes independientes.

MIDt

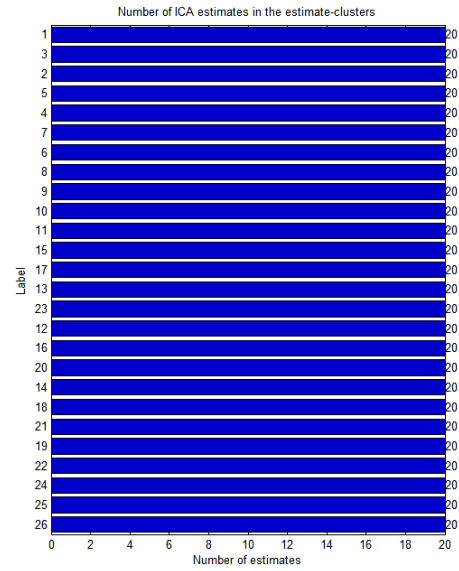
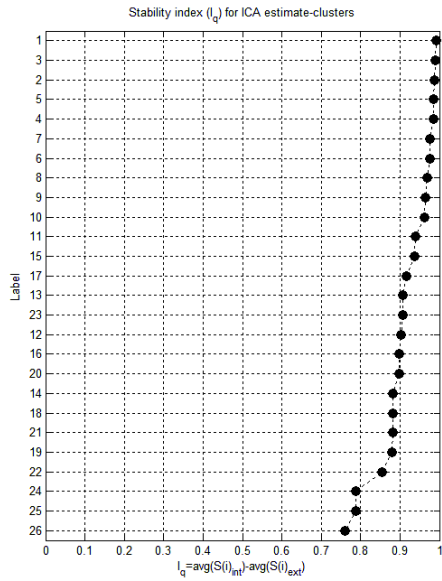


FMt

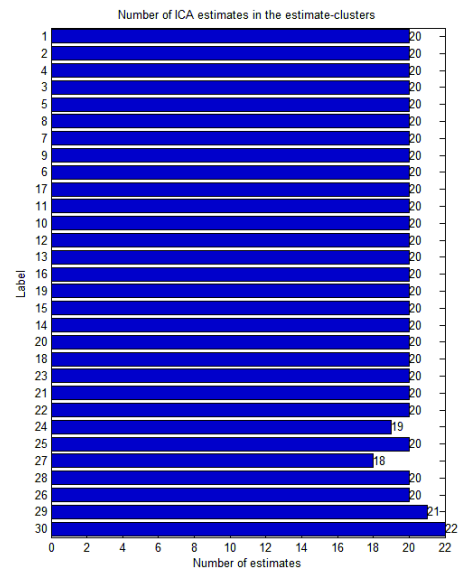
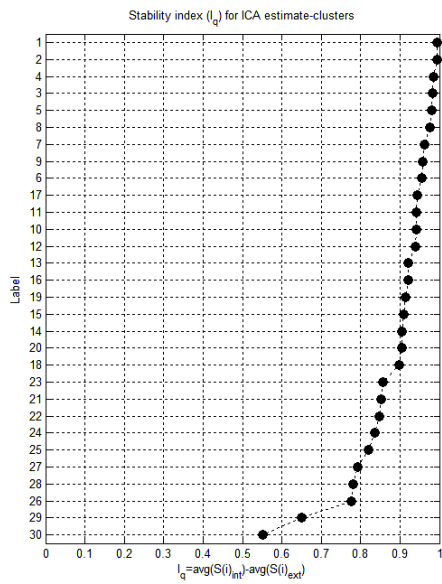


Anexo 10. Índice de calidad (I_q) de los componentes independientes.

MIDt

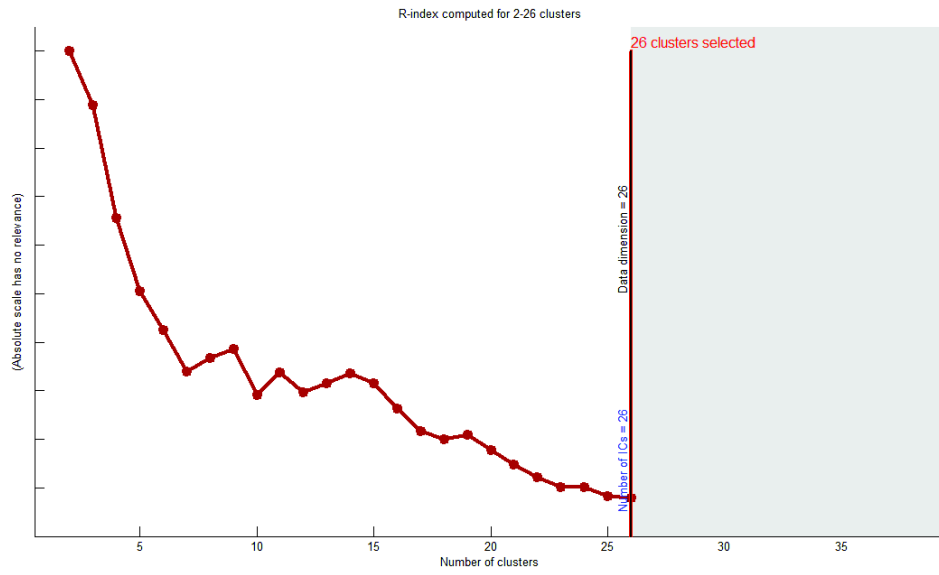


FMt

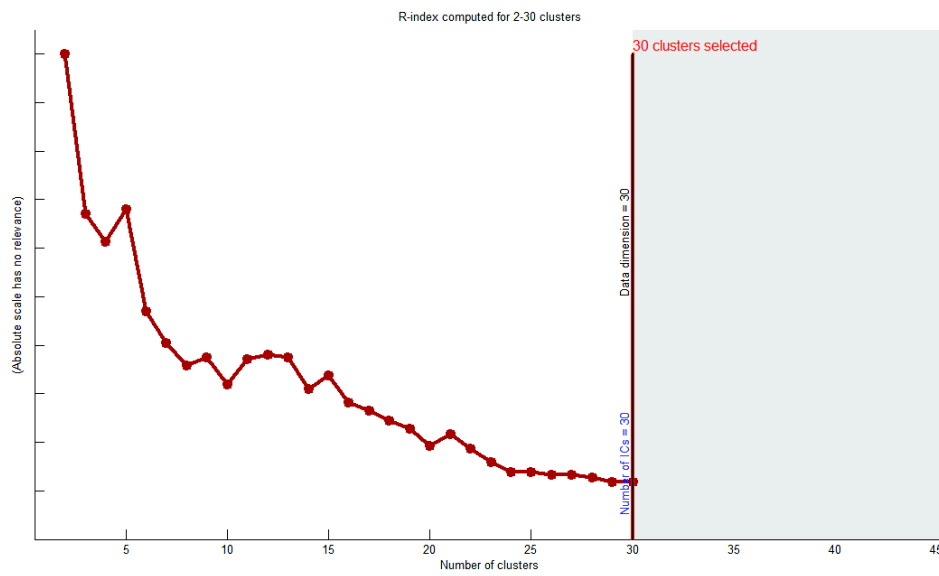


Anexo 11. Índice R de los componentes independientes.

MIDt

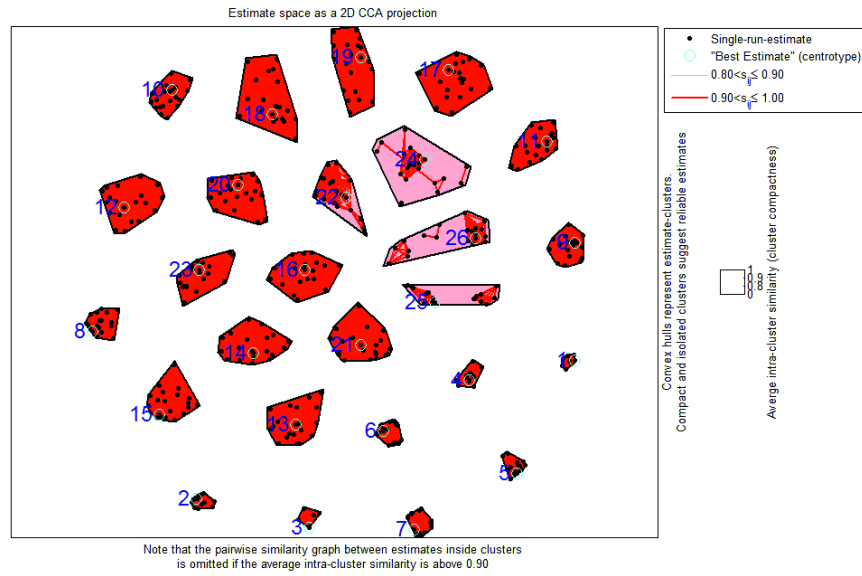


FMt

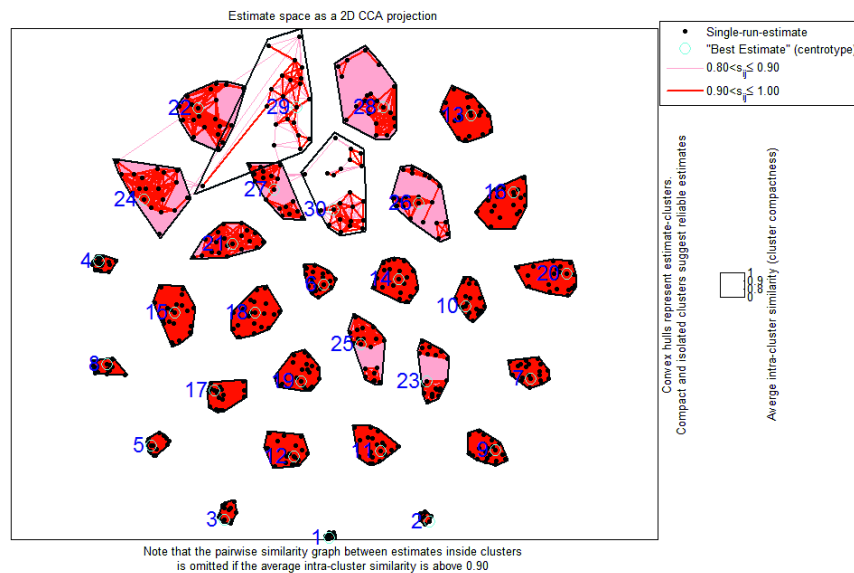


Anexo 12. Grafica 2-D de los componentes independientes.

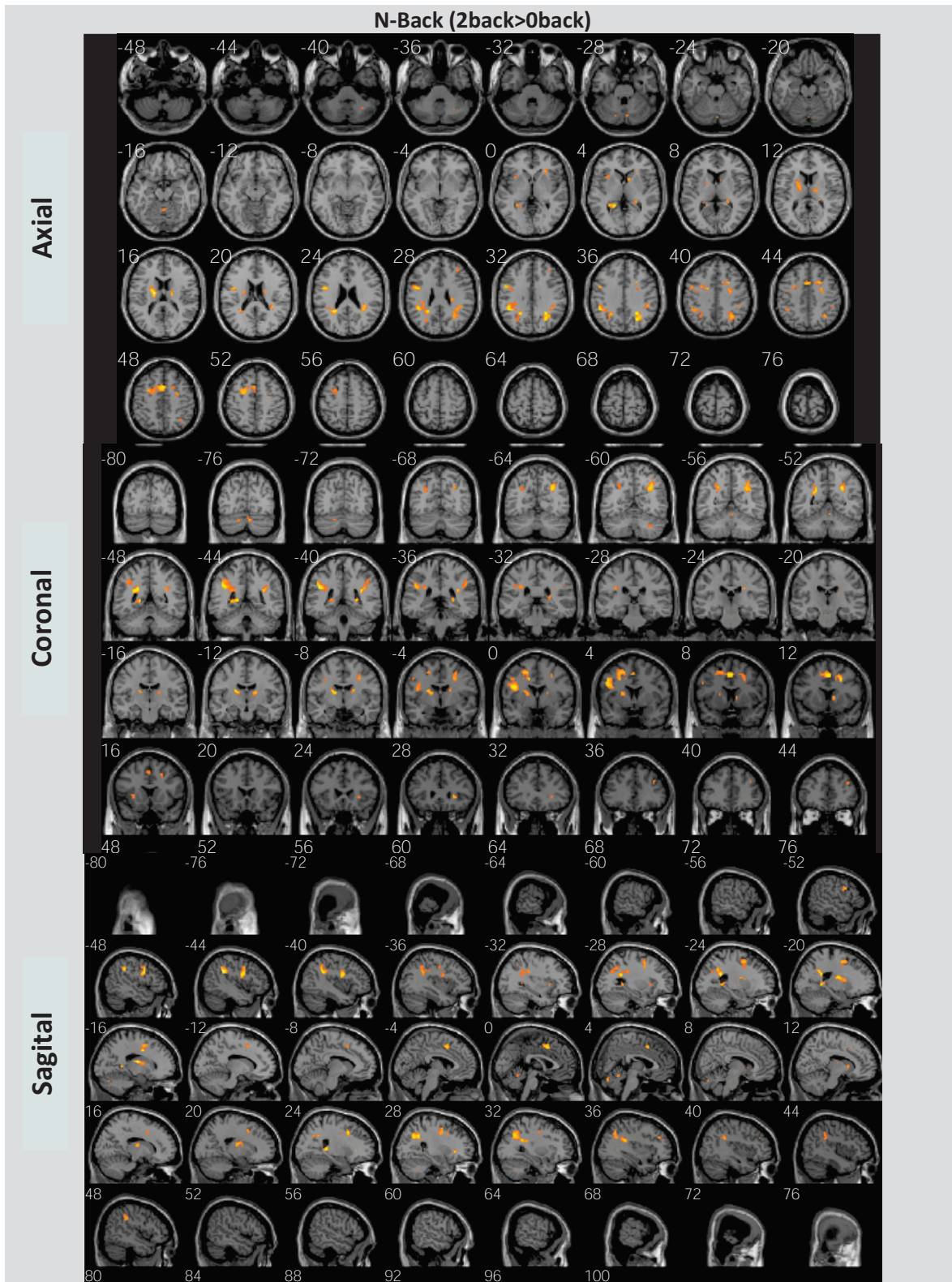
MIDt



FMt

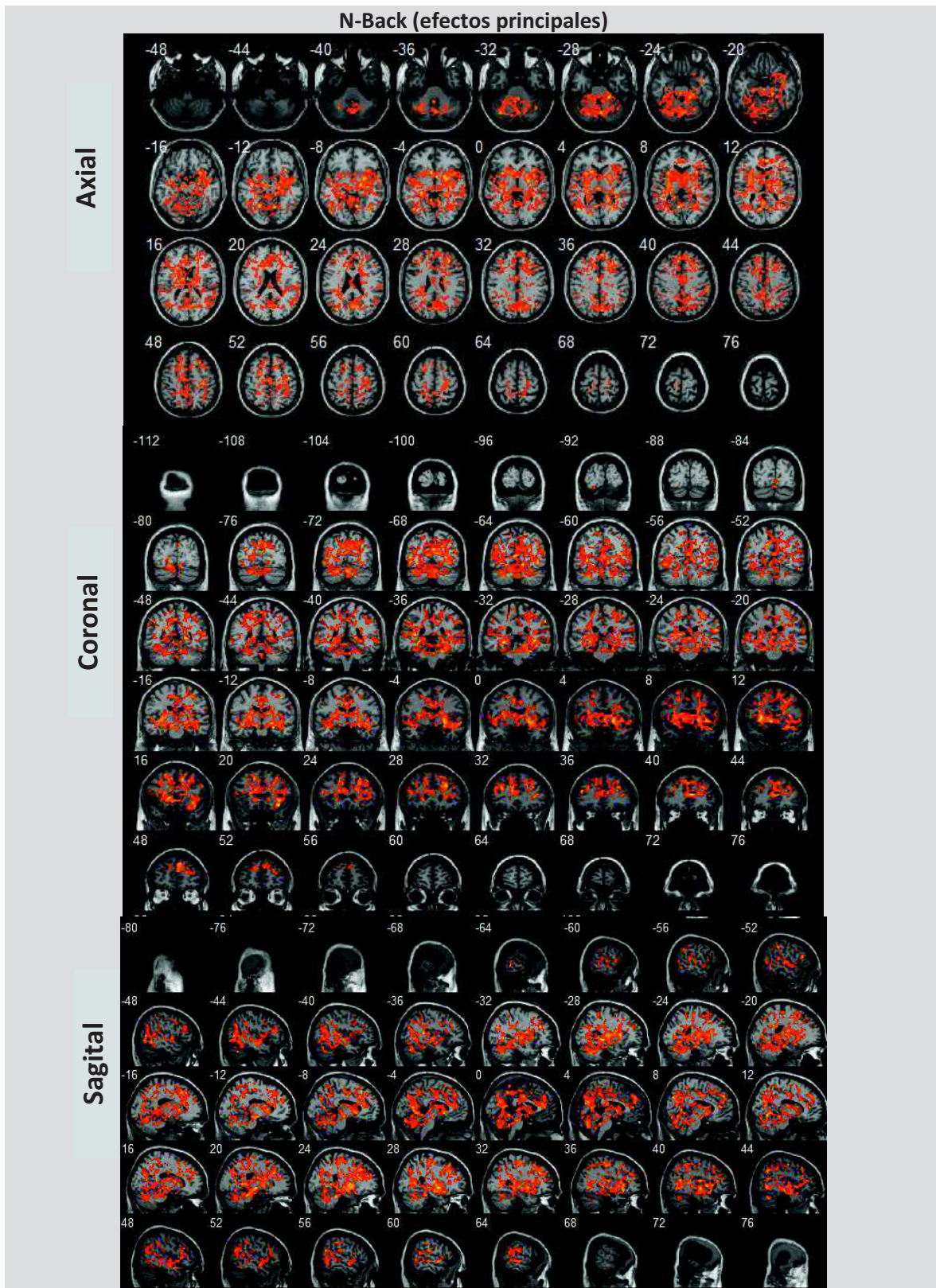


Anexo 13. "Slice View" de los contrastes principales (xjView).



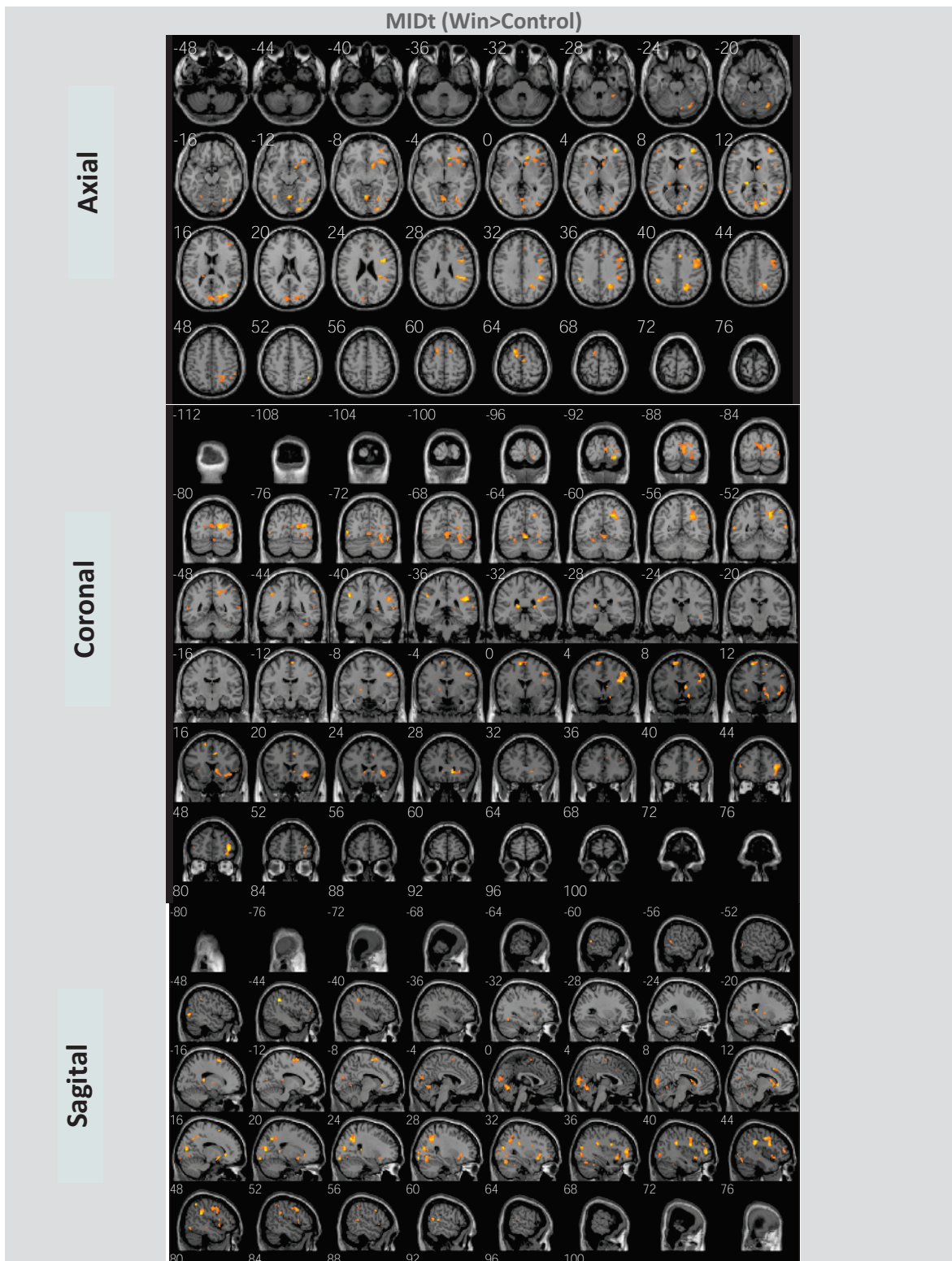
Prueba de t simple, tamaño de vóxel=10, $P < 0.005$, $n = 10$.

Anexo 13. (Continuación 1).



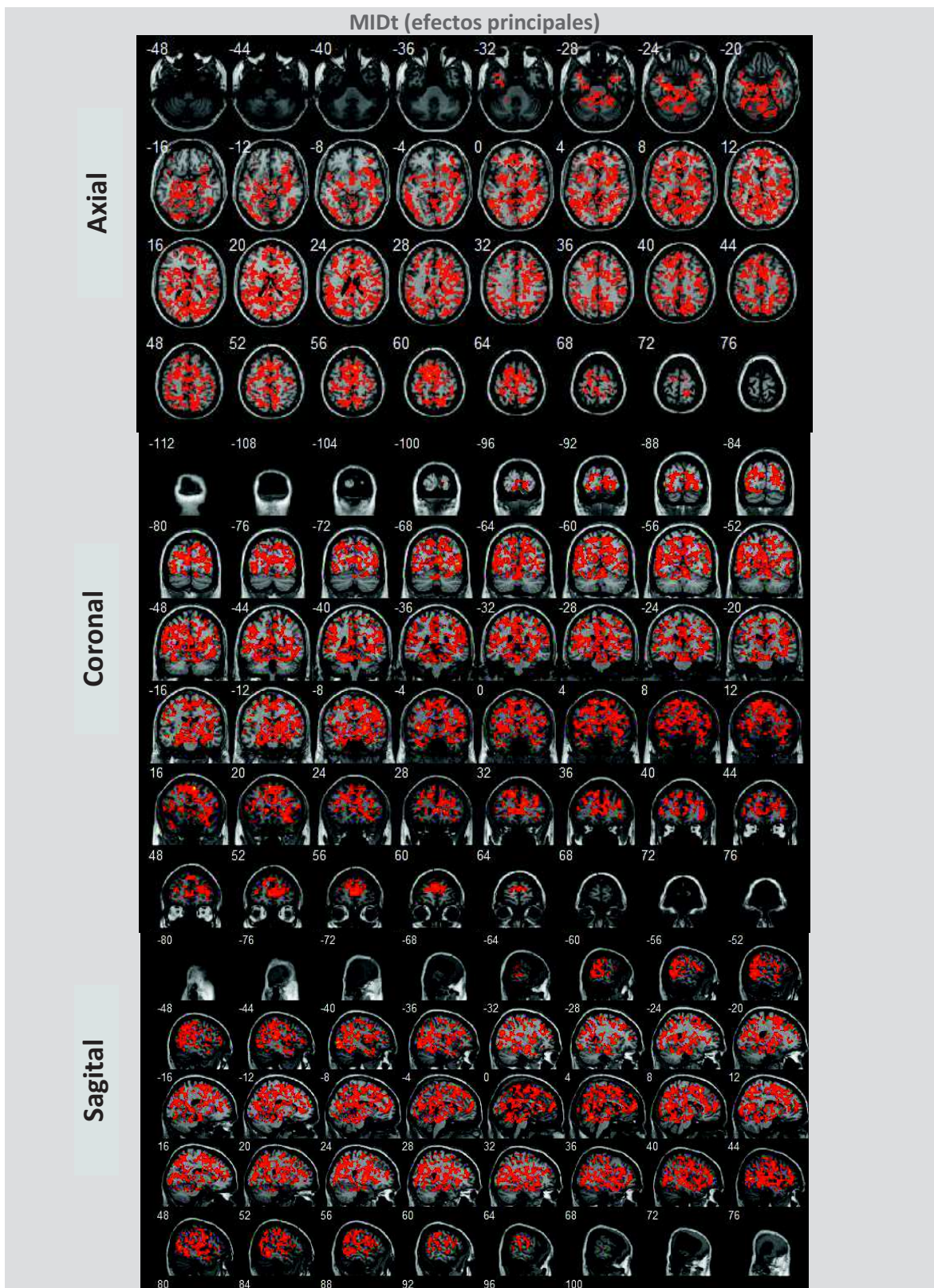
Prueba de t simple, tamaño de vóxel=10, $P < 0.005$, $n = 10$.

Anexo 13. (Continuación 2).

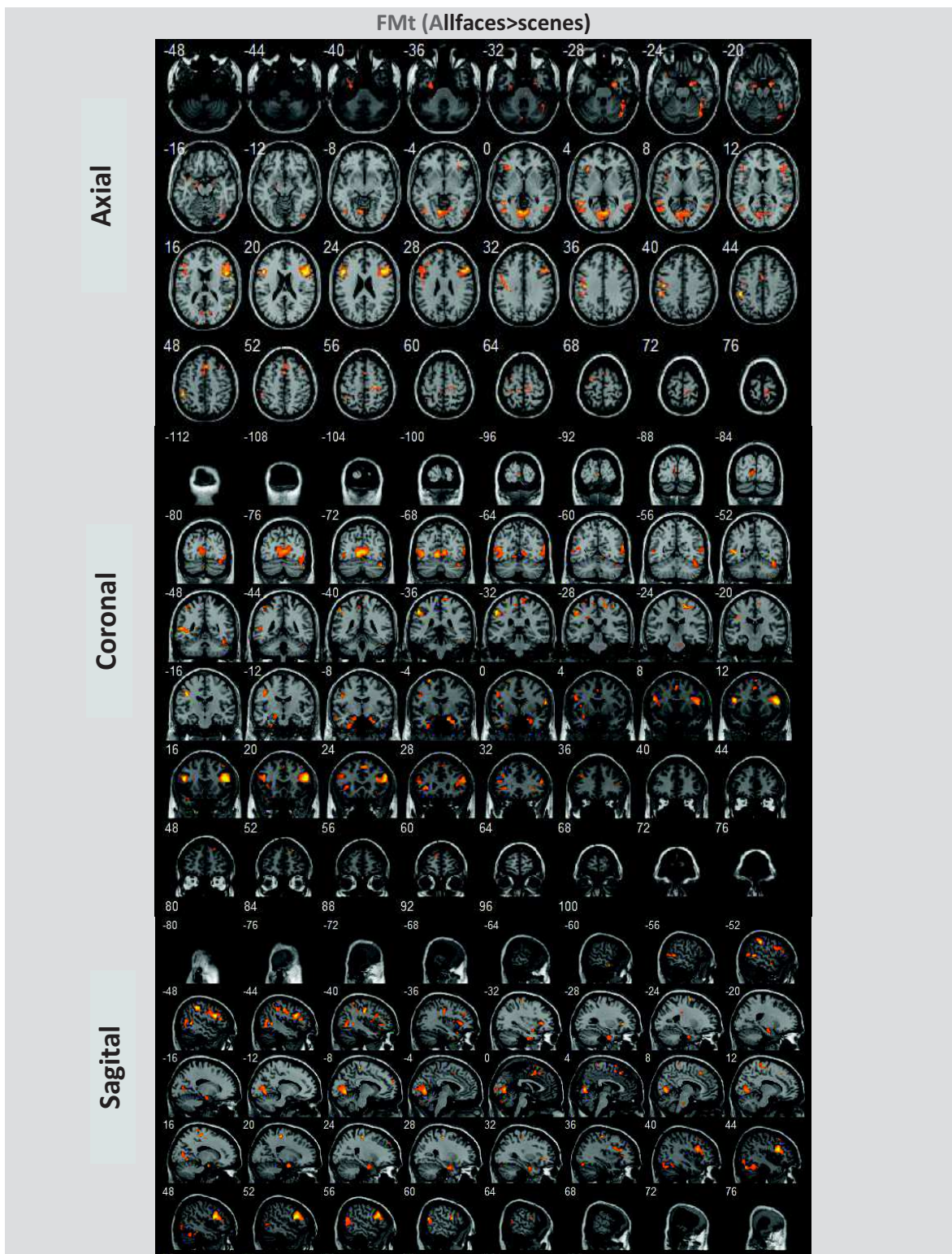


Prueba de t simple, tamaño de vóxel=10, $P < 0.005$, $n = 10$.

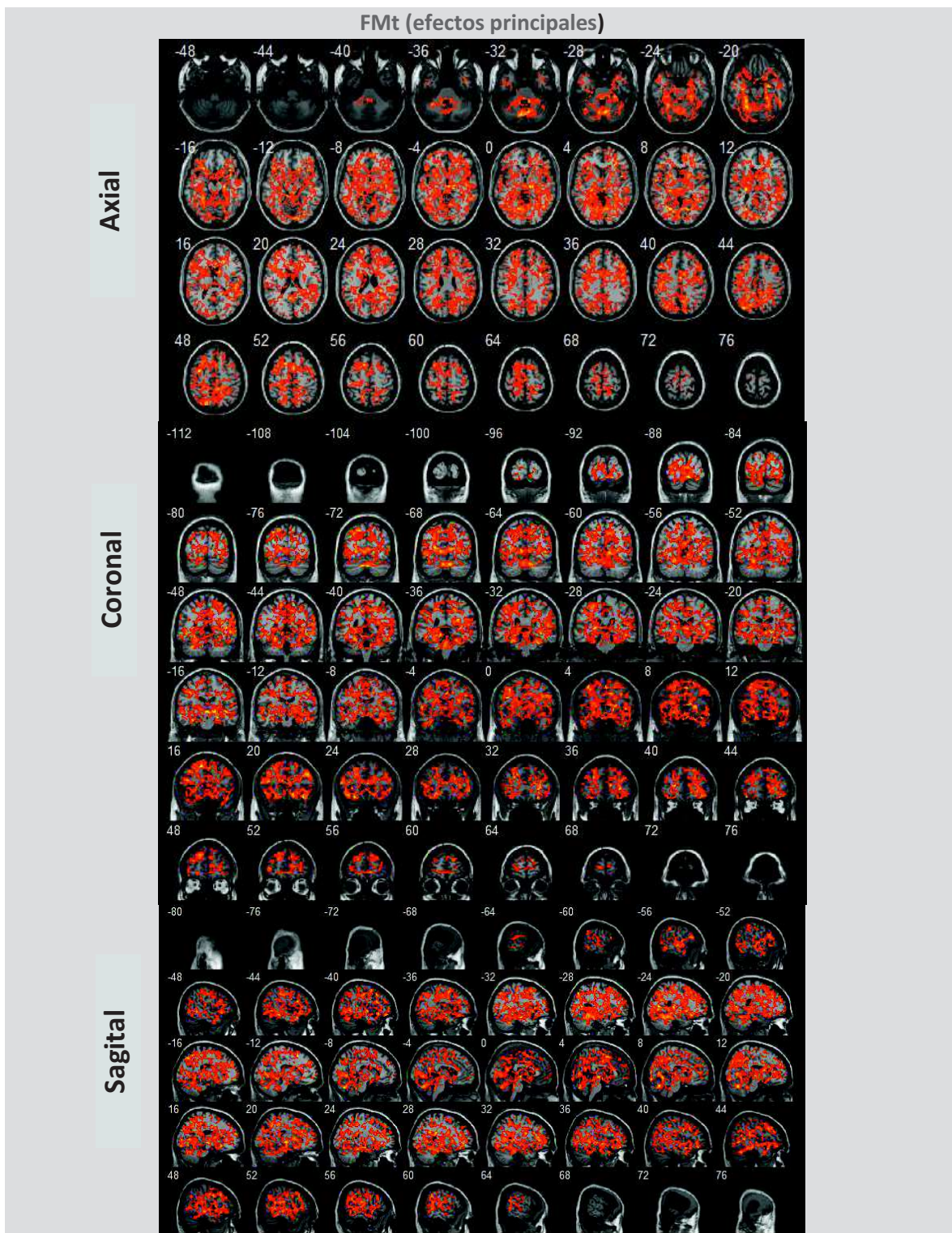
Anexo 13. (Continuación 3).



Prueba de t simple, tamaño de vóxel=10, $P < 0.005$, $n = 10$.



Prueba de t simple, tamaño de vóxel=10, $P < 0.005$, $n = 10$.



Prueba de t simple, tamaño de vóxel=10, $P < 0.005$, $n = 10$.

Anexo 14. Coordenadas de las regiones principales implicadas los modelos de DCM.

Modelo de DCM para el paradigma N-Back				
Contraste	Main Effects (grupal)			
Region	VC	AC	dIPFC	PC
PMG.	MNI (x, y, z): 10 -58 2 T= 8.33	MNI (x, y, z): 8 40 12 T= 12.21	MNI (x, y, z): 30 30 34 T= 6.53	MNI (x, y, z): 8 -78 34 T= 10.78
VOI	1	2	3	4
Sujeto	Main Effects (individual)	2-back>0-Back (individual)		
1	MNI (x, y, z): 12 -92 14 T= 9.08	MNI (x, y, z): 2 58 2 T= 6.73	MNI (x, y, z): 40 38 14 T= 40 38 14	MNI (x, y, z): 38 -48 34 T= 3.06
2	MNI (x, y, z): -16 -76 -12 T=12.55	MNI (x, y, z): 8 54 10 T= 17.85	MNI (x, y, z): -62 6 28 T= 4.08	MNI (x, y, z): -10 -60 48 T= 4.85
3	MNI (x, y, z): -4 -80 24 T= 8.88	MNI (x, y, z): -4 52 -2 T= 9.92	MNI (x, y, z): - - - T= - - -	MNI (x, y, z): 44 -46 44 T= 4.53
4	MNI (x, y, z): -2 -98 -2 T= 12.81	MNI (x, y, z): 4 54 2 T= 14.05	MNI (x, y, z): 46 32 24 T= 5.17	MNI (x, y, z): -2 -68 30 T= 4.29
5	MNI (x, y, z): -24 -90 -16 T= 13.8	MNI (x, y, z): 8 44 28 T= 9.11	MNI (x, y, z): 60 4 26 T= 4.29	MNI (x, y, z): 58 -30 38 T= 3.69
6	MNI (x, y, z): -4 -86 12 T= 14.88	MNI (x, y, z): - - - T= - - -	MNI (x, y, z): - - - T= - - -	MNI (x, y, z): 14 -78 50 T= 4.06
7	MNI (x, y, z): 16 -90 20 T= 9.77	MNI (x, y, z): 4 58 2 T= 12.06	MNI (x, y, z): 56 10 38 T= 4.14	MNI (x, y, z): 50 -34 52 T= 5.71
8	MNI (x, y, z): -30 -88 -20 T= 7.67	MNI (x, y, z): -8 38 -4 T= 11.10	MNI (x, y, z): - - - T= - - -	MNI (x, y, z): -42 -34 34 T= 3.25
9	MNI (x, y, z): -16 -90 -22 T= 7.93	MNI (x, y, z): -8 48 16 T= 7.79	MNI (x, y, z): -50 4 36 T= 3.29	MNI (x, y, z): 36 -38 40 T= 5.63
10	MNI (x, y, z): 20 -94 -18 T= 10.94	MNI (x, y, z): -22 44 12 T= 11.79	MNI (x, y, z): -44 30 34 T= 4.89	MNI (x, y, z): -6 -58 48 T= 6.29

PMG.= punto máximo en coordenadas MNI de cada región del modelo a nivel grupal. VOI= volumen de interés en forma de esfera de 4mm que contiene la primer eigen-variable (primer componente principal) de todos los vóxeles centrados al valor de la coordenada de referencia de cada estructura del modelo. VC= corteza visual (BA18). AC= Cíngulo anterior. dIPFC= corteza Prefrontal Dorsolateral (BA9, 46). PC= corteza parietal (BA7, 40). El color rojo indica los sujetos que fueron descartados por no presentar activación en las regiones propuestas. Para todo se utilizó un umbral de P<0.005, tamaño de clúster (k)=10 vóxeles y n=10.

Anexo 14. (Continuación 1).

Modelo de DCM para el paradigma MIDt.			
Contraste	Main Effects (grupal)		
Region	TAL	INS	NACC
PMG.	MNI (x, y, z): 22 -30 8 T= 6.84	MNI (x, y, z): -40 -4 6 T= 16.26	MNI (x, y, z): -4 6 2 T= 5.30
VOI	1	2	3
Sujeto	Win>Loss (individual)	win>control (individual)	Win>Loss (individual)
1	MNI (x, y, z): -16 -28 4 T= 2.42	MNI (x, y, z): 42 24 2 T= 3.51	MNI (x, y, z): -12 12 -12 T= 2.59
2	MNI (x, y, z): 4 -18 8 T= 3.04	MNI (x, y, z): 50 12 16 T= 4.05	MNI (x, y, z): -14 6 -14 T= 4.92
3	MNI (x, y, z): -22 -32 12 T= 2.86	MNI (x, y, z): -34 10 -2 T= 2.36	MNI (x, y, z): 14 4 -14 T= 3.02
4	MNI (x, y, z): 14 -20 16 T= 2.16	MNI (x, y, z): -26 20 -8 T= 2.42	MNI (x, y, z): - - - T= - - -
5	MNI (x, y, z): -14 -12 -2 T= 2.38	MNI (x, y, z): 46 14 0 T= 2.77	MNI (x, y, z): 8 12 -12 T= 2.93
6	MNI (x, y, z): -20 -24 12 T= 2.85	MNI (x, y, z): 36 18 -8 T= 3.13	MNI (x, y, z): -8 6 -4 T= 2.57
7	MNI (x, y, z): 20 -34 4 T= 2.87	MNI (x, y, z): 30 22 -12 T= 3.07	MNI (x, y, z): -16 6 -14 T= 3.9
8	MNI (x, y, z): -2 -18 8 T= 2.17	MNI (x, y, z): - - - T= - - -	MNI (x, y, z): - - - T= - - -
9	MNI (x, y, z): -8 -12 18 T= 1.99	MNI (x, y, z): 36 24 -6 T= 3.28	MNI (x, y, z): -4 12 -4 T= 1.88
10	MNI (x, y, z): -14 -34 8 T= 2.07	MNI (x, y, z): -28 20 -12 T= 4.34	MNI (x, y, z): - - - T= - - -

PMG.= punto máximo en coordenadas MNI de cada región del modelo a nivel grupal. VOI= volumen de interés en forma de esfera de 6mm que contiene la primer eigen-variable (primer componente principal) de todos los vóxeles centrados al valor de la coordenada de referencia de cada estructura del modelo. TAL= tálamo. INS= ínsula. NACC= Núcleo Accumbens. El color rojo indica los sujetos que fueron descartados por no presentar activación en las regiones propuestas. Para todo se utilizó un umbral de P<0.005, tamaño de clúster (k)=10 vóxeles y n=10.

Anexo 14. (Continuación 2).

Modelo de DCM para el paradigma FMT.				
Contraste	Main Effects (grupal)			
Region	VC	GF	AMI	OFC
PMG.	MNI (x, y, z): -28 -74 42 T= 8.5	MNI (x, y, z): -26 -42 -18 T= 7.95	MNI (x, y, z): 24 -8 -20 T= 6.10	MNI (x, y, z): -26 24 -16 T= 9.09
VOI	1	2	3	4
Sujeto	Main Effects (individual)	Allfaces>Scenes (individual)		
1	MNI (x, y, z): 26 -48 -10 T= 59.4	MNI (x, y, z): 38 -48 -18 T= 7.15	MNI (x, y, z): -24 -2 -12 T= 3.45	MNI (x, y, z): -36 30 -2 T= 3.67
2	MNI (x, y, z): 36 -72 -18 T= 45.49	MNI (x, y, z): 36 -72 -18 T= 9.47	MNI (x, y, z): - - - T= - - -	MNI (x, y, z): - - - T= - - -
3	MNI (x, y, z): 52 -76 -2 T= 26 .45	MNI (x, y, z): 42 -76 -18 T= 4.60	MNI (x, y, z): 24 -2 -26 T= 2.66	MNI (x, y, z): -42 28 -10 T= 2.46
4	MNI (x, y, z): -36 -82 -22 T= 7.46	MNI (x, y, z): -40 -82 -22 T= 7.98	MNI (x, y, z): -30 -2 -18 T= 2.11	MNI (x, y, z): 34 62 6 T= 3.16
5	MNI (x, y, z): 26 -68 -14 T= 34.45	MNI (x, y, z): 44 -48 -20 T= 4.80	MNI (x, y, z): - - - T= - - -	MNI (x, y, z): - - - T= - - -
6	MNI (x, y, z): -36 -82 -18 T= 31.27	MNI (x, y, z): -36 -82 -18 T= 7.91	MNI (x, y, z): 18 -6 -18 T= 2.23	MNI (x, y, z): 12 64 20 T= 4.70
7	MNI (x, y, z): 32 -42 -10 T= 33.47	MNI (x, y, z): 46 -52 -24 T= 7.85	MNI (x, y, z): 20 -8 -16 T= 2.97	MNI (x, y, z): 4 60 -14 T= 3.09
8	MNI (x, y, z): -32 -44 -10 T= 20.08	MNI (x, y, z): -38 -52 -18 T= 4.02	MNI (x, y, z): - - - T= - - -	MNI (x, y, z): - - - T= - - -
9	MNI (x, y, z): 26 -50 -10 T= 27.82	MNI (x, y, z): -36 -80 -14 T= 6.68	MNI (x, y, z): -20 -6 -16 T= 2.75	MNI (x, y, z): -20 10 -20 T= 2.71
10	MNI (x, y, z): 48 -66 -18 T= 73.55	MNI (x, y, z): 48 -64 -20 T= 13.47	MNI (x, y, z): -30 -4 -14 T= 3.25	MNI (x, y, z): 14 66 14 T= 3.63

PMG.= punto máximo en coordenadas MNI de cada región del modelo a nivel grupal. VOI= volumen de interés en forma de esfera de 5mm que contiene la primer eigen-variable (primer componente principal) de todos los vóxeles centrados al valor de la coordenada de referencia de cada estructura del modelo. VC= corteza visual (BA19). GF= giro fusiforme. AMI= amígdala. OFC= corteza Orbitofrontal. El color rojo indica los sujetos que fueron descartados por no presentar activación en las regiones propuestas. Para VC y GF se utilizó un umbral de P<0.005 y tamaño de clúster (k)=10 vóxeles, mientras que, para AMI y OFC se utilizó un umbral de P<0.05 unc., un tamaño de clúster de (k)= 10 vóxeles y n=10.

Anexo 15. Seminarios, Cursos y Publicaciones durante el posgrado.

- 2017** Manejo de parámetros de adquisición, diseño/manipulación de paradigmas experimentales y pre-procesamiento de neuroimágenes en fMRI. UAM-I, Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica (CI3M). 3 Horas. (Impartido).
- 2017** Morphometry, Functional and Effective Connectivity in fMRI. UAM-I, Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica (CI3M). 2 Horas. (Impartido).
- 2016** Cesar Romero-Rebollar., Luis Jiménez-Ángeles., Eduardo Antonio Dragustinovis-Ruiz. and Verónica Medina-Bañuelos.- Neural Modulation in Aversive Emotion Processing: An Independent Component Analysis Study. Computational and Mathematical Methods in Medicine (Artículo).
- 2016** Curso Fundamental de Resonancia Magnética Funcional (fMRI). UAM-I, Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica (CI3M), Biomédicas UNAM. 3 Horas (Impartido).
- 2015** Ramírez-M Martín, Dragustinovis-R. E. A. y Flores-L Miguel.- Comparación de Concentración de materia gris mediante un modelo de muestra completa y separada con DARTEL: un estudio de VBM. XXXVIII Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica (Impartido).
- 2015** Taller de Resonancia Magnética Funcional: diseño de paradigmas y procesamiento de imágenes. XXXVIII Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica. 2 Horas (Impartido).
- 2015** Ponencia Principios de Resonancia Magnética Funcional. Escuela Nacional de Antropología e Historia- CI3M. 3 Horas (Impartido).



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00117

Matrícula: 2342601294

ANÁLISIS DE LA CONECTIVIDAD EFECTIVA Y FUNCIONAL EN LOS PARADIGMAS DE MEMORIA DE TRABAJO, ANTICIPACIÓN A LA RECOMPENSA Y RECONOCIMIENTO FACIAL DE EMOCIONES; UN ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (fMRI).

En la Ciudad de México, se presentaron a las 12:00 horas del día 21 del mes de abril del año 2017 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DRA. VERONICA MEDINA BAÑUELOS
DR. CESAR ROMERO REBOLLAR
DR. ERICK HUMBERTO PASAYE ALCARAZ

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: EDUARDO ANTONIO DRAGUSTINOVIS RUIZ

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:


Aprobar

Ato continuo, la presidenta del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.




Eduardo Antonio Dragustinovis R
EDUARDO ANTONIO DRAGUSTINOVIS RUIZ
ALUMNO

REVISÓ



LIC. JULIO CÉSAR DE LARA ISASSI
DIRECTOR DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI



DR. JOSE GILBERTO CORDOBA HERRERA

PRESIDENTA



DRA. VERONICA MEDINA BAÑUELOS

VOCAL



DR. CESAR ROMERO REBOLLAR

SECRETARIO



DR. ERICK HUMBERTO PASAYE ALCARAZ