



## **EL CEREBRO COMO UN SISTEMA DINAMICO HIBRIDO**

Tesis entregada a

LA UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO

En Cumplimiento Parcial de los requisitos para optar al grado de Doctor en Ciencias con  
Mención en Biofísica y Biología Computacional

Facultad de Ciencias

Por

DAVID ALBERTO ARAYA GÁLVEZ

Junio, 2023

Dirigida por:

PhD. Wael El-Deredy

Co-Dirigida por:

PhD. Nelson Trujillo Barreto



**FACULTAD DE CIENCIAS  
UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO**

**INFORME DE APROBACIÓN  
TESIS DE DOCTORADO**

**Se informa a la Facultad de Ciencias que la Tesis de Doctorado presentada por:**

**DAVID ALBERTO ARAYA GÁLVEZ**

**Ha sido aprobada por la comisión de Evaluación de la tesis como requisito para optar al grado de Doctor en Ciencias con mención en Biofísica y Biología Computacional, en el examen de Defensa de Tesis rendido el día 09 del Mes de Mayo de 2023**

**Director/a de Tesis:**

**Dr/a.**

---

**Co-Director/a de Tesis:**

**Dr/a.**

---

**Comisión de Evaluación de la Tesis**

**Dr/a.**

---

**Evaluador/a interno/a**

**Dr/a.**

---

**Evaluador/a in/externo/a**

**Dr/a.**

---

**Evaluador/a in/externo/a**

.Aquí tenemos un kilo y medio de masa gelatinosa que se puede sostener en la palma de su mano, con la cual pueden contemplar el inmenso espacio interestelar. Pueden contemplar el significado del infinito y pueden contemplarse a sí mismos contemplando el significado del infinito. Y esta peculiar cualidad recursiva que llamamos auto conciencia, que yo creo que es el Santo Grial de la neurociencia, de la neurología, y ojalá, algún día, entendamos cómo funciona”.

Vilayanur S. Ramachandran

# AGRADECIMIENTOS

No cabe duda de que estos años han sido bien extraños y complejos en todo el sentido de la palabra. Por esta razón, este agradecimiento cobra un mayor valor e importancia para mí. Agradezco principalmente el gran apoyo e infinita paciencia durante este periodo a:

- Mi esposa Natalia e hijos Amanda, Mariano y Bernardo
- Mi padre Pedro que falleció hace unos meses y mi madre Gloria aquejada de Alzheimer
- Mi profesor guía Wael El-Deredy y co-guía Nelson Trujillo Barreto

# RESUMEN

Las funciones cognitivas del cerebro emergen a partir de la interacción o conectividad de múltiples regiones que están continuamente cambiando en el tiempo, dando lugar a lo que conocemos como redes cerebrales dinámicas o no estacionarias. Para intentar entender este complejo fenómeno es de vital importancia disponer de modelos generativos que sean capaces de simular este proceso y permitir visualizar, manipular y controlar este fenómeno. Entre mayor sea la capacidad explicativa del modelo se requerirá una mayor cantidad de parámetros a estimar, lo que incrementará la incertidumbre del modelo. Una alternativa para minimizar esta incertidumbre es disponer de herramientas que permitan asignar los valores a estos parámetros en forma automática a partir de una señal observada del cerebro, como EEG o fMRI. Sin embargo, el problema de la no estacionaridad de las redes cerebrales hace compleja y difícil esta tarea.

En esta tesis se desarrolla el modelo generativo de la actividad cerebral HSMM-MAR, el cual modela el fenómeno de la conectividad cerebral dinámica efectiva estimando sus parámetros a partir de la señal observada del cerebro (EEG/MEG o fMRI). Para abordar el problema de la no estacionaridad de las redes cerebrales se utiliza la teoría de sistemas híbridos, específicamente del modelo de Semi Markov Oculto (HSMM). HSMM aborda el problema de la no estacionaridad de las redes cerebrales como cambios o transiciones rápidas de estados cerebrales (variable discreta), donde un estado se define como un periodo de tiempo donde la conectividad es estacionaria y en la cual se genera la actividad cerebral (variable continua). Actualmente en el estado del arte, ya se ha utilizado esta idea mediante el uso de modelos de Markov ocultos (HMM). Sin embargo, la distribución geométrica de las duraciones de

---

los estados implícitas en HMM la hace inapropiado para modelar con exactitud los estados cerebrales. Esta falencia incentiva la formulación de este desarrollo basado en HSMM, una generalización de HMM que modela la distribución de duración de manera explícita. HSMM presenta un mejor desempeño que HMM, en cuanto a recuperar la secuencia de estados cerebrales y los parámetros del modelo en el caso de datos simulados y presenta una mejor caracterización de la duración de los estados en el caso de los datos reales.

Otro aspecto relevante es que HSMM-MAR utiliza la información del Conectoma Humano para estimar los parámetros del modelo de forma más eficiente y requiere una cantidad de datos muy inferior que aquellos casos en los que no se utiliza esta información.

HSMM-MAR es un modelo bayesiano jerárquico, que estima sus parámetros sobre la base de la señal observada usando Bayes Variacional. Se verificó y validó el desempeño del modelo desarrollado en esta tesis mediante datos simulados y datos reales.

HSMM-MAR permitiría capturar propiedades fundamentales del funcionamiento del cerebro, los cuales se verían alterados en los trastornos cerebrales y, por ende, se verán afectados también los parámetros del modelo. Por lo tanto, características generadas a partir de los parámetros pueden ser utilizadas para la detección del trastorno cerebral. Más aún esta característica pudiera convertirse en un marcador de la progresión del trastorno y permitir la detección de forma anticipada antes de la aparición de los síntomas.

# ABSTRACT

Cognitive functions of the brain emerge from the interaction or connectivity of multiple regions that are continuously changing over time, giving rise to what we know as dynamic or non-stationary brain networks. To attempt to understand this complex phenomenon, it is vitally important to have generative models that are capable of simulating this process and allowing visualization, manipulation, and control of this phenomenon. The greater the explanatory capacity of the model, the more parameters will need to be estimated, which will increase the uncertainty of the model. An alternative to minimize this uncertainty is to have tools that allow the values of these parameters to be assigned automatically from an observed brain signal, such as EEG or fMRI. However, the problem of non-stationarity of brain networks makes this task complex and difficult

In this thesis, the generative model of brain activity HSMM-MAR is developed, which models the phenomenon of effective dynamic brain connectivity by estimating its parameters from the observed brain signal (EEG/MEG or fMRI). To address the problem of non-stationarity of brain networks, hybrid systems theory is used, specifically the Hidden Semi-Markov Model (HSMM). HSMM addresses the problem of non-stationarity of brain networks as rapid changes or transitions of brain states (discrete variable), where a state is defined as a period of time where connectivity is stationary and in which brain activity is generated (continuous variable). Currently in the state of the art, this idea has already been used through the use of Hidden Markov Models (HMM). However, the geometric distribution of state durations implicit in HMM makes it inappropriate to accurately model brain states. This shortcoming encourages the formulation of this development based on HSMM, a generalization of HMM that models

---

the duration distribution explicitly. HSMM performs better than HMM, in terms of recovering the sequence of brain states and the parameters of the model in the case of simulated data and presents a better characterization of the duration of states in the case of real data

Another relevant aspect is that HSMM-MAR uses information from the Human Connectome to estimate the model parameters more efficiently and requiring a much smaller amount of data than if this information is not used.

HSMM-MAR is a hierarchical Bayesian model, which estimates its parameters based on the observed signal using Variational Bayes. The performance of the model developed in this thesis was verified and validated using simulated data and real data.

HSMM-MAR would allow capturing fundamental properties of brain functioning, which would be altered in brain disorders and, therefore, the model parameters would also be affected. Therefore, features generated from the parameters can be used for the detection of the brain disorder. Furthermore, this feature could become a marker of the progression of the disorder and allow detection in advance of the onset of symptoms.

# HIPOTESIS

- La utilización de modelos híbridos como los modelos de Semi-Markov Ocultos (HSMM), permite caracterizar en forma explícita la duración de los estados cerebrales, lo que mejora la estimación de la conectividad cerebral cambiante en el tiempo.

## OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un modelo generativo de la actividad cerebral que permite caracterizar en forma explícita la duración de los estados y por lo tanto mejorar estimación de la conectividad cerebral cambiante en el tiempo.

## OBJETIVO ESPECIFICO

- Implementar el modelo HSMM para modelar explícitamente la duración de los estados cerebrales y comparar el desempeño con el modelo HMM en la detección de estados cerebrales. [Artículo 1]
- Integrar la modelación de la conectividad cerebral en el modelo HSMM. [Artículo 2]
- Incorporar otra capa al modelo generativo para generar la señal de EEG a partir de la actividad cerebral de fuente.

# CONTENIDOS

<b>RESUMEN</b>	<b>I</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>III</b>
<b>HIPOTESIS</b>	<b>V</b>
<b>CONTENIDOS</b>	<b>VI</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>IX</b>
<b>ABREVIACIONES USADAS Y GLOSARIO</b>	<b>XI</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>2. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>7</b>
2.1. Caracterización de las redes cerebrales . . . . .	7
2.2. No estacionaridad de las redes cerebrales . . . . .	9
2.3. Implementación . . . . .	11
2.3.1. Modelo Oculto de Markov HMM . . . . .	11
2.3.2. Bayes variacional . . . . .	13
<b>3. HSMM CEREBRO COMO UN SISTEMA DINÁMICO HÍBRIDO</b>	<b>17</b>
3.1. Introducción . . . . .	18
3.2. Métodos . . . . .	21
3.2.1. Modelo oculto de semi Markov para la asignación dinámica del estado cerebral . . . . .	21

3.2.2.	HSMM para asignación de estados cerebrales dinámicos . . . . .	23
3.2.3.	Formulación e inferencia bayesiana de HSMM . . . . .	26
3.2.4.	Procedimiento para estimar el número de BS . . . . .	35
3.2.5.	Simulación . . . . .	36
3.2.6.	Evaluación del desempeño del modelo . . . . .	39
3.2.7.	Adquisición y análisis de datos empíricos . . . . .	42
3.3.	Resultados . . . . .	45
3.3.1.	Prueba de simulación de datos recuperación y reproducción de duraciones de BS . . . . .	45
3.3.2.	Asignación de BS bajo incertidumbre en los datos . . . . .	49
3.3.3.	Asignación de estados cognitivos (CS) . . . . .	51
3.3.4.	Datos EEG reales en estado de reposo: distribuciones de duración de cola ligera frente a cola pesada . . . . .	55
3.4.	Discusión . . . . .	56
<b>4.</b>	<b>HSMM-MAR MODELACION DE CONECTIVIDAD CEREBRAL</b>	<b>62</b>
4.1.	Resumen . . . . .	62
4.2.	Introducción . . . . .	63
4.3.	Métodos . . . . .	66
4.3.1.	Descripción del modelo MAR . . . . .	66
4.3.2.	Descripción del modelo HSMM-MAR . . . . .	66
4.3.3.	Distribución a priori de los parámetros . . . . .	70
4.3.4.	Inversión del Modelo . . . . .	72
4.3.5.	Procedimiento para estimar el número de estados . . . . .	78
4.3.6.	Restricción estructural . . . . .	78
4.3.7.	Simulaciones . . . . .	80
4.3.8.	Evaluación del modelo . . . . .	81
4.4.	Resultados . . . . .	83
4.4.1.	Simulación 1: Modelo genérico . . . . .	83
4.4.2.	Simulación 2: Simulación cerebro completo . . . . .	89

---

4.5. Discusión . . . . .	96
<b>5. INFERENCIA DE REDES DINÁMICAS USANDO EEG</b>	<b>100</b>
5.1. Introducción . . . . .	100
5.2. Métodos . . . . .	102
5.2.1. Descripción del modelo HsMM-MAR-MAP . . . . .	103
5.2.2. Distribuciones a priori de los parámetros . . . . .	105
5.2.3. Inversión del modelo . . . . .	107
5.2.4. Procedimiento para estimar el número de estados . . . . .	112
5.2.5. Simulaciones . . . . .	112
5.2.6. Evaluación del modelo . . . . .	112
5.3. Resultados . . . . .	113
5.4. Discusión . . . . .	114
<b>6. DISCUSIÓN GENERAL</b>	<b>117</b>
<b>7. CONCLUSIÓN</b>	<b>125</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>A</b>

# LISTA DE FIGURAS

3.1. Red Bayesiana Dinámica DBN de HSMM . . . . .	22
3.2. Etapas de la simulación de actividad EEG para HSMM . . . . .	38
3.3. Características de microestados . . . . .	47
3.4. Comparación distribuciones duracion . . . . .	48
3.5. JSD distribución de duración . . . . .	50
3.6. Precisión de la asignación de BS . . . . .	52
3.7. Poder discriminativo de HSMM vs HMM . . . . .	54
3.8. Energía libre negativa datos reales . . . . .	56
3.9. Topografías 5 Estados . . . . .	57
3.10. Distribución Duración, Ocupancia y matriz de transición . . . . .	58
3.11. Concordancia de la duración de los estados . . . . .	59
4.1. Grafo DBN de HSMM-MAR . . . . .	68
4.2. Generación de datos HSMM-MAR . . . . .	84
4.3. Convergencia energía Libre HSMM-MAR . . . . .	85
4.4. Recuperación número de estados HSMM-MAR sim 1 . . . . .	86
4.5. Recuperación coeficientes MAR en HSMM-MAR sim 1 . . . . .	87
4.6. Recuperación matriz transición HSMM-MAR sim 1 . . . . .	88
4.7. Recuperación distribución duración HSMM-MAR sim 1 . . . . .	89
4.8. Recuperación secuencia estados HSMM-MAR sim 1 . . . . .	90
4.9. Poder de predicción HSMM-MAR sim 1 . . . . .	91
4.10. Generación datos HSMM-MAR sim 2 . . . . .	92
4.11. Recuperación número de estados HSMM-MAR sim 2 . . . . .	93

---

4.12. Recuperación coeficientes MAR en HSMM-MAR sim 2 . . . . .	94
4.13. Recuperación matriz transición HSMM-MAR sim 2 . . . . .	94
4.14. Recuperación secuencia estados HSMM-MAR sim 2 . . . . .	95
4.15. Poder de predicción HSMM-MAR sim 2 . . . . .	96
5.1. DBN HSMM-MAR-MAP . . . . .	103
5.2. Recuperación secuencia de estados HSMM-MAR-MAP . . . . .	113
5.3. Recuperación de corriente de fuentes HSMM-MAR-MAP . . . . .	114
5.4. Recuperación de conectividad cerebral HSMM-MAR-MAP . . . . .	115
5.5. Recuperación de matriz de transición HSMM-MAR-MAP . . . . .	115

# ABREVIACIONES USADAS Y GLOSARIO

**AC:** Restricción anatómica

**AIF:** Función de auto información

**BF:** Factor de Bayes

**BS:** Estado cerebral

**DBN:** Red Bayesiana Dinámica

**DCM:** Modelo de causas dinámicas

**DKT:** Desikan-Killiany-Tourville

**DPS:** Puntuación de poder discriminativo

**EEG:** Electroencefalograma

**ELN:** Energía Libre Negativa

**FO:** Ocupancia fraccional

**fMRI:** Resonancia magnética funcional

**HDS:** Sistema Dinámico Híbrido

**HMM:** Modelos de Markov Oculto

**HSMM:** Modelos de Semi Markov Oculto

**IID:** independientes e idénticamente distribuidas

**JSD:** Divergencia Jensen-Shannon

**KL:** Divergencia de Kullback-Leibler

**LORETA:** Tomografía Electromagnética de Baja Resolución

**M/EEG:** Magnograma y electroencefalograma

**MAR:** Modelo Autoregresivo Multivariable

**MAP:** Mapeo a señal de EEG

---

**MNI:** Montreal Neurological Institute

**POO:** Programación Orientada a Objetos

**PET:** Tomografía por Emisión de Positrones

**PDF:** Función de densidad de probabilidad

**RE:** Restricción estructural

**ROI:** Región de interés

**SAS:** Puntuación de Precisión de Secuencia

**SNR:** Relación señal a ruido

**VB:** Bayes Variacional

CAPITULO

# 1

## INTRODUCCIÓN

La creación de conocimiento sobre el cerebro se ha originado en su mayoría sobre la base de la formulación de teorías descriptivas que buscan caracterizar o describir alguna función o parte del cerebro, proceso que finaliza normalmente en una representación simplificada del objeto de estudio, lo que se llama modelo descriptivo. Sin embargo, este enfoque descriptivo ha sido insuficiente considerando que las funciones del cerebro emergen de la interacción de miles de millones de neuronas y la visibilidad y accesibilidad a este mecanismo es muy limitada.

Una forma de enfrentar esta limitación es ir más allá de una descripción y llevar a cabo un proceso de emulación del mecanismo subyacente basándose en el conocimiento descriptivo de unidades básicas como una neurona o área cerebral. En este enfoque se construyen modelos generativos, los cuales simulan la actividad de cada unidad básica y la interacción entre estas unidades generando la actividad cerebral. Gracias a estas simulaciones es posible acceder al proceso estadístico que genera la actividad cerebral, permitiendo probar, manipular y controlar la dinámica cerebral en función de los parámetros que caracterizan las unidades básicas y las interacciones entre ellas. Así, no solo somos capaces de obtener un modelo que respalde una descripción, sino que también podemos proporcionar una explicación sobre el fenómeno subyacente de la operación cerebral. Por esta razón, este tipo de modelos también

se denominan modelos explicativos.

Entender el funcionamiento del cerebro a partir del desarrollo de modelos generativos del cerebro en su totalidad es uno de los grandes esfuerzos en la actualidad (Markram, 2006; Robinson et al., 2005; Stimberg et al., 2019; Woodman et al., 2014). Uno de los desafíos de los modelos generativos consiste en definir los valores que pueden adoptar los diversos parámetros del modelo, los cuales podrían ser cuantiosos para describir algún fenómeno.

Aunque, basados en la literatura, muchos de estos parámetros podrían ser fijados a priori, otros son desconocidos o presentan un alto grado de incertidumbre; por ejemplo, los parámetros que definen las redes cerebrales son desconocidos y cambian continuamente en el tiempo. Para enfrentar este problema, lo ideal es que exista un mecanismo con el cual los valores de los parámetros puedan ser definidos automáticamente basados en una señal observada del cerebro. Este mecanismo debería, además, ser capaz de incorporar valores preestablecidos basados en el conocimiento existente.

Este punto es central para disponer de modelos generativos confiables y robustos. Es justamente este el incentivo que lleva a trabajar en el marco metodológico bayesiano, puesto que permite asignar grados de incerteza a los valores de los parámetros y estimar de forma automática estos valores en función de la señal observada, realizando una fusión de las creencias a priori sobre los valores de los parámetros con los valores definidos sobre la base de los datos observados.

Como se mencionó anteriormente un modelo generativo simula un proceso basado en la abstracción de un fenómeno que es explicado por una teoría descriptiva. Una de las primeras teorías descriptivas del cerebro fue generada mediante el estudio de los cambios de la conducta humana producto de lesiones en zonas localizadas del cerebro. En muchos de estos casos se constataron claros correlatos entre zonas localizadas con daño y alteraciones en funciones cognitivas específicas; por ejemplo, daños en el área llamada broca produce anomalías en el lenguaje, como es la afasia (Pedersen et al., 1995). Esto llevó a los científicos a formular la teoría modular del cerebro, la cual concibe al cerebro como un conjunto de módulos o procesadores especializados encargados de funciones cognitivas específicas. Desde sus primeros planteamientos, esta teoría fue objeto de controversia y fue gracias a la llegada de

herramientas de monitoreo del cerebro que se descartó totalmente, puesto que se constató que módulos supuestamente dedicados a una cierta función se activan continuamente también para otras funciones.

Hoy en día se debe concebir el cerebro como un conjunto de módulos o áreas pues, aunque exista algún grado de especialización, las funciones cognitivas emergen de la interacción o comunicación de muchos de estos módulos formando redes a gran escala. Las raíces históricas de este nuevo paradigma pueden rastrearse hasta las contribuciones de diversos autores, entre los que se incluyen (Wernicke, 1874; Pavlov, 1949; Luria, 1962). Más recientemente, varios investigadores han realizado contribuciones importantes, incluidos (W. Freeman, 1975; Edelman, 1978; Mountcastle, 1979; Goldman-Rakic, 1988; Mesulam, 1990; Bressler, 1995; McIntosh, 2000; Menon y Uddin, 2010; Fuster, 2003; Sporns et al., 2000).

Un aspecto muy importante de estas redes es que continuamente están cambiando en función de los requerimientos del ambiente. Un dato notable que se ha verificado es que en estado de reposo, es decir cuando la persona permanece quieta sin realizar actividad y procurando minimizar la recepción de información sensorial, el cerebro sigue generando redes cerebrales asociadas a tareas como la percepción visual. Este hallazgo es muy interesante, puesto que contradice la creencia natural de que en reposo algunas áreas del cerebro deberían permanecer en algún tipo de actividad basal estacionaria, similar a estar en pausa o modo stand-by, como sí sucede con el sistema respiratorio y cardiovascular.

Estas redes observadas en condición de reposo son llamadas redes de reposo y han sido observadas de forma consistente y robusta con diferentes tipos de instrumentos de medición, en imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) (Biswal et al., 1995) tomografía de emisión de positrones (PET) (Raichle, Macleod et al., 2001), electro-fisiología Laufs et al., 2003; Leopold et al., 2003) magnetoencefalografía (de Pasquale et al., 2010) e imágenes ópticas (Arieli et al., 1996). Sin embargo, los resultados obtenidos dependen del instrumento utilizado y no existe aún claridad de en qué forma se relacionan los diferentes resultados. (Deligianni et al., 2014).

Entonces, el cerebro se encuentra siempre activo generando redes cerebrales incluso en condición de reposo. Cabe entonces preguntarse cuál es la función de este trabajo. Hasta el

día de hoy no existe un consenso científico que responda esta pregunta, solo existen varias teorías que aún no han sido demostradas, entre las cuales se puede mencionar: la teoría de (R. L. Buckner et al., 2008) donde se afirma que una de las redes de reposo llamada “Default Network” se asocia a la consolidación de experiencias pasadas mediante la exploración mental interna (simulaciones). Algo similar expone la teoría (Morcom y Fletcher, 2007), en la cual se indica que las redes estarían asociadas a actividades de introspección, lo que resulta difícil de sostener dado que esta actividad se aprecia incluso bajo anestesia (sin conciencia). Por último, (Deco et al., 2011) se afirma que esta actividad se asocia a que el cerebro genera predicciones sobre la probable configuración de red cerebral óptima para el próximo estímulo inminente; en otras palabras, esta actividad sería similar a un jugador de tenis que espera su servicio o el de su oponente. El jugador no permanece inmóvil; en cambio, mantiene un constante movimiento, realizando pequeños saltos laterales de izquierda a derecha para poder responder de manera efectiva al saque de su oponente.

Aunque aún no existe claridad sobre cuál sería la finalidad de este continuo transitar de estados cerebrales en estado de reposo, es claro que es parte fundamental de la operación del cerebro. En la literatura existen muchos casos que describen correlatos entre alguna enfermedad o anomalía psiquiátrica con alguna variación de las redes cerebrales o su dinámica en condición de reposo; por ejemplo: al usar fMRI se ha verificado que en etapas tempranas del Alzheimer estando en reposo la conectividad de una de las redes decrece (Greicius et al., 2004). Casos similares se han observado para la demencia (R. L. Buckner et al., 2001) y el autismo (Cornew et al., 2012). También se han hecho correlatos similares usando la medición de EEG, por ejemplo para el Alzheimer (Hata et al., 2016).

Como se mencionó anteriormente, las interacciones entre las diferentes áreas son la clave para la emergencia de las funciones cognitivas. Además, las redes cerebrales generan interacciones o acoplamientos que determinan el régimen de dinámica de la actividad cerebral. Desde el momento en el cual el cerebro modifica los acoplamientos se origina otro régimen de dinámica cerebral, lo cual evidencia que el cerebro se encuentra siempre en un continuo transitar entre regímenes de actividad cerebral. De esta forma es posible ver al cerebro como un sistema dinámico no estacionario, similar a un sistema físico que tiene la capacidad de

transitar a diferentes fases.

La no estacionaridad de la dinámica cerebral dificulta enormemente el diseño de modelos generativos que caractericen la dinámica cerebral, puesto que como no se conoce a priori cuando inicia o termina un régimen, cualquier métrica requerida para llevar a cabo el modelamiento puede ser errónea al incluir datos de más de un régimen. Una forma de abordar el problema de la no estacionaridad es asumir que cada vez que se reconfigure una red cerebral, esta red permanece en estática por un cierto tiempo determinado, para luego transitar a otra red cerebral de forma rápida, es decir, la conformación de la red cerebral puede verse como un estado cerebral discreto. Entonces, un estado cerebral puede entenderse como un modo de operación del cerebro definido por una red cerebral específica, que genera un patrón de dinámica cerebral estable.

Notablemente se ha observado que el número total de modos de operación o estados cerebrales es limitado, conformando lo que podemos llamar un repertorio de patrones de actividad. Este continuo transitar de estados cerebrales puede verse como una exploración de configuraciones de actividad en el tiempo y el espacio (Lord et al., 2019; Tononi y Edelman, 1998). Este punto de vista lleva a pensar en el cerebro como un sistema híbrido, donde existen variables discretas que corresponden a los estados cerebrales y variables continuas que corresponden a la dinámica cerebral generada en cada estado.

En resumen, se propone un modelo generativo basado en un enfoque híbrido que caracteriza los estados cerebrales mediante redes cerebrales específicas. Con respecto a las transiciones de estado, se han propuesto diversas teorías para comprender qué las desencadena y las más relevantes sugieren que se deben a los acoplamientos e interacciones entre las unidades básicas del cerebro. Estas interacciones generan sistemas multiestables, en los cuales cada punto estable se corresponde con un estado cerebral específico. Los saltos entre puntos estables se logran ya sea por la incorporación de ruido o porque el mismo sistema gatilla los saltos, por ejemplo en un sistema caótico (Deco y Jirsa, 2012; Gollo y Breakspear, 2014). Entonces, puede decirse que en estos casos las transiciones de estado son intrínsecas al sistema y son gatilladas por la misma dinámica. Otro enfoque es utilizar una simplificación y considerar las transiciones de estado como un proceso estocástico externo e independiente a la dinámica que

transcurre en el estado cerebral, de este modo se imponen los cambios de estados cerebrales de antemano y la permanencia o duración en el estado cerebral también se modela de forma estocástica mediante una distribución probabilística. Es justamente, este enfoque el que se usará en esta tesis.

Hoy en día, es de vital importancia para estudiar el cerebro disponer de modelos generativos que puedan caracterizar la operación del cerebro considerando la modelación de las redes cerebrales y las transiciones de dinámica o de estado cerebral, puesto que gracias a estos modelos se podrían responder preguntas sobre el mecanismo del funcionamiento del cerebro. Cabe destacar que en esta materia existe un compromiso entre complejidad del modelo (mayor cantidad de parámetros y capacidad de responder preguntas) versus la dificultad en la asignación de los valores de los parámetros y certeza de los mismos. Cuanto más sencillo es el modelo, mayor es la certeza de los valores de los parámetros. Incluso existe la opción de que todos puedan ser ajustados utilizando únicamente la señal observada. Justamente, en este contexto se enmarca esta tesis, en proponer un modelo generativo bayesiano que modele las redes cerebrales y su no estacionaridad de forma sencilla de tal forma que permita ajustar los parámetros del modelo de forma automática mediante la señal observada.

Como se mencionó previamente el objetivo de esta tesis es el diseño de un modelo generativo de la actividad cerebral contemplando que la dinámica cerebral es generada por redes cerebrales cambiantes en el tiempo. Por lo tanto, las dos grandes dificultades a enfrentar corresponden a la caracterización de las redes cerebrales y la no estacionaridad de las redes cerebrales.

## **2.1. Caracterización de las redes cerebrales**

Hoy día existe una gran gama de formas para modelar la conectividad de una red cerebral, las cuales pueden dividirse en dos tipos según el objetivo que se busca, la conectividad funcional y la conectividad efectiva (K. J. Friston, 2011). La conectividad funcional informa sobre la existencia de una conexión entre dos áreas sin indicar ni el sentido ni la causalidad de la conexión, es decir, si dos áreas presentan una conectividad funcional no se determina cual área influye sobre cual. En el caso de que dos áreas estén conectadas funcionalmente entonces existirá una relación o dependencia estadística de la actividad neuronal de ambas áreas, la que puede ser cuantificada mediante alguna métrica estadística. La métrica más utilizada corresponde a la correlación lineal de Pearson, la que mide la cantidad de varianza de un área

que puede ser explicada por la varianza de otra área (Biswal et al., 1995, Bressler y Menon, 2010).

Por ejemplo, si dos áreas se activaran y desactivaran en igual magnitud y forma simultánea la correlación sería muy alta (cercana a uno). Otra métrica más general, puesto que no asume que la relación entre las señales es lineal, es la métrica llamada Información Mutua (X. Wang et al., 2015). Esta métrica utiliza conceptos de la teoría de la información para estimar cuanta información existe en común entre ambas áreas.

Por otro lado, la conectividad efectiva utiliza un modelo estadístico para caracterizar las conexiones con lo cual nos indica qué áreas están conectadas y la dirección o causalidad de la conexión (Astolfi et al., 2004; Tafreshi et al., 2019); por ejemplo, basado en señales de EEG/MEG o fMRI (K. J. Friston, 2001, Ponten et al., 2010). En esta clasificación puede mencionarse al método DCM (K. Friston et al., 2003), el cual configura las interacciones como un modelo de espacio estado usando modelo biofísico de masas neuronales. Otra forma más sencilla de modelar causalidad es considerar que si la actividad neuronal de una área en el pasado se correlaciona con la actividad futura de otra área, entonces es posible afirmar que la causalidad va en dirección desde la primera hasta la segunda. La forma de modelar este concepto es mediante un modelo autoregresivo multivariable (MAR), el cual es muy utilizado en Neurociencia para caracterizar las redes cerebrales (Baccalá y Sameshima, 2001; Kamiński et al., 2001; Harrison et al., 2003). En MAR la actividad de un nodo X (actividad de un área) está asociada a la actividad de los otros nodos conectados con X con un cierto retardo. Este retardo, además se justifica puesto que la interacción entre los nodos no es instantánea sino que se demora un cierto tiempo. Además, cada interacción hacia X será modulada por un coeficiente autoregresivo que incrementa o disminuye la influencia. MAR será el modelo utilizado en esta tesis para caracterizar las redes cerebrales y se explicará en detalle en el capítulo 4.

## 2.2. No estacionaridad de las redes cerebrales

La no estacionaridad de la red cerebral dificulta el entrenamiento del modelo puesto que para caracterizar una red cerebral se requieren datos observados de una misma red y de antemano se desconoce cuándo inicia y termina una red cerebral. Existen diversas metodologías para enfrentar este problema, dentro de las cuales se puede citar el uso de ventanas móviles temporales (Hansen et al., 2015; O'Neill et al., 2017). Los enfoques basados en ventana móvil, utilizan una ventana de un ancho determinado para calcular la métrica de conectividad funcional antes mencionada (como la correlación o información mutua) y luego deslizar la ventana un tiempo determinado y volver a calcular la métrica en la nueva ventana.

Para el cálculo de la métrica en la ventana se asume que la actividad neuronal pertenece a la misma red (estacionaria) (Allen et al., 2014; Jones et al., 2012; Wendling et al., 2009). El resultado es una serie de cálculos de conectividad funcional en función del tiempo, es decir, una conectividad funcional dinámica o no estacionaria. Este tipo de métodos requiere definir la ventana de tiempo en cuanto al tamaño, forma y el deslizamiento (superposición de ventana). Generalmente, estos parámetros suelen seleccionarse al comienzo del estudio para luego permanecer fijos. Se desconoce la mejor elección de estos parámetros y puede ser diferente según los datos disponibles y los objetivos de los estudios.

Con respecto a la forma, dos tipos de ventanas ampliamente utilizadas son la ventana rectangular y la ventana cónica. La ventana rectangular mantiene constantes sus valores a lo largo de toda la ventana, mientras que la ventana cónica proporciona una respuesta de filtrado suave y gradual a medida que se aleja del centro de la ventana (Allen et al., 2014; Leonardi et al., 2014; Leonardi y Van De Ville, 2015). Sobre el deslizamiento se suele utilizar un deslizamiento de una unidad de tiempo. La decisión más compleja es sobre el tamaño de la ventana, puesto que si se escoge muy pequeña no se dispondrán de muchos datos incorporando fluctuaciones espurias y haciendo inestable el cálculo de la métrica. En caso que fuera muy grande se perderá resolución temporal haciendo que sea insensible a los cambios de dinámica.

Otro problema es que la estimación de la conectividad es errónea cuando la ventana abarca la transición entre dos estados, dado que la métrica integraría dos conexiones diferentes. El

óptimo sería escoger un tamaño de ventana que coincida con la escala de tiempo del dinamismo cerebral subyacente; sin embargo, esta información se desconoce antes del estudio. El tema se dificulta aún más en caso de existir estados cerebrales con diferentes duraciones, lo que implicaría el uso de un tamaño de ventana adaptivo según el estado cerebral presente. Por último, sobre la base de esta característica se efectúa un “clustering” y cada ventana se asigna a un estado (Allen et al., 2014), con lo cual se segmenta la señal y se clasifican tramos de tiempo según la similitud a la característica, lo que determinará un estado cerebral.

Otra forma es aprovechar la idea antes mencionada acerca de ver al cerebro como un sistema híbrido y concebir los cambios de redes cerebrales como transiciones de estados cerebrales rápidos. En este caso, los modelos ocultos de Markov (HMM) han demostrado ser una herramienta muy útil para la asignación de estado cerebral (BS) (Baker et al., 2014; Vidaurre et al., 2018; Vidaurre et al., 2016; Woolrich et al., 2013). HMM utiliza una cadena de Markov para modelar las transiciones entre un conjunto finito de BS discretas ocultas, de modo que cada vez que una BS está activa emite una observación. En este caso las transiciones de estados son modeladas de forma explícita mediante una matriz de transición.

Aunque formalmente HMM es un modelo generativo en Neurociencias se utiliza más bien solo como un clasificador; por ejemplo, en aplicaciones de EEG el HMM se ha usado para clasificar estados (Baker et al., 2014), identificar las etapas de una tarea (Borst y Anderson, 2013), para clasificar etapas del sueño (Flexer et al., 2002; Langrock et al., 2013) o para estimar estados de fatiga mental (J. Liu et al., 2010). En el caso de fMRI se ha usado para identificar redes cerebrales en estado de reposo y tarea (Vidaurre et al., 2018), para identificar marcadores en demencia (Sourty et al., 2016), entre otras aplicaciones.

La aplicación de HMM como modelo generativo en el análisis de estados cerebrales se ve considerablemente limitada debido a la forma de caracterizar la dinámica de la señal, específicamente para representar la duración de los estados. Esto se debe a que la permanencia en un estado se lleva a cabo mediante auto transiciones al mismo estado, ocasionando que la duración del estado presente una distribución de probabilidad geométrica implícita, es decir, si asumimos que HMM es un buen modelo generativo de la dinámica, entonces implicaría que la duración de los estados cerebrales estará regidos por una distribución geométrica, lo que es

una afirmación sin respaldo.

Más aún, existen evidencias que respaldan la idea de que los estados cerebrales no satisfacen la hipótesis Markoviana (von Wegner et al., 2017) y por lo tanto, la duración de los estados cerebrales no se regirían por una distribución geométrica. Para resolver esta limitación, se propone en el capítulo 3 utilizar modelos ocultos de semi Markov (HSMM) en vez de HMM. HSMM es una generalización de HMM donde la suposición de Markov se relaja para permitir un modelo explícito de la distribución de duración de BS. Este tema se profundizará en detalle indicando las ventajas de HSMM sobre HMM en el capítulo 3.

En resumen, se propone un modelo generativo de la actividad cerebral explotando la idea de ver la operación del cerebro como un sistema híbrido modelado mediante HSMM, donde las redes cerebrales de cada estado son modeladas usando MAR y los parámetros del modelo son estimados de manera confiable y muy sencilla usando la señal de EEG/MEG.

La organización de esta tesis es la siguiente: el primer capítulo sirve como introducción, proporcionando una descripción detallada del marco teórico del trabajo. A continuación, en el capítulo 3, se detallan los métodos utilizados en el estudio, incluyendo aspectos relevantes de la implementación matemática del modelo. El modelo HSMM se presenta en el capítulo 3, mientras que en el capítulo 4 se incorpora la caracterización de las redes cerebrales utilizando MAR en HSMM. En el capítulo 5, se desarrolla un trabajo exploratorio que introduce la opción de entrenar los parámetros del modelo directamente a partir de la señal de EEG/MEG. Finalmente, los capítulos 6 y 7 contienen la discusión y las conclusiones de la tesis, respectivamente.”

## **2.3. Implementación**

### **2.3.1. Modelo Oculito de Markov HMM**

A continuación se resume la teoría del modelo HMM expuestas en (Rabiner, 1989; Beal, 2003). HMM modela una secuencia de señales observadas  $y_{1:T} = y_1, \dots, y_T$  asumiendo que la observación en el tiempo  $t$ ,  $y_t$  fue producto de una emisión de un estado oculto  $s_t$  y que la secuencia de estados ocultos  $s_{1:T}$  fue generada por un proceso de Markov de primer orden.

Los estados ocultos son finitos y corresponden a los modos en los que se efectúa la emisión. Entonces  $S_t = k$  denota que el estado oculto en el tiempo  $t$  es igual a  $k$  donde  $k=1, \dots, M$ . La evolución de los estados ocultos sobre el tiempo queda descrito por una probabilidad de transición definida en base a una cadena de Markov de primer orden, es decir, el estado oculto actual  $S_t$  depende solamente del estado anterior  $S_{t-1}$ . Luego, se tiene que la probabilidad de transición es:

$$p(S_t = j | S_{t-1} = i) = a_{ij} \quad (2.1)$$

Donde  $a_{ij}$  corresponde a un elemento escalar de la matriz de transición  $A$  de dimensión  $M \times M$  que describe las probabilidades de transición entre todos los estados. Además, los elementos que componen la matriz de transición  $A$  cumplen con  $a_{ij} \geq 0$  y  $\sum_{j=1}^M a_{ij} = 1$

La señal observada corresponde a la salida de HMM o a la emisión del estado oculto en el tiempo  $t$  corresponde a  $y_t$ . Entonces se tiene que la probabilidad conjunta entre la verosimilitud de los datos y los datos para una secuencia de largo  $T$  corresponde a:

$$p(S_{1:T}, y_{1:T}) = p(s_1) p(y_1 | s_1) \prod_{t=2}^T p(s_t | s_{t-1}) p(y_t | s_t) \quad (2.2)$$

Donde  $p(s_1)$  es la probabilidad a priori del primer estado oculto,  $p(s_t | s_{t-1})$  denota la probabilidad de transición del estado  $s_{t-1}$  al  $s_t$  y  $p(y_t | s_t)$  son las probabilidades de emisión de cada estado oculto.

La probabilidad de observar una secuencia de datos está dada por:

$$p(y_{1:T}) = \sum_{S_{1:T}} p(S_{1:T}, y_{1:T}) \quad (2.3)$$

La probabilidad a priori del estado inicial corresponde a un vector de  $M \times 1$  donde:

$$\pi_j = p(s_1 = j) \quad (2.4)$$

Y por último la probabilidad de emisión corresponde a un vector de largo  $M \times N$  que simboliza  $p(y_t | S_t)$ .

### 2.3.2. Bayes variacional

A continuación se detallan algunas nociones sobre Bayes Variacional (VB) expuestas por los autores Beal y Bishop (Beal, 2003; Bishop, 2006). VB se utiliza para invertir modelos bayesianos o en otras palabras estimar las distribuciones a posteriori de los parámetros  $P(\Upsilon|Y)$  y de las variables latentes  $P(\Phi|Y)$ , donde las observaciones se denotan como  $Y$ . Si se intentara resolver analíticamente este problema, Dado el elevado número de relaciones, el problema se torna intratable, tanto por la dimensionalidad de las variables latentes como por la complejidad de las expresiones resultantes. Por esta razón, se usa un método de inferencia aproximada llamado VB, el cual utiliza una función auxiliar  $q$  que aproxima la distribución a posteriori y que gracias a que asume que  $q$  es factorizable de una manera particular, las expresiones resultantes para estimar las distribuciones a posteriori de los parámetros son analíticas y se pueden actualizar fácilmente en cada iteración.

Por ejemplo, si se tiene un total de  $N$  datos independientes distribuidos de forma idéntica, para los cuales  $Y = y_1, y_2, y_3, \dots, y_N$  y  $\Theta = \Theta_1, \Theta_2, \Theta_3, \dots, \Theta_N$ , donde  $\Theta$  corresponden al conjunto de parámetros y variables latentes del modelo  $\Upsilon$  y  $\Phi$  respectivamente. Una estrategia para especificar el modelo probabilístico implica el uso de la distribución conjunta  $P(Y, \Theta)$ . El objetivo principal es hallar una aproximación para la distribución a posteriori  $P(\Theta|Y)$ , así como también para la evidencia del modelo,  $P(Y)$ . Antes de iniciar se define  $q(\Theta)$  como una función auxiliar que se aproximará lo más posible a la distribución a posteriori  $P(\Theta|Y)$ . La deducción de las ecuaciones se inicia mediante:

$$KL(q(\Theta); P(\Theta|Y)) = \int q(\Theta) * \log\left(\frac{q(\Theta)}{p(\Theta|Y)}\right) d\Theta \quad (2.5)$$

Donde KL corresponde a la divergencia de Kullback-Leibler (Joyce, 2011). Si se desarrolla

algebraicamente y se aplica la regla de bayes se tiene que:

$$KL(q(\Theta); P(\Theta|Y)) = \int q(\Theta) * \log\left(\frac{q(\Theta) * P(Y)}{p(\Theta, Y)}\right) d\Theta \quad (2.6)$$

Tomando en cuenta que  $\int q(\Theta) * \log(P(Y)) d\Theta$  es igual a  $\log(P(Y))$  se tiene:

$$KL(q(\Theta); P(\Theta|Y)) = \log(P(Y)) - \int q(\Theta) * \log\left(\frac{p(\Theta, Y)}{q(\Theta)}\right) d\Theta \quad (2.7)$$

El segundo término se conoce como .energía libre”, y hace referencia al uso de los métodos variacionales en la física estadística, los cuales emplean el enfoque variacional para aproximar densidades de probabilidad (Richard P. Feynman, 1998). En el caso de bayes variacional, la energía libre representa una cota inferior para la log-evidencia, que a su vez cuantifica la discrepancia entre la distribución aproximada y la verdadera distribución a posteriori. La denominación de .energía libre”se utiliza para capturar la idea de disponibilidad de energía o ”potencial”para mejorar la aproximación en bayes variacional.

$$ELibre = \int q(\Theta) * \log\left(\frac{p(\Theta, Y)}{q(\Theta)}\right) d\Theta \quad (2.8)$$

Se tendrá que  $P(Y)$  no depende de  $q(\Theta)$  y por lo tanto, minimizar la divergencia entre  $q(\Theta)$  y  $P(\Theta|Y)$ ) es equivalente a maximizar la energía libre. Esta maximización es un problema típicamente intratable. Por lo tanto, para abordar el problema se restringe la familia de distribuciones  $q(\Theta)$  de tal forma que sea factorizable en el espacio de los parámetros, es decir:

$$q(\Theta) = \prod_{i=1}^M q(\theta_i) \quad (2.9)$$

Cabe destacar, que no se están haciendo suposiciones sobre la distribución sino que se imponen restricciones a la forma de  $q(\Theta_i)$ . Esta forma factorizada de inferencia variacional se basa en una aproximación desarrollada en física llamada aproximación de campos medios

(Parisi, 1980, Bishop, 2006).

Gracias a la forma restringida de  $q(\Theta_i)$  si se reemplaza la ecuación 2.9 en ecuación 2.8 se tiene:

$$ELibre = \int \prod_i q(\theta_i) * \{ \log(P(Y, \Theta)) - \sum_i \log(q(\theta_i)) \} d\Theta \quad (2.10)$$

Separando los elementos de  $i$  y  $j$  se tiene:

$$ELibre = \int q(\theta_j) \{ \int \log(P(Y, \Theta)) \prod_{i \neq j} q(\theta_i) d\Theta_i \} d\Theta_j - \int q(\Theta_j) * \log(q(\Theta_j)) + Const \quad (2.11)$$

Lo que es equivalente a:

$$ELibre = \int q(\theta_j) \log(\tilde{P}(\Theta_j, Y)) d\Theta_j - \int q(\Theta_j) * \log(q(\Theta_j)) d\Theta_j + Const \quad (2.12)$$

Donde:

$$\log(\tilde{P}(\Theta_j, Y)) = \langle \log(P(\Theta, Y)) \rangle_{i \neq j} + Const \quad (2.13)$$

Notar que  $\langle \log(P(\Theta, Y)) \rangle_{i \neq j}$  denota la esperanza con respecto a todas las otras distribuciones  $q(\Theta_i)$  a excepción de  $i = j$ .

$$\langle \log(P(\Theta, Y)) \rangle_{i \neq j} = \int \log P(\Theta, Y) \prod_{i \neq j} q(\Theta_i) d\Theta_i \quad (2.14)$$

Ahora si se deja  $i=j$  fijo y se maximiza la energía libre con respecto a todas las formas posibles para la distribución  $q(\Theta_j)$ , surge la solución de forma trivial reconociendo que en 2.11 es una divergencia negativa de Kullback-Leibler entre  $q(\Theta_j)$  y  $\tilde{P}(\Theta_j, Y)$ . Es importante recordar que la divergencia siempre es un valor mayor o igual a cero, es decir, maximizar 2.12 es equiva-

lente a minimizar la divergencia KL y el mínimo ocurre cuando  $q_j(\theta_j) = \langle \log(P(\Theta, Y)) \rangle_{i \neq j}$ . En consecuencia, se obtiene una expresión general para la solución óptima  $q_j^*(\theta_j)$  dada por:

$$\log(q_j^*(\theta_j)) = \langle \log(P(\Theta, Y)) \rangle_{i \neq j} + Const \quad (2.15)$$

Esta ecuación es la base para estimar la distribución a posteriori de los parámetros del modelo y es utilizada en los capítulos 3, 4 y 5.

CAPITULO

# 3

## EL CEREBRO COMO UN SISTEMA DINÁMICO HÍBRIDO Modelo HSMM

### Resumen

Se considera la detección y caracterización de las transiciones de estados cerebrales, basada en el electroencefalograma (EEG). Aquí un estado cerebral representa un régimen dinámico cerebral o modo de operación, el cual produce un patrón característico cuasiestable de actividad topográfica, de fuentes o a nivel de red cerebral. Estos estados y sus transiciones en el tiempo pueden reflejar propiedades computacionales fundamentales del cerebro, formando el comportamiento humano y funciones cerebrales. El modelo de Markov oculto (HMM) ha surgido como una herramienta útil para descubrir las dinámicas ocultas de las transiciones de estados cerebrales basadas en una señal observada; sin embargo, la distribución geométrica de las duraciones de los estados implícitas en HMM otorga una mayor probabilidad a duraciones cortas, lo cual lo hace inapropiado para modelar con exactitud los estados cerebrales usando EEG. Se propone usar modelos de semi markov ocultos (HSMM), una generalización de HMM que modela la distribución de la duración de los estados cerebrales de forma explícita. Se presenta una formulación bayesiana de HSMM y se usa el marco de trabajo de bayes variacional para estimar eficientemente los parámetros de HSMM, el número de estados

cerebrales y seleccionar la distribución de duración de los estados cerebrales. Se evalúa el desempeño de HSMM contra HMM usando datos simulados y se demuestra que la exactitud para modelar la duración de los estados cerebrales es de gran importancia para caracterizar con exactitud y robustamente las características no markovianas de los estados cerebrales basados en EEG. Finalmente, se usan datos en condición de descanso de EEG para poner en práctica y concluir que este modelo entrega una herramienta flexible y parametrizable que permite aproximarse a las interrogantes sobre los posibles mecanismo generativos.

### 3.1. Introducción

Como se vio en el capítulo anterior, la operación del cerebro puede verse como un continuo transitar de estados cerebrales. Hoy existe un gran interés en la identificación y caracterización de estos estados cerebrales (BS) subyacentes en los datos no estacionarios en condición de reposo (y evocado por tarea) de magneto / electroencefalografía (M/EEG) (Khanna et al., 2015; O'Neill et al., 2018). Aquí, un BS representa un régimen o modo de funcionamiento dinámico del cerebro que produce un patrón de actividad cuasi estable a nivel de topografía, fuentes o redes. Estos estados y sus transiciones a lo largo del tiempo pueden reflejar propiedades computacionales fundamentales del cerebro, dando forma al comportamiento humano y la función cerebral (Ritter, Jirsa et al., 2015). Esta tarea de inferencia se llama problema de asignación de BS (Olier et al., 2013, Woolrich et al., 2013) El desafío más importante es que el BS y su dinámica temporal no son observables, sino que viven en un espacio latente (oculto) cuya estructura también se tiene que descubrir. Las variables ocultas incluyen el número de estados cerebrales y las características específicas del BS. Por lo tanto, una asignación precisa del BS requiere hacer suposiciones realistas sobre los mecanismos generativos dinámicos que producen el estado observado.

Dada su alta resolución temporal, M/EEG es ideal para interrogar a una escala temporal corta en la que ocurren las transiciones de BS (rango de milisegundos); (O'Neill et al., 2018). Se ha encontrado que las fluctuaciones lentas en la potencia de las bandas de frecuencia de EEG se correlacionan con los cambios temporales de las redes de estado de reposo en la resonancia

magnética funcional, que ocurren en una escala de tiempo de cientos de milisegundos a segundos (Prete et al., 2017). Sin embargo, M/EEG también ha proporcionado una fuerte evidencia de que el cerebro puede cambiar entre BS a un ritmo significativamente más rápido con duraciones promedio de BS del orden de decenas a algunos cientos de milisegundos (Baker et al., 2014; J. Cabral et al., 2014; Khanna et al., 2015; Michel y Koenig, 2018; Olier et al., 2013; Vidaurre et al., 2016; Woolrich et al., 2013). Más importante aún, se ha propuesto que la covariación observada con los RSN más lentas en fMRI está mediada por mecanismos dinámicos subyacentes que dotan a las secuencias de BS extraídas de M/EEG con dependencias a largo plazo e invariancia de escala que se extiende a través de varias escalas temporales (Cocchi et al., 2017; Gschwind et al., 2015; Roberts et al., 2015; Van De Ville et al., 2010). Incluso, información importante sobre estos mecanismos dinámicos es efectuada en tiempos de cambios del BS, donde la distribución de probabilidades de la duración de BS tendría una forma con cola pesada (Roberts et al., 2015).

Los métodos existentes para abordar el problema de asignación de BS han estado dominados por enfoques basados en modelos descriptivos, relacionados con el uso de ventanas móviles temporales (Hansen et al., 2015; O'Neill et al., 2017), segmentaciones adaptativas mediante agrupamiento (Hassan et al., 2015; Khanna et al., 2015; Mheich et al., 2015), entre otros (O'Neill et al., 2018; Prete et al., 2017). Aunque las deficiencias de estos enfoques están bien establecidas (Hindriks, Adhikari et al., 2016, O'Neill et al., 2018), desde una perspectiva de modelado, su principal limitación es que la dinámica temporal de las BS no se considera durante la estimación, sino que se evalúa a posteriori.

Los enfoques basados en modelos enfrentan este problema de asignación de BS usando un modelo generativo (paramétrico) que resume nuestras creencias de cómo la secuencia oculta de BS da lugar a las características de datos de M/EEG observadas (Olier et al., 2013). La inversión de este modelo basada en datos permite la inferencia de parámetros del modelo, de acuerdo con los supuestos de éste. El comportamiento recurrente de los BS sugiere un enfoque del modelo de Markov oculto (HMM) que ha demostrado ser una herramienta de modelado útil para la asignación de BS M/EEG (Baker et al., 2014; Vidaurre et al., 2018; Vidaurre et al., 2016; Woolrich et al., 2013). En resumen, el HMM utiliza una cadena de

Markov para modelar las transiciones entre un conjunto finito de BS discretas ocultas, de modo que cada vez que una BS está activa emite una observación; sin embargo, el supuesto comportamiento markoviano implícito en HMM implica que la distribución de la duración de los BSs es estrictamente geométrica, lo que favorece a los BSs de corta duración. Por lo tanto, el uso de HMM para modelar datos de M/EEG con persistencia a largo plazo y BS persistentes (es decir, comportamiento no markoviano) asignará una alta probabilidad a las secuencias de BS con cambios irrealmente rápidos. Por lo tanto, aunque el HMM estándar parece un ajuste natural al problema de asignación de BS en M/EEG, modela inadecuadamente las propiedades temporales de las series de tiempo M/EEG observadas (Cocchi et al., 2017; Roberts et al., 2015; Van De Ville et al., 2010).

Esta limitación clave del HMM motiva esta investigación para extenderlo a un modelo más flexible llamado Hidden Semi Markov Model (HSMM) (Yu, 2010). HSMM es una generalización de HMM donde la suposición de Markov se relaja para permitir un modelo explícito de la distribución de duración de BS. El modelo de duración puede encapsular de forma natural las creencias a priori de que las BSs son de duración larga, mientras que al mismo tiempo permite la recurrencia de las BSs. Esta flexibilidad implica considerar el costo de tener que considerar parámetros adicionales para la duración del estado; sin embargo, en esta tesis se muestra que, en el contexto de la asignación de BS para M/EEG, la complejidad adicional está más que compensada por el poder explicativo del modelo HSMM. Se demuestra que HSMM puede explicar la mayoría de las limitaciones de HMM en la configuración de asignación de BS. Se utiliza una formulación de bayes variacional (Hudson, 2009), que permite una estimación coherente y eficiente de la secuencia de BS ocultas, sus parámetros y su dimensionalidad (número de BS) incluso a nivel de un solo sujeto. Más importante aún, el marco bayesiano propuesto ofrece una forma basada en principios para escoger entre diversas distribuciones de duración de BS.

Este capítulo está organizado de la siguiente manera: en los apartados 3.2.1 - 3.2.4 se describen los aspectos técnicos del HSMM destacando sus principales diferencias con respecto al HMM estándar; las secciones 3.2.5 - 3.2.7 presentan el marco de simulación computacional y los datos empíricos utilizados para evaluar el desempeño de HSMM en relación con HMM; y

en las subdivisiones 2.3 y 2.4 se describen los resultados obtenidos y se discuten los principales hallazgos en relación con el estado del arte de la literatura.

Este capítulo está organizado de la siguiente manera. En los capítulos 3.2.1 - 3.2.4 se describen los aspectos técnicos del HSMM destacando sus principales diferencias con respecto al HMM estándar. Las secciones 3.2.5 - 3.2.7 presentan el marco de simulación computacional y los datos empíricos utilizados para evaluar el desempeño de HSMM en relación con HMM. Las secciones 3.3 y 3.4 describen respectivamente los resultados obtenidos y una discusión de los principales hallazgos en relación al estado del arte de la literatura. También está disponible una implementación de MATLAB (The Mathworks, Inc) de la plataforma Brain State Dynamics (BSD) (<https://github.com/daraya78/BSM>).

## **3.2. Métodos**

En esta sección, se describe el HSMM propuesto para la asignación de BS basado en datos de M/EEG y destacamos las diferencias clave con el enfoque estándar de HMM. El modelo está motivado por la teoría del Sistema Dinámico Híbrido (HDS) para el Análisis de series de tiempo multivariante aplicado a M/EEG.

### **3.2.1. Modelo oculto de semi Markov para la asignación dinámica del estado cerebral**

Se puede pensar en un HDS como un sistema continuo con alguna lógica discreta oculta que produce observaciones continuas mientras que su dinámica oculta transita entre un conjunto discreto de estados o modos de operación. La Figura 3.1 (a, b) ilustra las representaciones de una Red Bayesiana Dinámica (DBN) donde HSMM y HMM usan dos procesos estocásticos para capturar este comportamiento dual. El proceso discreto subyacente genera los estados ocultos del sistema; esto influye en el proceso continuo que genera los datos o emisiones observados (Rabiner, 1989; Yu, 2015).

Sin embargo, HSMM y HMM difieren en la forma en que se considera la duración del estado. En HMM el proceso oculto es una cadena de Markov donde el estado emite una

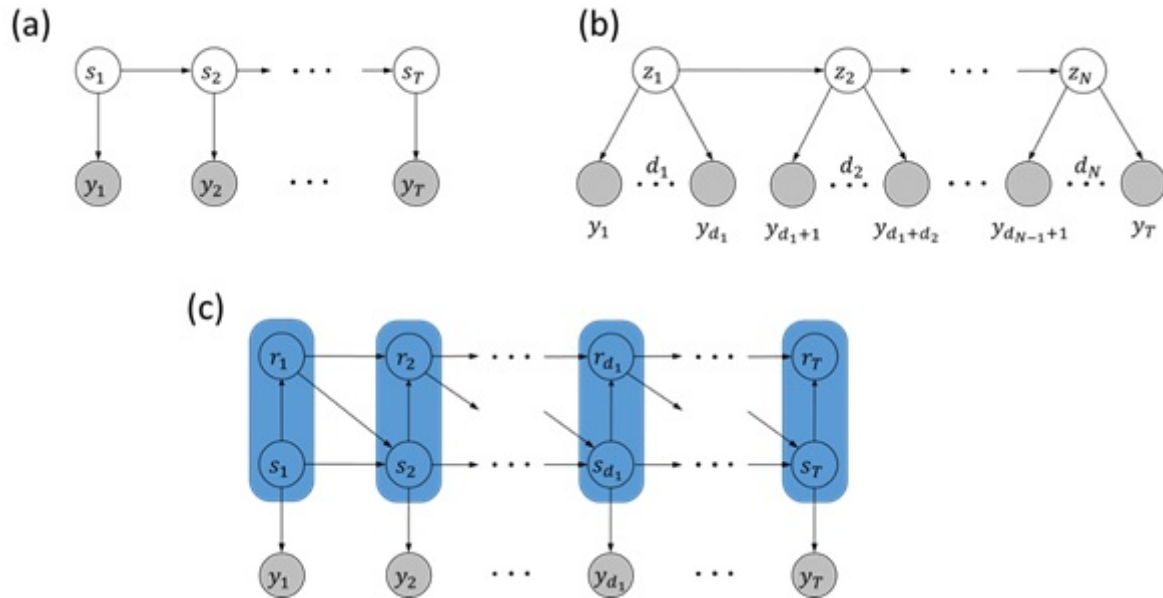


Figura 3.1: Representación de la Red Bayesiana Dinámica (DBN) de los modelos de sistemas híbridos utilizados en este capítulo. La red Bayesiana plasma las relaciones probabilísticas entre las variables. Los círculos grises sombreados representan observaciones, los círculos claros representan variables de estado ocultas. Los parámetros se han omitido por simplicidad. (a) Modelo de Markov oculto (HMM), el cual admite una observación desde el estado oculto en cada momento. (b) HSMM interpretado como un modelo de Markov oculto usando un "súperestado"  $z_l$  con  $l = 1 : N$ , donde cada súperestado emite un segmento de observaciones de duración aleatoria  $d_l$  (c) HSMM se interpreta mediante un estado oculto compuesto por dos variables ocultas: el estado y el tiempo residual  $(s_t, \tau_t)$  con  $t = 1 : T$ . El estado oculto está resaltado en azul. Es importante tener en cuenta que solo se emite una observación en el estado conjunto en cada punto de tiempo. Cuando se entra por primera vez en el estado, el tiempo residual toma el valor muestreado de una distribución de duración. Luego, realiza una cuenta regresiva determinista hasta que  $\tau_t = 1$ , momento en el cual el estado es libre de cambiar y  $\tau_t$  se establece en la duración del nuevo estado.

observación en cada punto de tiempo (Figura 3.1a). En este caso, la duración del estado se captura implícitamente como transiciones consecutivas al mismo estado, que inducen una distribución geométrica sobre la duración del estado (Rabiner, 1989). En HSMM el proceso oculto es una semi-cadena de Markov donde el estado es un "súper-estados" que emite un segmento de observaciones de longitud aleatoria (Figura 3.1b). La longitud del segmento determina explícitamente la duración del estado y se supone que se muestrea a partir de una distribución de duración que puede ser de manera arbitraria. Para definir de forma única la duración del estado, no se permiten las autotransiciones entre súper-estados. Es importante

tener en cuenta que la representación del súperestado no conduce a una DBN válida, porque el número de nodos de observación de cada segmento es aleatorio y también lo es la estructura de DBN (Figura 3.1b). Por lo tanto, los métodos de inferencia estándar desarrollados para DBN no son aplicables en este caso (Murphy, 2002). En su lugar, se usa la representación equivalente en la Figura 3.1c, donde el HSMM está integrado en un HMM estándar (Hudson, 2009; Murphy, 2002). Esto se hace aumentando el espacio de estados para considerar el proceso conjunto de estados y sus tiempos residuales (tiempo que queda en el estado) como una sola cadena de Markov. La inclusión de HMM permite que los algoritmos de inferencia eficientes desarrollados para HMM estándar se utilicen para HSMM.

En este caso, los datos se generan de la siguiente forma: cuando la cadena entra por primera vez en un estado, el tiempo residual se establece en una duración muestreada a partir de la distribución de duración del estado y luego realiza una cuenta regresiva determinista hasta 1. En este punto, la cadena puede cambiar a un estado diferente y el tiempo residual se restablece a una duración muestreada de la distribución de duración del nuevo estado. El valor del estado se copia en cada segmento de tiempo en el que se permanece en el estado para asegurar una estructura regular. Hay varios enfoques de modelado de la semi-markovianidad (Yu, 2015). El enfoque principal de este capítulo consiste en la asignación de una distribución de duración paramétrica explícita a cada estado, lo que se logra con los modelos HSMM.

### 3.2.2. HSMM para asignación de estados cerebrales dinámicos

Se considera el cerebro como un HDS que puede cambiar entre un conjunto discreto de BS ocultas mientras emite señales M/EEG continuas o características relacionadas. Esto se modela usando un HSMM (Figura 3.1c), donde  $y_{1:T}$  ( $y_t \in R^n$ ) denota la serie de tiempo n-variable de observaciones de longitud T en n canales de emisión;  $s_{1:T}$  es la secuencia de BS ocultas que toman valores en el conjunto  $S=1,2,\dots,M$  de posibles BSs en cada punto de tiempo ( $s_t \in S$ ); y  $\tau_{1:T}$  es la secuencia de tiempos residuales que toman valores en el conjunto  $D = 1,2,\dots, D$  de posibles duraciones de BS en cada punto de tiempo ( $\tau_t \in D$ ). El HSMM se define entonces por cuatro distribuciones: la inicial, la transición, la duración y las distribuciones de emisión de las BS que se especificaran de la siguiente manera.

En el contexto actual, se supone que: (i) la transición a la BS actual es independiente de la duración de la BS anterior, (ii) la duración solo está condicionada por el BS actual; y (iii) la probabilidad de transición  $a_{ij}$  entre las BS  $i$  y  $j$  al final de cada segmento no cambia con el tiempo. El proceso conjunto  $(s_t, \tau_t) \in (S \times D)$  luego evoluciona de acuerdo con una cadena de Markov estacionaria con un núcleo de transición tal que la probabilidad de transición de BS  $i$  con tiempo residual  $d'$  en el tiempo  $t - 1$  a BS  $j$  con tiempo residual  $d$  en el tiempo  $t$ . Esto define el siguiente kernel:

$$\Phi_{(i,d')(j,d)} \triangleq p((s_t, \tau_t) = (j, d) | (s_{t-1}, \tau_{t-1}) = (i, d')) \quad (3.1)$$

$$= \begin{cases} \delta(i, j) \delta(d' - 1, d) & \text{Si } d' > 1 \frac{\text{remain}}{\text{decrement}} \\ a_{ij} p_j(d); a_{ii} = 0 & \text{Si } d' = 1 \frac{\text{transition}}{\text{reset}} \end{cases}$$

donde  $a_{ij}$  son los elementos de la matriz de transición  $A$  de  $K \times K$ ;  $p_j(d) = p(d | \lambda^{(j)})$  es la probabilidad de duración de BS  $j$  con los parámetros  $\lambda^{(j)}$ ; y  $\delta(i, j)$  denota el delta de Kronecker que es 1 si  $i=j$  y 0 en caso contrario. En palabras, la ecuación (3.1) significa que la dinámica del cerebro evoluciona en dos etapas: si el cerebro estaba en el estado  $i$  en el momento  $t-1$ , y no se había alcanzado el final del segmento ( $d' > 1$ ), entonces permanece en ese estado y disminuye su tiempo residual ( $d = d' - 1$ ). Si el tiempo residual fue  $d' = 1$  en su lugar (final del segmento), entonces el cerebro pasa probabilísticamente a un estado diferente  $j$  con probabilidad de transición  $a_{ij}$  y el tiempo residual se restablece a una duración  $d$  (tiempo residual total) muestreado a partir del distribución de duración  $p_j(d)$  del estado  $j$ . Se debe tener en cuenta que el kernel de transición se factoriza sobre estados y duraciones. En este capítulo, se modelan las duraciones utilizando una distribución normal truncada y discretizada en datos simulados

$$p_j(d) = \begin{cases} \Omega^{(j)} N(d; \tau^{(j)}, \rho^{(j)-1}) & \text{Si } 0 < d \leq D \\ 0 & \text{Si } -\infty < d \leq 0 \end{cases} \quad (3.2)$$

Y se compara con la distribución lognormal discretizada y truncada en los datos empíricos

$$p_j(d) = \begin{cases} \Omega^{(j)} \text{LogN}(d; \tau^{(j)}, \rho^{(j)-1}) & \text{Si } 0 < d \leq D \\ 0 & \text{Si } -\infty < d \leq 0 \end{cases} \quad (3.3)$$

Donde  $\lambda^{(j)} = [\tau^{(j)}, \rho^{(j)}]$  son los parámetros de la distribución de duración de la j-th BS y  $\omega^{(j)}$  es una normalización factor de modo que  $\int_0^D p_j(x) dx = 1$ . Otras opciones de distribuciones de duración se incluyen en la caja de herramientas MATLAB disponible públicamente. Dado que el enfoque de esta tesis está en el modelado de duraciones de BS, sin pérdida de generalidad se asume que las BS se caracterizan por características simples donde las emisiones de la k-ésima BS se muestrean de forma independiente utilizando una distribución normal multivariada de dimensión n con media específica del estado  $\mu^{(k)}$  y precisión  $\Sigma^{(k)}$  (Baker et al., 2014; Hunyadi et al., 2019; Rukat et al., 2016; Woolrich et al., 2013). La probabilidad condicional de emitir una observación  $y_t$  dado que la BS estaba en modo k en el momento t es entonces:

$$p(y_t | s_t = k, \theta^{(k)}) = N_n(y_t; \mu^{(k)}, \Sigma^{(k)-1}) \quad (3.4)$$

Donde  $\theta^{(k)} = [\mu^{(k)}, \sigma^{(k)}]$

La distribución inicial  $\pi = \{\pi_{kd}\}$  es definida por:

$$p((s, \tau)_1 = (k, d) | \pi) = \pi_{kd} \quad (3.5)$$

Y representa la probabilidad de que BS esté en modo k con tiempo residual d al comienzo de la secuencia. Se adoptó Adoptamos la simplificación estándar de esta condición inicial asumiendo que las observaciones comienzan en el límite de un segmento, de modo que  $r_1 = 1$  y  $\pi_{kd} = 0$  para  $d \neq 1$  (Yu, 2010). Para definir completamente un HSMM, también se deben definir las condiciones de contorno al final de la secuencia de observación. Una suposición común es que la secuencia de observación también termina exactamente en el límite de un segmento. Se usó una suposición más realista de que las observaciones están acotadas al final, de modo que el segmento final posiblemente pueda ser cortado en las observaciones (ver

Guédon, 2007 para detalles y convenciones alternativas).

### 3.2.3. Formulación e inferencia bayesiana de HSMM

Se sigue el enfoque de bayes Variacional (VB) para HSMM (Hudson, 2009), y se adapta a la especificación del modelo requerido. La especificación del HSMM define una función de verosimilitud completa de la forma:

$$p(y_{1:T}, s_{1:T}, \tau_{1:T} | \Theta, M) = p(s_1, \tau_1 | \pi) p(y_1 | s_1, \tau_1, \theta^{(s_1)}) \times \prod_{t=2}^T p(y_t | s_t, \theta^{(s_t)}) p(s_t | s_{t-1}, \tau_{t-1}, A) p(\tau_t | s_t, \tau_{t-1}, \lambda^{(s_t)}) \quad (3.6)$$

donde  $\theta = \theta^{(1:K)}$  y  $\lambda = \lambda^{(1:K)}$  denotan la colección de parámetros de las distribuciones de emisión y duración de todos los estados, respectivamente;  $M$  es la clase de modelo definido por la elección del tipo de modelo (HSMM o HMM) y  $l$  o por la elección del número de BS dado un tipo de modelo; y  $\Theta = \{\pi, A, \theta, \lambda\}$  son los parámetros que especifican los modelos dentro de la clase. Debe tenerse en cuenta que el HMM está completamente definido por los conjuntos reducidos de parámetros  $\Theta = \{\pi, A, \theta\}$ , porque la distribución de la duración no está definida explícitamente para ese modelo. Se ha omitido  $M$  en el lado derecho de 3.6 para simplificar la notación.

El enfoque bayesiano requiere que se definan distribuciones a priori en todos los parámetros del modelo. Luego de la combinación con la verosimilitud mediante la regla de Bayes, se obtiene una distribución posterior de los parámetros y las variables ocultas dados los datos, a partir de la cual se puede proceder a la inferencia estadística. Se supone que todos los parámetros son independientes a priori por lo que el posterior es:

$$p(s_{1:T}, \tau_{1:T}, \Theta | y_{1:T}, M) \propto (y_{1:T}, s_{1:T}, \tau_{1:T} | \Theta, M) \times p(\pi) p(A) p(\lambda) p(\theta) \quad (3.7)$$

## A priori de las distribuciones probabilísticas

Se asumen distribuciones a priori conjugadas para todos los parámetros.

### 1. Modelo de emisión normal multivariada

Tanto para las simulaciones como para los datos reales se asume que todas las medias de las BS son independientes entre estados y iid a priori con idénticas a priores débilmente informativas conjugadas:

$$p(\boldsymbol{\mu}|\boldsymbol{\mu}_0, \boldsymbol{\Sigma}_0) = \prod_{k=1}^K N_n(\boldsymbol{\mu}^k; \boldsymbol{\mu}_0, \boldsymbol{\Sigma}_0^{-1}), \quad \boldsymbol{\mu}_0 = \mathbf{0}_{nx1}, \quad \boldsymbol{\Sigma}_0 = \boldsymbol{\Sigma}_0 I_n \quad (3.8)$$

Donde  $\mathbf{0}_{nx1}$  es un vector  $nx1$  de ceros,  $I : n$  la matriz de identidad de tamaño  $nxn$ . Se utiliza  $\boldsymbol{\sigma}_0 = 0,1$  para las simulaciones y  $\boldsymbol{\sigma}_0 = 0,001$  para los datos reales.

Para el modelo de emisión utilizado en las simulaciones, se asume que las precisiones son independientes entre estados y canales a priori, siguiendo distribuciones gamma conjugadas idénticas, con parámetros de forma y escala débilmente informativos, denotados como  $a$  y  $b$ .

$$p(\boldsymbol{\sigma}|a_0, b_0) = \prod_{k=1}^K \prod_{i=1}^n \text{Gam}(\sigma_i^{(k)}; a_0, b_0) \quad (3.9)$$

Donde  $a_0 = 0,001$  y  $b_0 = 1000$ . Para los datos reales se utiliza una matriz de precisión llena y son independientes entre estados a priori, con distribuciones Wishart conjugadas idénticas de parámetros de grados de libertad  $a$  y matriz de escala  $B$ .

Donde  $a_0 = 0,001$  y  $b_0 = 1000$ . Para el caso de los datos reales, el modelo de emisión considera una precisión llena, independientes entre estados a priori, siguiendo distribuciones Wishart conjugadas idénticas con parámetros de grados de libertad  $a$  y matriz de escala  $B$ .

$$p(\Sigma|a_0, B_0) = \prod_{k=1}^K \text{Wishart}(\Sigma^{(k)}; a_0, B_0) \quad (3.10)$$

Donde  $a_0 = n$  y  $B_0 = nI_n$

## 2. Modelo de duración

Se imponen distribuciones a priori independientes conjugadas y débilmente informativas sobre la media y la precisión asociadas a cada estado. Se asumieron distribuciones a priori normales independientes con idéntica media  $\tau_0$  y precisión  $\eta_0$  sobre la duración media de cada estado, de modo que la distribución a priori factoriza sobre los estados:

$$p(\tau) = \prod_{k=1}^K p(\tau^{(k)}|\tau_0, \eta_0^{-1}) \quad (3.11)$$

Donde  $\tau_0 = 1$  ( $\tau_0 = 100$  para los datos reales) y  $\eta_0 = 10^{-5}$ . Del mismo modo, se asumieron distribuciones a priori Gamma independientes débilmente informativas con idénticos parámetros de forma y escala ( $u_0$  y  $v_0$ ) sobre la precisión de la duración de cada estado:

$$p(\rho) = \prod_{k=1}^K p(\rho^{(k)}|u_0, v_0) = \prod_{k=1}^K \text{Gam}(\rho^{(k)}; u_0, v_0) \quad (3.12)$$

Donde  $u_0 = 0,001$  y  $v_0 = 1000$  con el fin de conseguir un a priori no informativa.

En caso de utilizar una log-normal, el mismo que en el caso de la normal, se imponen distribuciones a priori independientes, conjugadas y débilmente informativas sobre los parámetros de la distribución log-normal asociados a cada estado. Dado que las a priori conjugadas para los parámetros de la distribución log-normal son las mismas que para la distribución normal, las expresiones para las a priori y sus posteriores variacionales son las mismas que para el caso normal, pero sustituyendo la media y la precisión del modelo normal por los parámetros primero y segundo, respectivamente, del modelo

log-normal. En este caso, los valores de los parámetros de las a priores (hiperparámetros) fueron  $\tau_0 = 4,5$ ,  $\rho_0 = ,2$ ,  $u_0 = 0,001$  y  $v_0 = 1000$ .

### 3. Modelo de Transición

A partir de la definición de HSMM, las transiciones entre segmentos de estado se rigen por un proceso de Markov sin autotransiciones. Por lo tanto, la distribución de transición entre estados es multinomial. A continuación, se utilizaron las premisas conjugadas habituales y las suposiciones como en el HMM estándar (Beal, 2003).

Utilizando los resultados estándar de la inferencia bayesiana de HMM, se supone que las filas  $a_i$  de la matriz de transición son independientes e idénticamente distribuidas a priori. A continuación, se eligieron la misma distribución a priori no informativa conjugada para todos los  $a_i$ : que es un parámetro de concentración de la distribución de dirichlet simétrica no informativa  $\alpha_0$  y masa cero en las transiciones propias:

$$p(A) = \prod_{k=1}^K p(a_i) = \prod_{k=1}^K Dir(a_{i1}, \dots, a_{ii-1}, a_{ii+1}, \dots, a_{ik}; \alpha_0, \dots, \alpha_0, \alpha_0, \dots, \alpha_0) \quad (3.13)$$

Donde  $\alpha_0 > 0$ . Una a priori no informativa se consigue utilizando  $\alpha_0 = 1$

### 4. Estado inicial

Al igual que la distribución de transición, la distribución de la probabilidad del estado inicial  $\pi$  también es multinomial y, por lo tanto, puede ser tratada de manera similar como una fila de la matriz de transición. En el caso general (sin condición inicial simplificadora) se puede imponer una a priori dirichlet simétrica conjugada en el estado inicial conjunto  $(s_1, \tau_1)$  como:

$$p(\pi) = Dir(\pi_{11}, \dots, \pi_{1D}, \pi_{21}, \dots, \pi_{KD}; \zeta_0, \dots, \zeta_0, \zeta_0, \dots, \zeta_0) \quad (3.14)$$

Donde  $\zeta_0 > 0$ . Un a priori no informativo es implementado con  $\zeta_0 = 1$ . Bajo la condición inicial simplificadora  $\tau_1 = 1$  (de modo que  $\pi_{kd} = 0$  para  $d \neq 1$ ), entonces el a priori se

reduce a:

$$p(\boldsymbol{\pi}) = \text{Dir}(\boldsymbol{\pi}_{11}, \dots, \boldsymbol{\pi}_{K1}; \zeta_0, \dots, \zeta_0, \zeta_0, \dots, \zeta_0) \quad (3.15)$$

## Inferencia aproximada

La aplicación de una inferencia bayesiana exacta, tal como se describe en la referencia (3.7), resulta inviable debido a la interdependencia existente entre los parámetros y los estados ocultos; sin embargo, la representación de estado aumentada de HSMM permite utilizar el eficiente algoritmo VB desarrollado para HMM (Beal, 2003; Hudson, 2009). El algoritmo VB para HSMM permite hacer inferencias sobre parámetros, estados ocultos y modelos mediante la aproximación de la articulación posterior de estados y parámetros ocultos, con una densidad variacional más simple. La aproximación de campo medio habitual (Parisi, 1980, Bishop, 2006) requiere que el posterior aproximado se factorice sobre subconjuntos de parámetros y variables ocultas:

$$q(s_{1:T}, \boldsymbol{\tau}_{1:T}, \boldsymbol{\Theta}) = q(s_{1:T}, \boldsymbol{\tau}_{1:T}), q(\boldsymbol{\Theta}) \quad (3.16)$$

$$= q(s_{1:T}, \boldsymbol{\tau}_{1:T})q(\boldsymbol{\pi})q(A)q(\boldsymbol{\lambda})q(\boldsymbol{\theta}) \quad (3.17)$$

Nótese que la estructura del HSMM implica un posterior exacto que ya está factorizado sobre grupos de parámetros (ecuaciones (3.6) y (3.7)), por lo que solo la factorización entre los parámetros y los estados ocultos es una aproximación real en (3.16). Las matemáticas del marco VB para HSMM se describen con detalles en el estudio (Hudson, 2009). La aproximación de campo medio utilizada aquí tiene la siguiente forma:

$$q(s_{1:T}, \boldsymbol{\tau}_{1:T}, \boldsymbol{\pi}, A, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\lambda}) = q(s_{1:T}, \boldsymbol{\tau}_{1:T})q(\boldsymbol{\pi}) \left( \prod_{k=1}^K q(a_{k:}) \right) q(\boldsymbol{\mu})q(\boldsymbol{\Sigma})q(\boldsymbol{\tau})q(\boldsymbol{\rho}) \quad (3.18)$$

Donde, además de la factorización entre los estados ocultos y los parámetros se ha asumido la factorización sobre los parámetros de las distribuciones de duración y de emisión, así como

de las filas de la matriz de transición (Beal, 2003). Esta factorización induce la siguiente forma de la NFE (Energía Libre Negativa):

$$\begin{aligned}
 NFE(q(s_{1:T}, \tau_{1:T}, \Theta)) = & -KL(q(\pi) \| p(\pi)) - \sum_{k=1}^K KL(q(a_k) \| p(a_k)) - \\
 & \sum_{k=1}^K KL(q(\mu^{(k)}) \| p(\mu^{(k)})) - \sum_{k=1}^K KL(q(\Sigma^{(k)}) \| p(\Sigma^{(k)})) - \\
 & \sum_{k=1}^K KL(q(\tau^{(k)}) \| p(\tau^{(k)})) - \sum_{k=1}^K KL(q(\rho^{(k)}) \| p(\rho^{(k)})) + \log C(S_{1:T}) \\
 & + \log C(s_{1:T}) \quad (3.19)
 \end{aligned}$$

Donde  $KL(q(x) \| p(x))$  denota la divergencia de Kullback-Leibler entre el posterior variacional aproximado  $q(x)$  el a priori  $p(x)$ ; y  $C(s_{1:T})$  es una constante de normalización que puede calcularse después de cada paso VB-E (Hudson, 2009). Obsérvese que, debido a la conjugación de las a priores, todas las divergencias KL (Kullback-Leibler) son entre distribuciones estándar conocidas y pueden calcularse analíticamente.

El algoritmo VB minimiza la divergencia de Kullback-Leibler (KL) entre el posterior verdadero y el aproximado. Esto es equivalente a maximizar la energía libre negativa (NFE), un límite inferior en el logaritmo de la evidencia del modelo  $\log p(y|M)$ . Al aproximar la evidencia del modelo, la NFE se convierte en una medida de la calidad del modelo que intercambia la precisión del modelo por la complejidad de éste y puede usarse tanto para la selección de la clase del modelo como para monitorear la convergencia del algoritmo VB.

## Estimación de distribución a posteriori

1. Modelo de emisión normal multivariable: debido a la conjugación de los a prioris, las densidades variacionales de las medias de los estados de los dos modelos de emisión tienen ambas formas gaussianas. Para el modelo la posterior es también iid (independientes e idénticamente distribuidas):

$$q(\mu) = \prod_{k=1}^K N_n \left( \mu^{(k)}; \hat{\mu}^{(k)}, (\text{diag}(\hat{\Sigma}^{(k)})^{-1}) \right)$$

Cuya media posterior y las precisiones dadas por:

$$\hat{\mu}_i^{(k)} = \left( \sigma_0 \mu_{0i} + \hat{a}_i^{(k)} \hat{b}_i^{(k)} \sum_{t=1}^T \gamma_t(k) y_{ti} \right) (\sigma_0 + N^{(k)} \hat{a}_i^{(k)} \hat{b}_i^{(k)})^{-1} \quad i = 1, \dots, n \quad (3.20)$$

$$\hat{\sigma}_i^{(k)} = \sigma_0 + N^{(k)} \hat{a}_i^{(k)} \hat{b}_i^{(k)} \quad k = 1, \dots, K \quad (3.21)$$

Donde  $\hat{a}_i^{(k)}$  y  $\hat{b}_i^{(k)}$  son los parámetros de forma y escala de la posterior aproximada de las precisiones, asociadas a las emisiones del estado  $k$  (véase más adelante) en el canal  $i$ ;  $N^{(k)}$  son los recuentos esperados del estado, es decir, el número esperado de visitas de los estados.

$$N^{(k)} := \sum_{t=1}^T \gamma_t(k), \quad k = 1, \dots, K \quad (3.22)$$

En el caso del modelo de emisión con precisiones completas, se tiene que:

$$q(\mu) = \prod_{k=1}^K q(\mu^{(k)}) = \prod_{k=1}^K N_n(\mu^{(k)}; \hat{\mu}^{(k)}, \hat{\Sigma}^{(k)-1}) \quad (3.23)$$

Con parámetros:

$$\hat{\mu}^{(k)} = (\Sigma_0 \mu_0 + \hat{a}^{(k)} \hat{B}^{(k)} \sum_{t=1}^T \gamma_t(k) y_t) (\Sigma_0 + N^{(k)} \hat{a}^{(k)} \hat{B}^{(k)})^{-1} \quad (3.24)$$

$$\hat{\Sigma}^{(k)} = \Sigma_0 + N^{(k)} \hat{a}^{(k)} \hat{B}^{(k)} \quad (3.25)$$

2. Precisión de emisiones, de la misma forma que en el caso anterior se tiene:

$$q(\sigma) = \prod_{k=1}^K \prod_{i=1}^n q(\sigma_i^{(k)}) = \prod_{k=1}^K \prod_{i=1}^n \text{Gam}(\sigma_i^{(k)}; \hat{a}_i^{(k)}, \hat{b}_i^{(k)}) \quad (3.26)$$

Con parámetros de forma y escala:

$$\hat{a}_i^{(k)} = a_0 + \frac{1}{2}N^{(k)} \quad i = 1, \dots, n \quad (3.27)$$

$$\hat{b}_i^{(k)} = (b_0 + \sum_{t=1}^T (\gamma_t(k)(y_{tj} - \hat{u}_i^{(k)})^2 + \hat{\sigma}_i^{(k)-1})) \quad k = 1, \dots, K \quad (3.28)$$

En el caso de que el modelo de emisión sea con la matriz de precisión llena, entonces la distribución a posteriori corresponde a:

$$q(\Sigma) = \prod_{k=1}^K Kq(\Sigma^{(k)}) = \prod_{k=1}^K \text{Wishart}_n(\Sigma^{(k)}, \hat{a}^{(k)}, \hat{B}^{(k)}) \quad (3.29)$$

Con los parámetros de grado de libertad y escala:

$$\hat{a}^{(k)} = a_0 + N^{(k)} \quad (3.30)$$

$$\hat{B}^{(k)} = (B_0^{-1} + \sum_{t=1}^T \gamma_t(k)(y_t - \hat{u}^{(k)})^T (y_t - \hat{u}^{(k)}) + \text{Tr}(\hat{\Sigma}^{(k)-1}))^{-1} \quad k = 1, \dots, K \quad (3.31)$$

3. Modelo de duración, la conjugación y la independencia de los anteriores inducen densidades posteriores variacionales de la misma forma funcional, que también se factorizan sobre los estados, de modo que:

$$q(\tau) = \prod_{k=1}^K q(\tau^{(k)}) = \prod_{k=1}^K N(\tau^{(k)}; \hat{\tau}^{(k)-1}, \hat{\eta}^{(k)-1}) \quad (3.32)$$

Donde la media y la precisión a posteriori están dadas por:

$$\hat{\tau}^{(k)} = (\eta_0 \tau_0 + \hat{\mu}^{(k)} \hat{\nu}^{(k)} \sum_{d=1}^D \gamma_d(k)d)(\eta_0 + \hat{\mu}^{(k)} \hat{\nu}^{(k)} C^{(k)})^{-1} \quad k = 1, \dots, K \quad (3.33)$$

$$\hat{\eta}^k = \eta_0 + \hat{\mu}^{(k)} \hat{\nu}^{(k)} C^{(k)} \quad (3.34)$$

De manera similar, las densidades variacionales de la precisión de las duraciones tienen la misma forma funcional que sus anteriores y también se factorizan sobre estados, de modo que:

$$q(\rho) = \prod_{k=1}^K q(\rho^{(k)}) = \prod_{k=1}^K \text{Gam}(\rho^{(k)}; \hat{\mu}^{(k)}, \hat{\nu}^{(k)}) \quad (3.35)$$

Donde la forma posterior de los parámetros de escala de la distribución Gamma posterior asociada con el estado vienen dados por:

$$\hat{\mu}^{(k)} = \mu_0 + \frac{1}{2} C^{(k)} \quad (3.36)$$

$$\hat{\nu}^{(k)} = (\nu_0^{-1} + \frac{1}{2} \sum_{d=1}^D \gamma_d(k) ((d - \hat{\tau}^{(k)})^2 + \hat{\eta}^{(k-1)}))^{-1} \quad k = 1, \dots, K \quad (3.37)$$

En las expresiones anteriores,  $\gamma_d(k)$  y  $C^{(k)}$  se derivan de los estadísticos suficientes obtenidos en el paso VB-E del algoritmo VB:

$$\gamma_d(k) = \sum_{t=1}^T \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq k}}^K \xi_t(i, 1, k, d) \quad (3.38)$$

$$C^{(k)} = \sum_{d=1}^D \gamma_d(k) \quad (3.39)$$

4. Modelo de Transición, a partir de la definición de HSMM, las transiciones entre segmentos de estado se rigen por un proceso de Markov sin autotransiciones. Por lo tanto, la distribución de transición entre estados es multinomial. Luego se usan las a priori conjugadas usuales como en el HMM estándar (Beal, 2003).

Las posteriores variacionales de todas las filas son de dirichlet, de modo que:

$$q(A) = \prod_{i=1}^K q(a_i) \quad (3.40)$$

$$q(A) = \prod_{i=1}^K \text{Dir}(a_{i1}, \dots, a_{i(i-1)}, a_{ii}, a_{i(i+1)}, \dots, a_{ik}; \hat{\alpha}_{i1}, \dots, \hat{\alpha}_{i(i-1)}, \hat{\alpha}_{ii}, \hat{\alpha}_{i(i+1)}, \dots, \hat{\alpha}_{ik}) \quad (3.41)$$

Con parámetros de concentración a posteriori:

$$\hat{\alpha}_{ij} = \alpha_a + \sum_{t=1}^T \sum_{d=1}^D \xi_t(i, 1, j, d) \quad \forall i \neq j \quad (3.42)$$

5. Probabilidad estado inicial, debido a la conjugación de las distribuciones a priori, el posterior variacional de las probabilidades iniciales también es dirichlet:

$$q(\pi) = \text{Dir}(\pi_{i1}, \dots, \pi_{iD}, \pi_{21}, \dots, \pi_{kD}; \hat{\zeta}_{11}, \dots, \hat{\zeta}_{1D}, \hat{\zeta}_{21}, \dots, \hat{\zeta}_{kD}) \quad (3.43)$$

Con parámetros de concentración

$$\hat{\zeta}_{kd} = \zeta_0 + \zeta_1(k, d), \quad \forall k, d \quad (3.44)$$

### 3.2.4. Procedimiento para estimar el número de BS

El número de modos BS es un parámetro estructural, por lo que inferir su valor óptimo dados los datos equivale a una tarea de selección de clase de modelo. En el marco VB propuesto aquí utilizamos una estrategia de selección basada en la ELN (Energía Libre Negativa), similar a trabajo realizado por Olier (Olier et al., 2013). Esta estrategia implica ejecutar el algoritmo VB varias veces, cada una con un número inicial diferente de BS. En cada ejecución de

VB también se implementó una poda de estado automática (ASP) implícita, mediante la cual todos los parámetros BS que no recibieron soporte de los datos en ninguna iteración de VB se restablecieron a sus valores anteriores. Después de la convergencia del algoritmo, se eliminaron las BS irrelevantes restantes. El conjunto  $s_0$  de BS molestos se definió como aquellos que obtienen una probabilidad posterior insignificante de estar activos en todos los puntos temporales. Matemáticamente, esto se define como:

$$s_0 = \{k \in S : \sum_{t=1}^T \gamma_t(k) \leq \varepsilon\} \quad (3.45)$$

Donde  $\gamma_t(k) = q(s_t = k) = \sum_{d=1}^D \gamma_t(i, d)$  es la probabilidad marginal posterior de estar en BS  $k$  en el tiempo  $t$ , marginado en todas las duraciones posibles, y  $\varepsilon$  es un umbral pequeño (0,001 en este caso).

Este procedimiento de ASP seguirá dependiendo del número inicial de BS, así como de la convergencia al máximo global de la ELN. Por lo tanto, al ejecutar el algoritmo VB varias veces, se genera un espacio modelo dado por diferentes opciones de número inicial de BS. Luego, este espacio modelo se inspecciona para que el número óptimo de BS sea el que tenga el máximo NFE en todas las ejecuciones. En la práctica, se utiliza un número creciente de BS iniciales hasta que la ELN alcanza un máximo.

### 3.2.5. Simulación

Se usan simulaciones computacionales para evaluar el desempeño de HSMM vs HMM para la asignación de BS. Las etapas de las simulaciones se muestran en la Figura 3.2. Todas las simulaciones se basaron en 3 BS, cada una caracterizada por un mapa topográfico de EEG específico y una matriz de covarianza de datos específica. Los mapas de BS se obtuvieron mediante un proceso generativo, mediante el cual se proyectó una actividad de fuente cerebral simulada en el espacio del sensor utilizando el modelo lineal “Forward” (Trujillo-Barreto et al., 2004). Se calculó una matriz de “leadfield” realista que relaciona los espacios de las fuentes y de los sensores basándose en el modelo cerebral digital desarrollado en el Instituto

Neurológico de Montreal (MNI) (Collins et al., 1998). El espacio de las fuentes consistía en una malla de  $G = 20000$  dipolos actuales ubicados en los vértices de la interfaz teselada de materia gris / blanca. El espacio del sensor consistía en el sistema BioSemi estándar de 128 electrodos, en el cual se colocan los sensores en el cuero cabelludo. En cada experimento de simulación, la imagen de la actividad de la fuente asociada con cada BS se muestreó a partir de una distribución normal G-variada con media cero y matriz de covarianza  $\Sigma_J = (L^T L)^{-1}$ , donde  $L$  es el operador laplaciano de superficie discreta (Huiskamp, 1991) definido en los nodos de los vértices del espacio fuente. Esta elección de  $\Sigma_J$  es consistente con los supuestos del popular método de reconstrucción de la fuente LORETA (Pascual-Marqui et al., 1994), con la cual se asegura generar una actividad de la fuente espacialmente uniforme. Después de la proyección al espacio del sensor, el mapa de EEG asociado con cada BS se normalizó para tener una norma unitaria.

La dinámica temporal de las señales de EEG se generó considerando el cerebro como un HDS donde, en cada BS, el cerebro emitió un segmento de observaciones de longitud correspondiente a una muestra de una distribución de duración uniforme centrada en una duración media específica de BS  $\langle d \rangle$  y con un ancho específico BS  $w$ . Este modelo de duración simple permitió generar secuencias BS con diferentes longitudes de memoria (dependencia temporal). Durante el tiempo de vida de un BS, se tomaron muestras de las observaciones de una distribución normal multivariante con matriz de covarianza media y diagonal constante. La longitud total de los datos observados en cada realización de un experimento de simulación fue  $T = 400$  en todos los casos. La media de las emisiones de BS fue la actividad de la fuente proyectada en el cuero cabelludo asociada con el BS y la matriz de covarianza caracterizó el ruido de observación iid gaussiano medio cero (posiblemente específico de BS). La varianza del ruido se eligió para lograr una relación señal-ruido (SNR) fija en las secuencias de datos del mismo experimento de simulación.

Para un conjunto de datos, la relación de señal a ruido se definió como un porcentaje de la energía de la señal libre de ruido sobre la energía total de la señal:

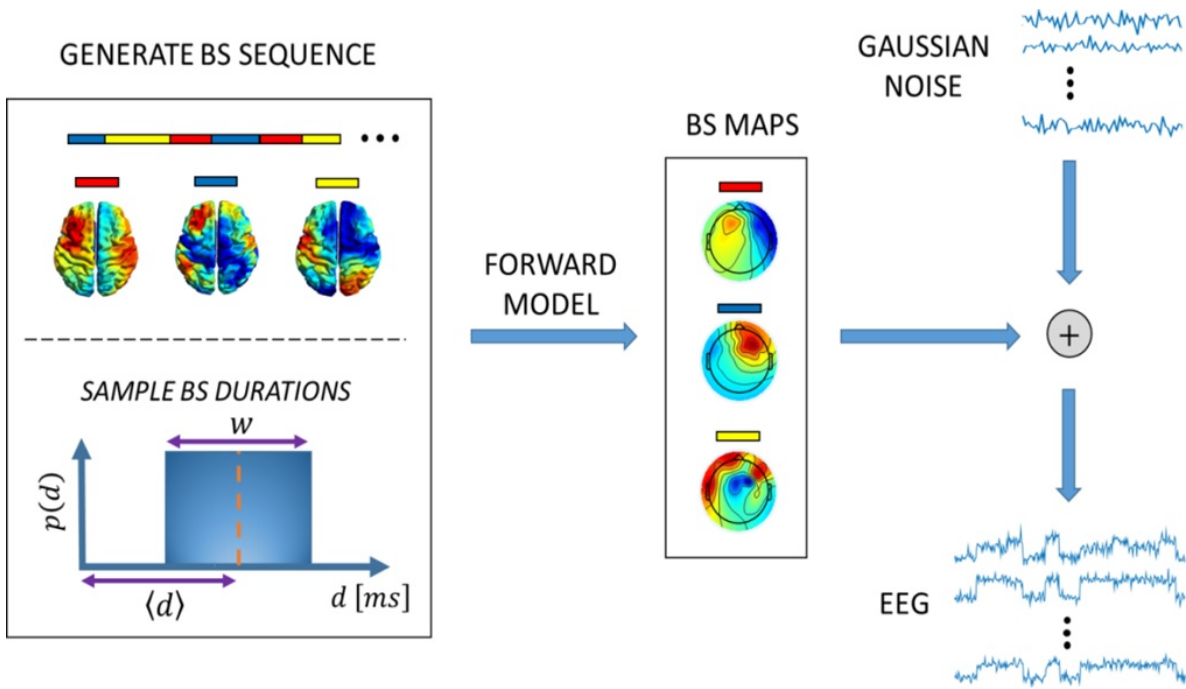


Figura 3.2: Etapas de la simulación. La actividad del EEG se simula considerando el cerebro como un sistema dinámico híbrido. El proceso de estado discreto oculto representa activaciones de fuente que permanecen estables durante un segmento de tiempo antes de cambiar rápidamente a una activación de fuente diferente. La longitud (duración) de los segmentos de tiempo se muestrea aleatoriamente a partir de distribuciones uniformes de duraciones con la media  $\langle d \rangle$  y la anchura  $w$  específicas del estado. Las activaciones de la fuente se proyectan instantáneamente al espacio de los sensores utilizando el modelo EEG Forward lineal y posteriormente se incorpora ruido para producir la actividad EEG observada.

$$SNR[5] = \frac{\|signal\|^2}{\|signal\|^2 + \|noise\|^2} 100\% \quad (3.46)$$

Para ruido gaussiano iid en cada canal y con mapas de BS normalizados, es posible demostrar que:

$$\bar{s}^2 = \frac{T}{nT - 1} \left( \frac{100\%}{SNR[\%]} - 1 \right) \quad (3.47)$$

Donde  $\bar{s}^2$  es la estimación no sesgada de la varianza y  $n$  y  $T$  son los números de canales y el largo de la secuencia de datos respectivamente. Esta expresión fue usada para calcular la

varianza del ruido necesaria para seleccionar el valor de SNR.

Las transiciones de BS también se diseñaron para emular propiedades no markovianas de secuencias de microestado EEG observadas empíricamente (von Wegner et al., 2017). Es decir, al final de un segmento de BS se generó aleatoriamente una nueva BS basada en la matriz de transición asimétrica:

$$\begin{bmatrix} 0 & 0,8 & 0,2 \\ 0,2 & 0 & 0,8 \\ 0,8 & 0,2 & 0 \end{bmatrix} \quad (3.48)$$

Esta elección de matriz favorece las transiciones cíclicas de BS ( $BS1 \rightarrow BS2 \rightarrow BS3$ ). Sin pérdida de generalidad, en todas las simulaciones se asumió que el sistema estaba en el primer BS al comienzo de la secuencia. Dado que el enfoque está en el modelado de las duraciones de BS, se generaron mapas de BS que aseguran un buen grado de disimilitud entre los mapas de diferentes BS. Esto se hizo para que las diferencias de rendimiento encontradas entre los métodos evaluados se debieran a las diferencias en la forma en que se modela la duración de la EB, más que a la incapacidad para discriminar entre mapas de BS similares.

### 3.2.6. Evaluación del desempeño del modelo

Primero, se utiliza la función de auto información (AIF) (von Wegner et al., 2017) se demuestra que el HSMM es capaz de producir características dinámicas observadas en las secuencias de microestado EEG bien estudiadas. La función de autoinformación (AIF) es análoga a la función de autocorrelación, pero para secuencias simbólicas como las de las BS. La AIF denota la información mutua retardada en el tiempo entre la señal BS  $s_t$  y versiones retardadas de sí misma  $s_{(t+l)}$ . Mide la cantidad de información sobre  $s_{(t+l)}$  contenida en  $s_t$ . La medición de dependencia entre diferentes puntos temporales con un determinado desfase  $l$  se efectúa midiendo la divergencia de Kullback-Leibler (KL) entre las distribuciones de símbolos en el tiempo  $t$  y  $t+l$ , es decir, la AIF para el desfase temporal  $l$  se define como:

$$AIF(l) = H(s_{t+l}) - H(s_{t+l}|s_t) \quad (3.49)$$

Esta es la diferencia entre las entropías  $H$  de las distribuciones  $p(s_{t+l})$  y  $p(s_{t+l}|s_t)$ . Para una cadena de Markov estacionaria, el AIF puede obtenerse analíticamente (von Wegner y Laufs, 2018).

Luego, el desempeño del HSMM propuesto se comparó con el HMM estándar en términos de su idoneidad como modelo generativo para la asignación de BS. El "Sequence Accuracy Score"(SAS) mide la similitud entre las secuencias de BS decodificadas y simuladas expresadas en porcentaje. Posteriormente se define SAS de modo que un valor de 100% significa que las dos secuencias son idénticas (no se necesitan sustituciones), mientras que 0% indica que no hay coincidencia entre ninguno de los elementos de las dos secuencias (todos los elementos deben ser sustituidos). SAS se definió como una función complementaria a la Distancia de Hamming (Navarro, 2001) entre las dos secuencias, expresada en porcentaje. Dadas dos secuencias de igual longitud, la Distancia de Hamming es una distancia de edición definida como el número mínimo de sustituciones necesarias para cambiar una secuencia por la otra. Luego, se define SAS de modo que un valor de 100% significa que las dos secuencias son idénticas (no se necesitan sustituciones), mientras que 0% indica que no hay coincidencia entre ninguno de los elementos de las dos secuencias (todos los elementos deben ser sustituidos). SAS queda definido como:

$$SAS(\hat{s}, \tilde{s}) = \frac{1}{T} (T - HD(\hat{s}_{1:T}, \tilde{s}_{1:T})) * 100\% = \left( \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T \delta(\hat{s}_t, \tilde{s}_t) \right) * 100\% \quad (3.50)$$

Donde  $\delta(.,.)$  es la función del delta de kronecker y  $HD(x,y)$  denota la distancia de Hamming entre la secuencia  $x$  e  $y$  (Navarro, 2001).

Se utilizó la Jensen-Shannon Divergence (JSD) (Endres y Schindelin, 2003) para medir la disimilitud entre los histogramas de duraciones de BS de la secuencia simulada y la estimada. En la teoría de la probabilidad, la divergencia Jansen-Shannon (JSD) (Endres y Schindelin,

2003) se utiliza para medir la similitud o disimilitud entre dos distribuciones de probabilidad o histogramas. La JSD es una versión simetrizada de la divergencia de Kullback-Leibler  $KL(P\|Q)$  entre dos distribuciones o histogramas  $P$  y  $Q$ . Se define como:

$$JSD(D, Q) = \frac{1}{2}KL(P\|M) + \frac{1}{2}KL(Q\|M) \quad (3.51)$$

Donde  $M = \frac{1}{2}(P + Q)$ . La JSD está acotada entre 0 (perfecta similitud) y 1 (perfecta disimilitud) cuando la KL se expresa en logaritmo de base 2 (bits); y su raíz cuadrada es una métrica conocida como distancia Jensen-Shannon.

También se usan medidas de calidad del modelo para evaluar el desempeño relativo de dos modelos (o dos clases de modelos) basados en principios teóricos de la información, que no requieren comparación con un estándar de oro. El factor log-bayes  $\log BF(M_1, M_0)$  (Kass y Raftery, 1995) se utilizó para medir la evidencia proporcionada por los datos a favor de la clase de modelo  $M_1$  (por ejemplo, HSMM) frente a  $M_0$  (por ejemplo, HMM). Dada una secuencia de datos  $y_{(1:T)}$  y dos clases de modelos dados  $M_1$  y  $M_0$ , el factor de log-bayes (Kass y Raftery, 1995) se define como:

$$\log BF(M_1, M_0) = \log \left( \frac{p(y_{1:T}|M_1)}{p(y_{1:T}|M_0)} \right) \approx NFE(M_1) - NFE(M_0) \quad (3.52)$$

Donde  $p(y_{1:T}|M_k)$  es la evidencia de la clase de modelo  $M_k$ . Como la evidencia no puede calcularse de forma cerrada, se utilizó su aproximación de límite inferior en términos de la Energía Libre Negativa (variacional),  $p(y_{1:T}|M_k) \approx NFE(M_k)$ .

Por último, utilizamos una medida de DSP de puntuación de poder discriminativo  $DSP(H_1, H_0)$  (Juang y Rabiner, 1985) para evaluar la facilidad de discriminar entre dos modelos dada una secuencia de datos. Es decir, si  $H_0$  y  $H_1$  son las hipótesis de que la secuencia de datos fue generada por un determinado HSMM con parámetros  $\Theta_0$ , u otro HSMM con parámetros  $\Theta_1$ , respectivamente, entonces  $DSP(H_1, H_0)$  representa la información promedio por muestra de datos para discriminación en favor de  $H_1$  contra  $H_0$ .

Dada una secuencia de datos  $y_{1:T}$  y dos modelos (de la misma clase de modelo) definidos cada uno por el conjunto de parámetros  $\Theta_1$  o  $\Theta_0$ , la facilidad para discriminar entre los dos modelos se define en términos de la distancia probabilística (Juang y Rabiner, 1985).

$$DPS(H_1, H_0) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \left( \log \frac{p(y_{1:T} | \Theta_1, M)}{p(y_{1:T} | \Theta_0, M)} \right) \quad (3.53)$$

Donde  $p(y_{1:T} | \Theta_k, M)$  es la probabilidad de que la secuencia de datos haya sido generada por el modelo  $k$  (el modelo con parámetros  $\Theta_k$ ), después de la marginación sobre todas las posibles trayectorias de los BS, es decir, para una secuencia suficientemente larga, si  $H_1$  y  $H_0$  son las hipótesis de que la secuencia de datos fue generada por el modelo 0 y el modelo 1, respectivamente,  $DPS(H_1, H_0)$  es la información media por muestra de datos para la discriminación a favor de  $H_1$  frente a  $H_0$ .

### 3.2.7. Adquisición y análisis de datos empíricos

Se registraron diez minutos de EEG espontáneo sin tarea de un sujeto sano. Se pidió al sujeto que se sentara cómodamente con los ojos abiertos durante la sesión experimental. Los datos de EEG se registraron a partir de 64 electrodos de cuero cabelludo utilizando el sistema ActiveTwo (BioSemi, Amsterdam, Holanda) y el software de adquisición Actiview® (Biosemi Holanda) a una frecuencia de muestreo de 2048Hz.

### Preprocesamiento de datos

Para realizar comparaciones consistentes, se siguió una línea de preprocesamiento similar a la de artículo (Baker et al., 2014), pero ligeramente modificada para el caso de los datos de EEG. Los canales y períodos de datos que contienen artefactos obvios se identificaron visualmente y se descartaron (5%). Las señales se filtraron en paso de banda entre 0,1 Hz y 120 Hz usando un filtro FIR de paso alto y paso bajo en secuencia y posteriormente se eliminó la tendencia y se redujo la muestra a 512Hz. La detección y corrección de artefactos se llevó a cabo mediante la descomposición de los datos en 30 componentes independientes

temporalmente mediante el análisis de estos. Los componentes estereotipados relacionados con los artefactos de interferencia ocular, cardíaca, de movimiento y de la red eléctrica se clasificaron y rechazaron en función de sus características topográficas, temporales y espectrales. Los componentes restantes se utilizaron luego para reconstruir los datos limpios. Los canales defectuosos se interpolaron utilizando la interpolación spline y los datos se volvieron a referenciar posteriormente a la referencia promedio.

## **Preparación de datos para análisis HSMM**

Siguiendo estudios previos, el HSMM se aplicó a las envolventes de potencia de las señales de EEG (Baker et al., 2014; Hunyadi et al., 2019; Rukat et al., 2016). Los datos preprocesados se filtraron en primer paso de banda (FIR) entre 4 y 30 Hz. La envolvente de amplitud de la actividad oscilatoria en cada canal se derivó luego calculando la magnitud de la señal analítica, obtenida a partir de los datos transformados de Hilbert. Para la eficiencia computacional, las amplitudes de la envolvente se muestrearon a 40Hz utilizando un filtro anti-aliasing polifásico como se implementó en la caja de herramientas de procesamiento de señales de MATLAB. Luego se utilizó el análisis de componentes principales en los sobres normalizados (media cero y desviación estándar unitaria) para el blanqueamiento y la reducción de la dimensión para mantener los primeros 40 componentes principales (PC) (99.21 % de varianza explicada).

## **Configuración HSMM**

Se infirieron dos HSMM utilizando una distribución de duración normal o log-normal. En todos los modelos se supuso que las BS emitían observaciones utilizando cada una de ellas una distribución normal de 40 variables sobre las observaciones (los primeros 40 componentes principales de los datos de la envolvente) especificados por el vector medio correspondiente y la matriz de covarianza.

## Mapas topográficos BS

Debido a la reducción de dimensionalidad a través del análisis de componentes principales, las matrices de covarianza y medias que caracterizan a cada BS no son directamente interpretables, debido a que se estiman en el espacio de baja dimensión abarcado por los componentes principales. Para obtener mapas de actividad del cuero cabelludo interpretables asociados con cada BS, se siguió un procedimiento similar al trabajo en (Baker et al., 2014). Se calculó la correlación parcial de los cursos de tiempo BS con los datos de la envolvente de amplitud en todos los electrodos. Los mapas de correlación obtenidos representan la contribución única de cada BS a la potencia de la actividad oscilatoria, mientras que los componentes de las señales de envolvente que son comunes entre las BS se minimizan.

La correlación parcial se calculó utilizando un análisis de modelo lineal general (K. Friston et al., 1996) con las señales de BS como predictores y los datos envolventes de rango completo (antes de la reducción de dimensión y el blanqueamiento) como variables de respuesta. Cada señal de BS era un vector binario que indicaba si la BS está encendida o apagada en cada punto de la ruta de BS más probable, que se estimó utilizando el algoritmo de Viterbi para HSMM (Yu, 2015). Dada la ruta de Viterbi estimada  $\hat{s}_{1:T}$ , cada elemento de la matriz de diseño  $[T \times K]$  es

$$X_{tk} = \begin{cases} 1, & \hat{s}_t = k \\ 0, & \hat{s}_t \neq k \end{cases}$$

Las columnas de X y los datos del sobre se puntuaron con z. Los K vectores de coeficientes de regresión estimados definieron mapas espaciales del cuero cabelludo que representan estimaciones del coeficiente de correlación parcial entre cada BS y los datos de la envolvente. Con el fin de facilitar la interpretación, después de la inferencia, las BS se volvieron a etiquetar para que las BS asociadas con mapas similares en todos los modelos se les asignara la misma etiqueta.

## **Inicialización del algoritmo VB**

Para tener en cuenta la posible dependencia de la inferencia de las condiciones iniciales (por ejemplo, la convergencia a los mínimos locales), los algoritmos HSMM y HMM VB se ejecutaron 10 veces cada uno utilizando diferentes puntos de partida. Cada punto de partida se determinó ejecutando primero un algoritmo de agrupación de k-medias para producir una secuencia BS asignando cada punto de datos al grupo de k-medias más cercano. El algoritmo de k-medias se inicializó en sí mismo 3 veces utilizando puntos de datos aleatorios como posiciones iniciales del centroide y la solución que producía los grupos más compactos se eligió como la óptima. Las estimaciones de la muestra de los parámetros de los modelos obtenidas sobre la base de la secuencia BS de k-medias se utilizaron luego como valores iniciales para las iteraciones VB. La inicialización óptima de VB se determinó como aquella con mayor NFE después de 10 iteraciones del algoritmo VB. En la práctica, se encuentra que este procedimiento produce de manera consistente resultados idénticos en comparación con ejecutar el VB completamente hasta la convergencia varias veces y luego elegir la solución con la NFE más alta, pero fue más eficiente computacionalmente.

## **3.3. Resultados**

### **3.3.1. Prueba de simulación de datos recuperación y reproducción de duraciones de BS**

Primero se demostró que la cadena semi-Markov embebida en el simulador HDS puede reproducir propiedades dinámicas de secuencias de microestados EEG observadas empíricamente en (von Wegner et al., 2017). Estas propiedades incluyen (von Wegner y Laufs, 2018): (i) distribuciones de duración no geométricas; (ii) transiciones cíclicas y no simétricas; (iii) transiciones de microestados no estacionarios; y (iv) memoria relativamente larga, pero finita (dependencias temporales) demostrada a través de distintas periodicidades del AIF de secuencias de microestado, con una cola que converge asintóticamente a markoviano sin memoria a largo plazo. Para detalles sobre definición de AIF ver 3.49.

Dado que las propiedades (i) - (iii) están aseguradas por la definición del HSMM, el estudio se enfocó en la propiedad (iv). La Figura 3.3 muestra las superficies AIF de secuencias generadas a partir de cadenas semi-Markov y Markov. La amplitud de la señal refleja la cantidad de AIF que existe entre el sistema actual y aquel con desfase temporal. Una AIF mayor implica una mayor cantidad de información compartida entre ambos casos. Cuando el desfase es cero, la AIF alcanza un valor máximo de uno. Las secuencias se generaron utilizando HSMM y HMM sin emisiones. El HSMM utilizó 3 BS con duraciones uniformes y la matriz de transición definida en la sección 3.2.5. La secuencia de HMM que coincide con cada secuencia de HSMM se generó utilizando la matriz de transición empírica calculada sobre la base de la secuencia de HSMM correspondiente. Para cada secuencia, se variaron las duraciones medias (Figura 3.3a, b) o anchura  $w$  (Figura 3.3c, d) de los 3 BS. La definición de duraciones medias y anchura  $w$  se muestran en figura 3.2. El AIF de HSMM mostró distintas oscilaciones con la amplitud decayendo lentamente con el desfase de tiempo. Esto es consistente con el comportamiento de las secuencias de microestados de EEG obtenidas usando datos empíricos (von Wegner et al., 2017) y corresponde a un proceso con memoria (dependencias de tiempo), pero markoviano “sin memoria” a largo plazo.

Curiosamente, los picos de AIF se ubicaron en los retardos que eran múltiplos de la duración media de BS y los cambios en la posición de los picos siguieron a los cambios en la duración media. Además, la amplitud de los picos de AIF se relacionó inversamente con la duración media; sin embargo, los cambios en el ancho solo afectaron la amplitud de las oscilaciones del AIF, por lo que el incremento del ancho se asoció con amplitudes reducidas. El AIF de la cadena de Markov mostró un decaimiento monótono y rápido sin rasgos distintivos con el desfase temporal en todos los casos. La tasa de disminución fue mayor para valores de duración media más pequeños, mientras que fue insensible a los cambios en el ancho de la distribución de la duración.

A continuación, se llevó a cabo un estudio de simulación de reproducibilidad para investigar si un buen ajuste de datos era un criterio suficiente para que un HSMM o un HMM reprodujera la dinámica de BS del HDS subyacente. HSMM y HMM fueron entrenados en conjuntos de datos de EEG simulados (ver sección 3.2.5) con diferentes longitudes de memoria de la

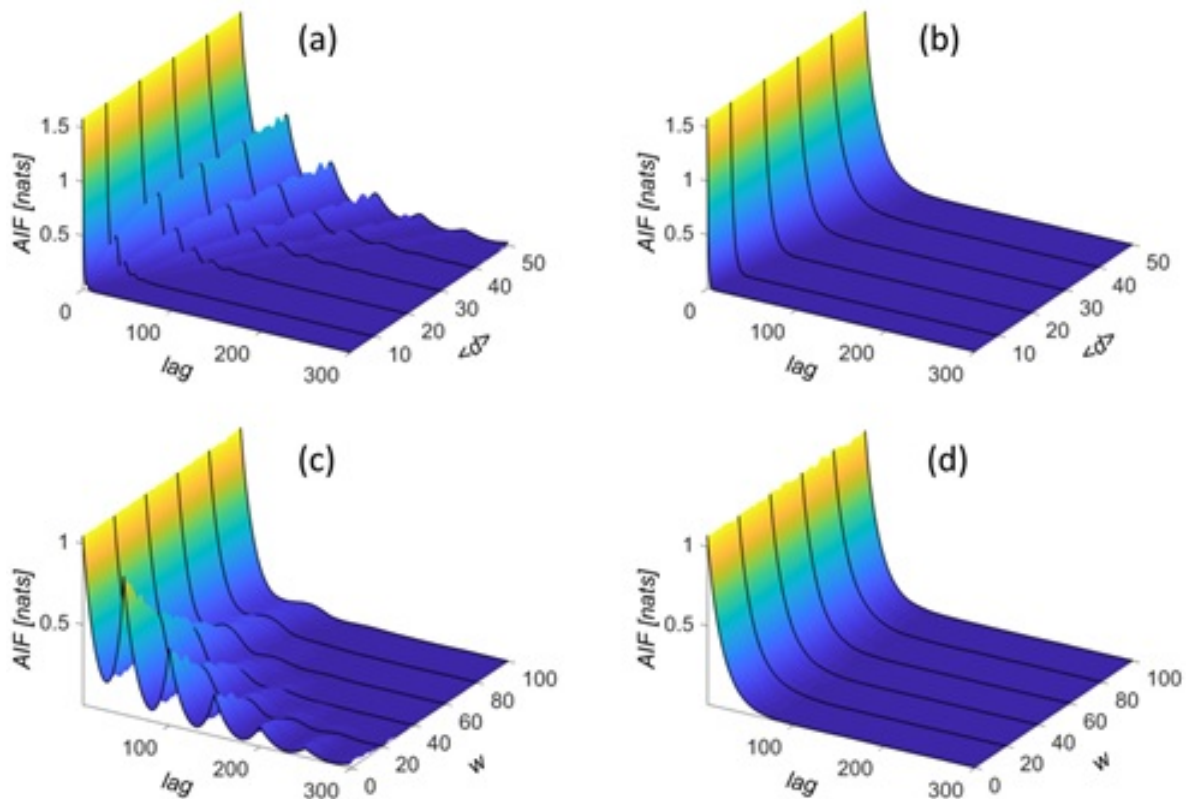


Figura 3.3: Reproducción de características de microestados en secuencias BS simuladas. Función de información automática (AIF) de las secuencias BS generadas utilizando HSMM (a & c) y HMM (b & d) sin emisiones, en función de la media y ancho de las distribuciones de duración de las BS. En (a) y (b), la duración media de las tres BS se varió mientras que los anchos  $w$  se definieron en 6 a.u, donde a.u. indica unidad arbitraria. En (c) y (d) los anchos se variaron mientras que las medias de duración se fijaron en 50 a.u. Las periodicidades y la desintegración asintótica en el caso del HSMM se asemejan a las de los microestados EEG observados empíricamente, como lo ilustra en (von Wegner et al., 2017). El AIF se mide en unidades naturales de información (nat).

secuencia BS subyacente. La longitud de la memoria se varió manipulando la media (centro) de la distribución de duración uniforme de una prueba BS. Las distribuciones de duración de los otros dos BS tenían una media (50 u.a.) y un ancho (6 u.u.) fijos en todas las simulaciones. Después del entrenamiento, se generaron nuevas secuencias de BS a partir de cada uno de los modelos entrenados y los histogramas resultantes de duraciones correspondientes al BS de prueba se compararon con la distribución de duración real que generó el conjunto de datos de entrenamiento, Figura 3.4.

Como se esperaba, la distribución geométrica implícita en HMM asignó una masa de

probabilidad distinta de cero en todo el rango de posibles valores de duración con mayor probabilidad en duraciones más cortas. Por el contrario, la distribución de duración normal explícita en HSMM concentró su masa de probabilidad en el rango correcto de valores de duración.

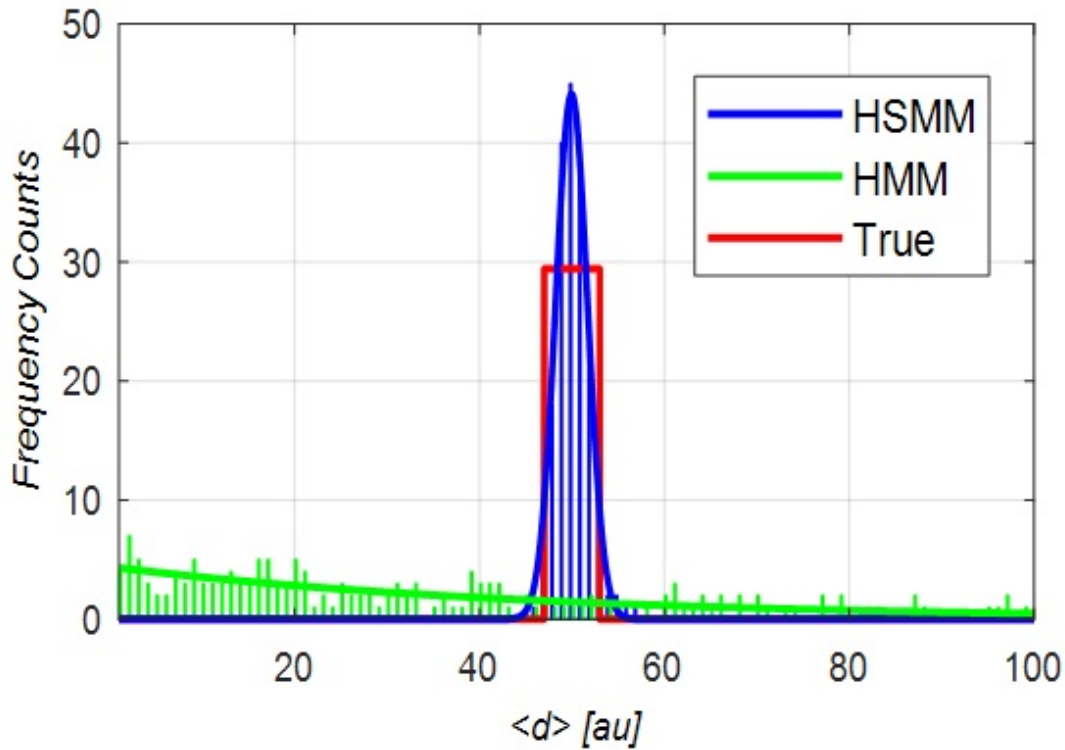


Figura 3.4: Histogramas de duraciones de una prueba BS, generados a partir de HSMM y HMM entrenados. HSMM y HMM se entrenaron primero en el mismo conjunto de datos simulado usando la distribución de duración uniforme (reescalada) en rojo (media 50 u.a. y ancho 6 u.a.). Posteriormente, se generaron nuevas secuencias de BS a partir de cada modelo entrenado y se calcularon y mostraron los respectivos histogramas de duración correspondientes a una BS. La distribución geométrica implícita en HMM produjo duraciones de BS en todo el rango de valores posibles (barras verdes). La distribución explícita de la duración normal en HSMM concentró las duraciones en el rango correcto de valores (barras azules). También se muestran las distribuciones de duración de BS geométricas (línea verde) y normal (línea azul) mejor ajustadas, respectivamente para el HMM y el HSMM.

Las gráficas de la Divergencia de Jensen-Shannon (JSD) entre los histogramas reales y predichos de cada modelo se muestran en la Figura 3.5, en función de la duración media de la BS y la Relación Señal-Ruido (SNR) del conjunto de datos de entrenamiento. La métrica JSD fue definida en 3.2.6. HSMM fue consistentemente más preciso y más robusto en la

regeneración de las distribuciones de duración real, como lo demuestran los valores JSD más bajos en todos los valores de duración media y SNR. En particular, la reproducibilidad de HMM se deterioró a medida que aumentó la duración media. Esta tendencia refleja principalmente el efecto del modelo de duración geométrica poco realista implícito en HMM, es decir, las distribuciones de duración subyacentes con duraciones medias más largas son necesariamente capturadas por un HMM con una distribución de duración geométrica "más plana" (mayor probabilidad de autotransición) que luego generará histogramas de duración más generalizados cuando se utilicen para generar nuevas secuencias después del entrenamiento.

Una distribución de duración más plana (menos informativa) también puede hacer que el entrenamiento de los parámetros HMM sea menos preciso para duraciones de BS más largas; por ejemplo, dada una longitud fija de datos, una duración de BS más larga se traduce en un número menor de transiciones de estado y, por lo tanto, hay menos datos disponibles para una estimación confiable de las probabilidades de transición. En esta situación, la capacidad de HSMM para modelar las duraciones de BS de manera más realista permite una mejor caracterización de la dinámica del sistema subyacente, lo que ayuda a regularizar y estabilizar la inferencia. No se encontró ningún efecto aparente de la SNR de los datos para ninguno de los dos modelos.

Los resultados anteriores demuestran que, aunque el HMM estándar puede ajustarse con precisión a los datos producidos por el HDS, no logra capturar la dinámica real del proceso BS oculto. Por lo tanto, cuando el objetivo es la predicción y la interpretación, usar un HMM para describir un sistema con duraciones no geométricas (como parece ser el caso del cerebro) puede llevar a conclusiones erróneas. En las próximas secciones se evaluará cómo este problema puede afectar el desempeño de HSMM vs HMM en situaciones donde la estimación precisa del modelo de duración de BS subyacente es importante.

### **3.3.2. Asignación de BS bajo incertidumbre en los datos**

Se prueba que la precisión de HSMM y HMM en la identificación de la secuencia BS oculta subyacente a un conjunto de datos de prueba de EEG previamente "no visto" (fuera de la muestra), es decir, resolver un problema de decodificación. Es decir, dado un modelo

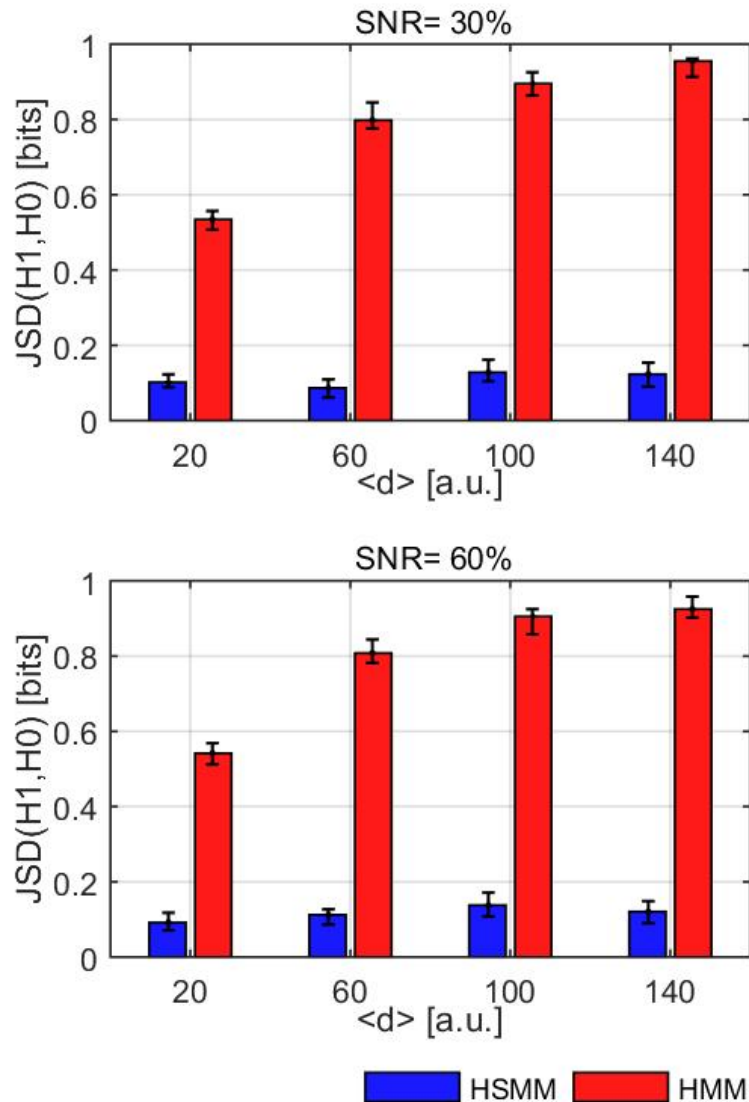


Figura 3.5: Divergencia de Jensen-Shannon (JSD) entre las distribuciones de duraciones de BS real y generada por el modelo en HSM y HMM. Un valor JSD más bajo indica una mayor similitud entre las distribuciones. HSM regenera de manera consistente y robusta la duración de BS del sistema subyacente. Las simulaciones fueron las mismas que en la Figura 3.4, excepto que la duración media de una de las BS en las secuencias de entrenamiento varió de 20 a.u. a 140 a.u. (paso 40 a.u.) a dos valores SNR. Se indican las barras de error sobre 100 realizaciones del experimento.

HSM (o HMM) previamente entrenado, con parámetros estimados  $\Theta$  y una nueva secuencia de observación  $y_{1:T}$  (conjunto de datos de prueba), ¿cuál es la ruta BS más probable que produjo las observaciones? Esta tarea se resuelve mediante el conocido algoritmo de Viterbi

(Yu, 2015). En este experimento de simulación, el conjunto de datos de prueba era más ruidoso que el conjunto de datos de entrenamiento. Esta simulación imita una situación en la que se utiliza un modelo previamente entrenado para monitorear BS bajo fluctuaciones incontroladas (inesperadas) del nivel de ruido de observación.

Se simularon cien pares de conjuntos de datos de entrenamiento y prueba a partir de un HDS con 3 BS (consulte la sección 3.2.5 para cada valor de SNR del entrenamiento y los conjuntos de datos de prueba). Se muestrearon las duraciones de todos los BS a partir de una distribución uniforme de ancho de 6 a.u. (a.u. denota unidad arbitraia). Aparte de la SNR, los parámetros del HDS subyacente que genera el entrenamiento y los conjuntos de datos de prueba en cada par eran idénticos. Como en las simulaciones anteriores, se exploraron diferentes longitudes de memoria de la secuencia BS subyacente variando la duración media de una BS de prueba. La duración media de los BS restantes se fijó en 10 a.u.

La Figura 3.6 muestra el SAS para HSMM y HMM en función de la duración media de la prueba BS y para diferentes valores de SNR del entrenamiento y los conjuntos de datos de prueba. Para una mayor diferencia entre la SNR del entrenamiento y los conjuntos de datos de prueba, la precisión del HMM se deterioró significativamente, mientras que HSMM se mantuvo estable con un SAS por encima del 90 % en casi todos los casos. Curiosamente, en el caso de una mayor reducción en la calidad de los datos (panel inferior de la Figura 3.6), la precisión del HSMM aumentó, mientras que el HMM se deterioró al aumentar los valores de la duración media del BS.

### 3.3.3. Asignación de estados cognitivos (CS)

Se ha definido un BS como un modo de funcionamiento, es decir, un patrón de actividad neuronal o red funcional que permanece estable durante un corto período de tiempo, por ejemplo, por debajo de 500 ms (Baker et al., 2014) antes de realizar una rápida transición (cambio) a un modo diferente. A continuación, se compararon HSMM y HMM en términos de su capacidad para asignar una secuencia de datos nueva (invisible) al CS correcto entre una colección de CS candidatos. Los CS candidatos diferían en la duración media de sus BS constituyentes. Este experimento imita una situación en la que los modelos se utilizan como

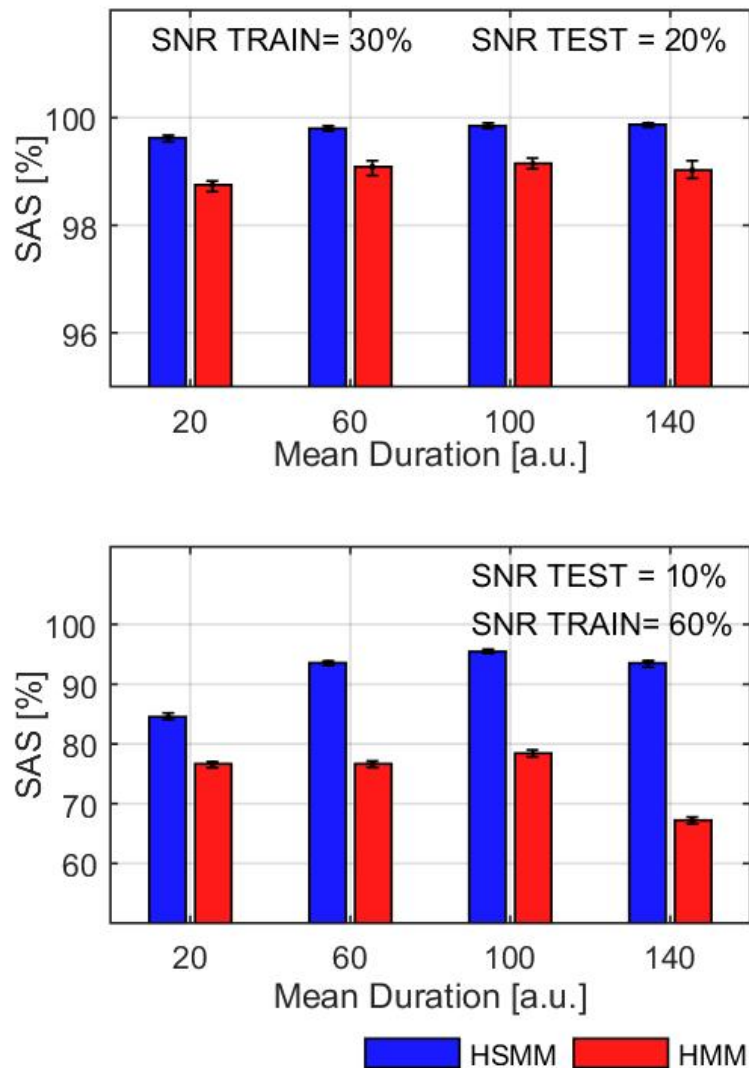


Figura 3.6: Precisión de la asignación de BS basada en datos de prueba no confiables (SNR reducido). HSM y HMM se entrenaron primero en datos producidos por un HDS con distribuciones de duración de estados no geométricos y luego se usaron para decodificar la secuencia BS subyacente a un nuevo conjunto de datos de prueba del mismo sistema, pero con SNR reducido. La duración media de una prueba BS se varió en dos niveles de SNR de los conjuntos de datos de entrenamiento (SNR0) y los conjuntos de datos de prueba (SNR). La precisión de la decodificación se evaluó utilizando el Sequence Accuracy Score (SAS), entre la secuencia BS decodificada y la verdadera. Un SAS más alto indica una decodificación más precisa. HSM logró un SAS más alto para todos los valores de duración explorados, lo que sugiere robustez a las fluctuaciones de ruido. Se indican las barras de error sobre 100 realizaciones del experimento.

herramientas de diagnóstico al asignar un nuevo paciente a una de las condiciones clínicas. Cada cuadro clínico se caracteriza por una alteración fenotípica del tiempo medio que el cerebro pasa en cada BS. Se usó un entorno de aprendizaje supervisado, donde los datos etiquetados se usaron primero para entrenar diferentes modelos, y cada etiqueta denotaba una condición específica. Luego se asignó una nueva secuencia de datos de prueba sin etiquetar asignando la etiqueta correspondiente al modelo con la máxima probabilidad de haber generado los datos de prueba.

El conjunto de datos de entrenamiento consistió en  $N = 11$  secuencias de datos (y sus etiquetas correspondientes) generadas a partir de un HDS con la misma estructura que en simulaciones anteriores. La duración media de los 3 BS varió entre secuencias de 2 a.u. a 22 a.u. con tamaño de paso 2. Las secuencias de entrenamiento se etiquetaron de acuerdo con la duración media de BS utilizada para generarlo. La nueva secuencia de prueba sin etiquetar se generó de la misma manera con una duración media de BS de 10 a.u. para las 3 BS. Los anchos de todas las distribuciones de duración de BS en el entrenamiento y los datos de la prueba se fijaron en 6 a.u. Los procedimientos de entrenamiento y asignación descritos anteriormente se realizaron para HSMM y HMM en los mismos conjuntos de datos y todo el experimento se repitió 100 veces.

La capacidad de los modelos para asignar correctamente el CS de prueba se midió en términos del DPS (3.2.6). La Figura 3.7 muestra el DPS en función de la duración media de la BS que codifica cada una de las CS candidatas, tanto para HSMM como para HMM. Cada punto de la curva representa la información promedio por muestra de datos de prueba para discriminar a favor de la hipótesis  $H_0$  de que la prueba CS fue generada por el modelo candidato probado, contra la hipótesis  $H_1$  de que fue generada por el modelo correcto (duración BS 10 au). El valor cero representa la falta de capacidad para discriminar entre las dos hipótesis y, por lo tanto, indica el CS al que está asignada la secuencia de prueba. La discriminación basada en HSMM permitió la asignación correcta de la secuencia de prueba a la CS asociada con una duración media de BS de 10 a.u. En el caso de HMM no había información en los datos de la prueba que permitiera discriminar entre las dos hipótesis para cualquiera de los CS candidatos, excepto para el que tenía la duración media de BS más corta (2 au). Esto imposibilitó la

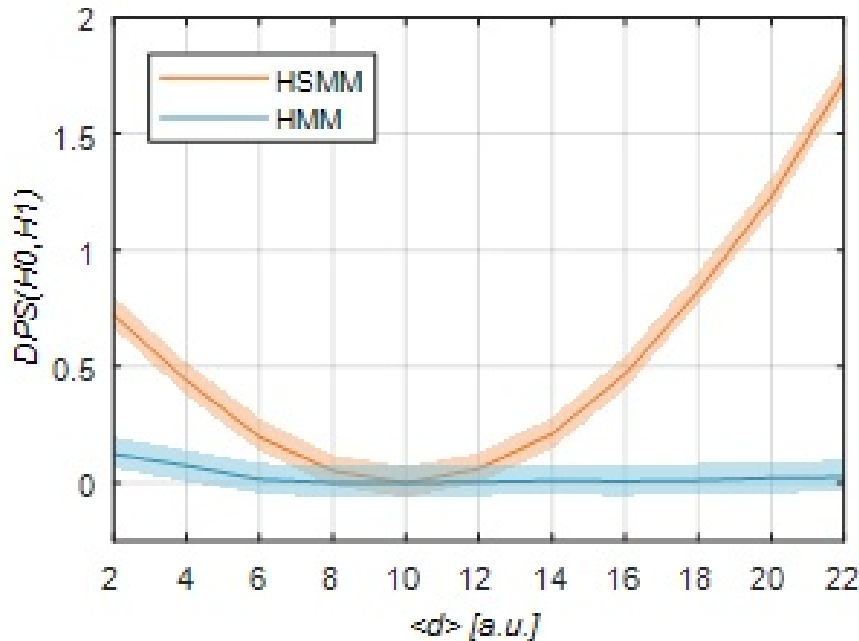


Figura 3.7: Poder discriminativo de HSM vs HMM. Una secuencia nueva, nunca antes vista (con una duración media de BS de 10 au) se clasifica como perteneciente a uno de los 11 modelos entrenados de HSM y HMM que diferían en la duración media de los BS constituyentes de 2 a 22 en pasos de 2. La nueva secuencia se asigna a la clase (modelo) con mayor probabilidad de generar los datos sin etiquetar. Cada punto de las curvas es el discriminative power score (DPS), una medida de la discriminación a favor de la hipótesis  $H_0$  de que los datos de la prueba fueron generados por un modelo candidato (con duración en el eje  $x$ ), contra la hipótesis  $H_1$  de que fue generado por su modelo real ( $\langle d \rangle = 10$ ). Un valor de  $DPS = 0$  indica que no hay discriminación entre  $H_0$  y  $H_1$ , es decir, el modelo candidato está muy cerca de la verdad. Las áreas sombreadas representan el intervalo de confianza del 95 % para la discriminación. HSM puede asignar la secuencia de prueba al CS correcto, mientras que HMM no tiene poder de discriminación.

asignación correcta de CS . Es decir, la clasificación basada en HMM asignaría la secuencia de datos invisibles a cualquiera de los CS candidatos con la misma probabilidad, excepto en el caso de la duración media más corta de BS (alta sensibilidad, pero baja especificidad). Nuevamente, esto puede explicarse por la incapacidad de HMM para modelar con precisión duraciones largas de BS.

### **3.3.4. Datos EEG reales en estado de reposo: distribuciones de duración de cola ligera frente a cola pesada**

Hasta ahora se han demostrado que la caracterización precisa de las duraciones de BS es primordial para una asignación de BS. Al expresar explícitamente la distribución de duración en el modelo, la elección de qué distribución usar definirá en última instancia el tipo de dinámica de BS y propiedades temporales que el modelo puede explicar. Para ilustrar este punto, se utilizaron datos de EEG en estado de reposo real de 5 sujetos (sección 3.2.7) para comparar entre HSMM con diferentes distribuciones de duración: normal (de cola ligera y simétrica), log-normal (de cola pesada y sesgada) y geométrica (es decir, un HMM).

Se modelaron las fluctuaciones de las envolventes de amplitud del EEG. Una PDF en forma de “campana” de cola ligera es típica de un proceso con una escala de tiempo característica, mientras que una PDF sesgada a la derecha de cola pesada corresponde a un proceso con dependencias a largo plazo y posiblemente una ley de escala temporal (Gschwind et al., 2015; Linkenkaer-Hansen et al., 2001; Roberts et al., 2015). Una distribución geométrica, como se discutió anteriormente, favorece transiciones más rápidas.

Se usó la NFE para probar si hay evidencia que respalde un modelo de duración sobre los otros dos. Los tres modelos convergieron en 5 BS (Figura 3.9), pero el modelo HSMM con una distribución de duración log-normal convergió más rápido y mostró una NFE más alta con un factor log-bayes de 3000 con respecto al caso con distribución normal, ver Figura 3.8.

A continuación, se aprecian las características temporales de las BSs inferidas en función de sus distribuciones de duración, la ocupancia fraccional y las matrices de transición en cada uno de los casos (ver Figura 3.10).

En general, los BS con una cola log-normal más pesada muestran un FO más alto. Esta tendencia podría esperarse porque una distribución de duración con una cola más pesada (mayor desplazamiento a la derecha) asigna una masa de probabilidad más alta en duraciones más largas, lo que debería corresponder a un FO más alto. Sin embargo, la relación entre el peso de la cola y el FO no se mantiene necesariamente en general porque el índice FO combina dos aspectos diferentes de la dinámica del BS: la duración del estado y las probabilidades de

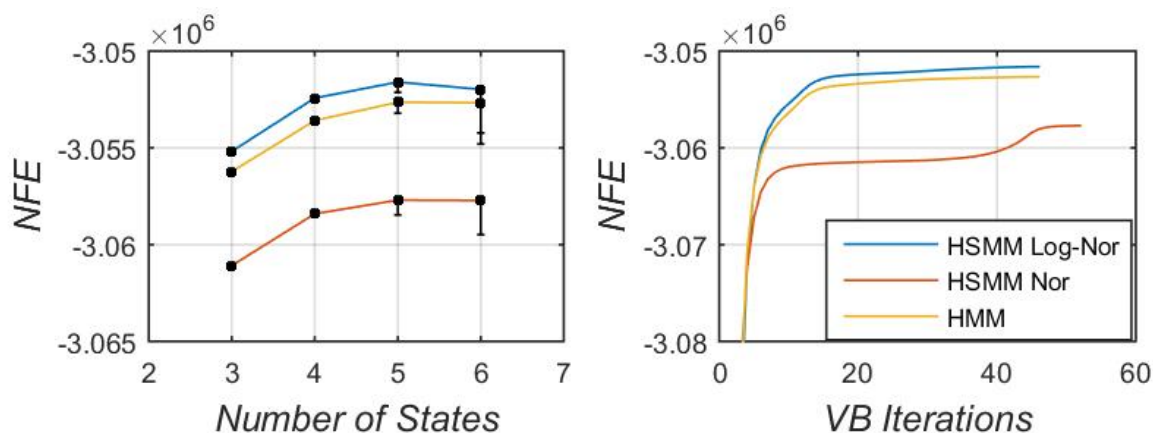


Figura 3.8: Energía libre negativa (NFE) de distribuciones de duración de modelos de EEG en estado de reposo ( $n = 5$ ). Curvas de convergencia NFE en función del número de iteraciones (lado izquierdo) y el número de estados ocultos (lado derecho) de las distribuciones de duración log-normal, normal y geométrica. Aunque todos los modelos convergen a cinco estados, el modelo con duraciones log-normales se destaca por su rendimiento superior. Este modelo no solo converge más rápidamente, sino que también alcanza una NFE más alta. Además, presenta un factor log-bayes de 700 en comparación con la distribución geométrica y de 3000 en comparación con la distribución normal.

transición.

Por último, para verificar la caracterización de la duración de los estados se gráfica la figura (3.11), en la cual se ajusta el modelo utilizado con las duraciones resultantes.

### 3.4. Discusión

Se ha propuesto Hidden Semi-Markov Model (HSMM) como un modelo generativo para la asignación del estado cerebral (BS) en M/EEG, que permite el modelado explícito de la duración de BS. La flexibilidad adicional elude una limitación bien conocida del HMM estándar donde la distribución implícita de la duración de BS es geométrica. La distribución geométrica coloca más masa de probabilidad a una duración de BS más corta que a más larga, lo que hace que el HMM esté intrínsecamente sesgado hacia la conmutación rápida de BS. Un problema más fundamental es que la distribución geométrica no tiene memoria. Esta propiedad implica que la probabilidad de tiempo de espera hasta la siguiente transición de BS es independiente del tiempo ya pasado en la BS actual. Para que un modelo describa tal

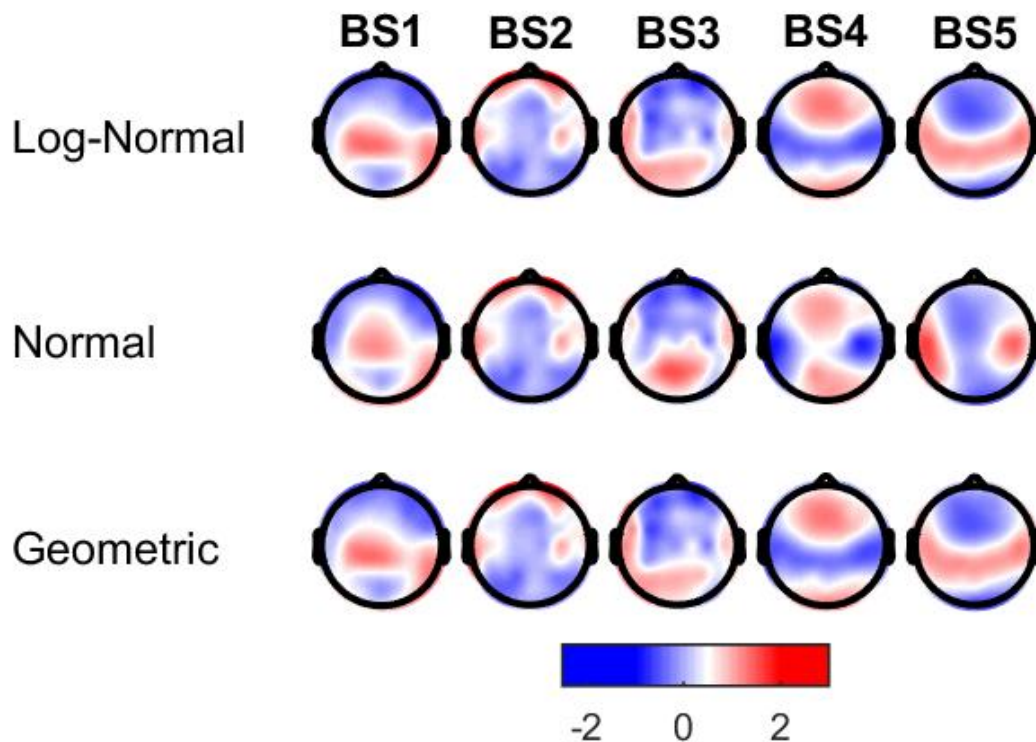


Figura 3.9: Asignación de BS en EEG en estado de reposo. Mapas de correlación parcial de las BS estimadas en cada modelo de duración. En función de la similitud por pares entre los mapas de los dos modelos de duración, las BS se volvieron a etiquetar y se compararon en función de estos mapas mediante inspección visual. Es notable la similitud entre las topografías de modelos con distribuciones de duración sesgadas.. Los mapas topográficos del EEG analizados muestran una distribución de la actividad eléctrica cerebral en la que se observan áreas claramente localizadas y diferenciadas de polaridades positivas y negativas. Al analizar los mapas topográficos del EEG de los estados cerebrales 4 y 5, es notable que ambos mapas exhiben patrones de activación idénticos, pero con polaridades inversas en todas las áreas correspondientes. Esta simetría e inversión de polaridades sugieren una posible operación funcional con una relación complementaria

comportamiento, debe olvidar continuamente el estado en el que se encuentra actualmente el sistema, por lo tanto, sin memoria. La duración geométrica es inconsistente con la dependencia temporal de largo alcance ("memoria larga") y la casi invariancia de escala (auto-similitud) ubicua en los datos de EEG reales (Buzsáki y Mizuseki, 2014; W. J. Freeman, 2009; Kello et al., 2010; Linkenkaer-Hansen et al., 2001; Roberts et al., 2015). Esto plantea fuertes limitaciones en el uso de HMM para modelar datos de EEG con precisión (von Wegner et al., 2017),

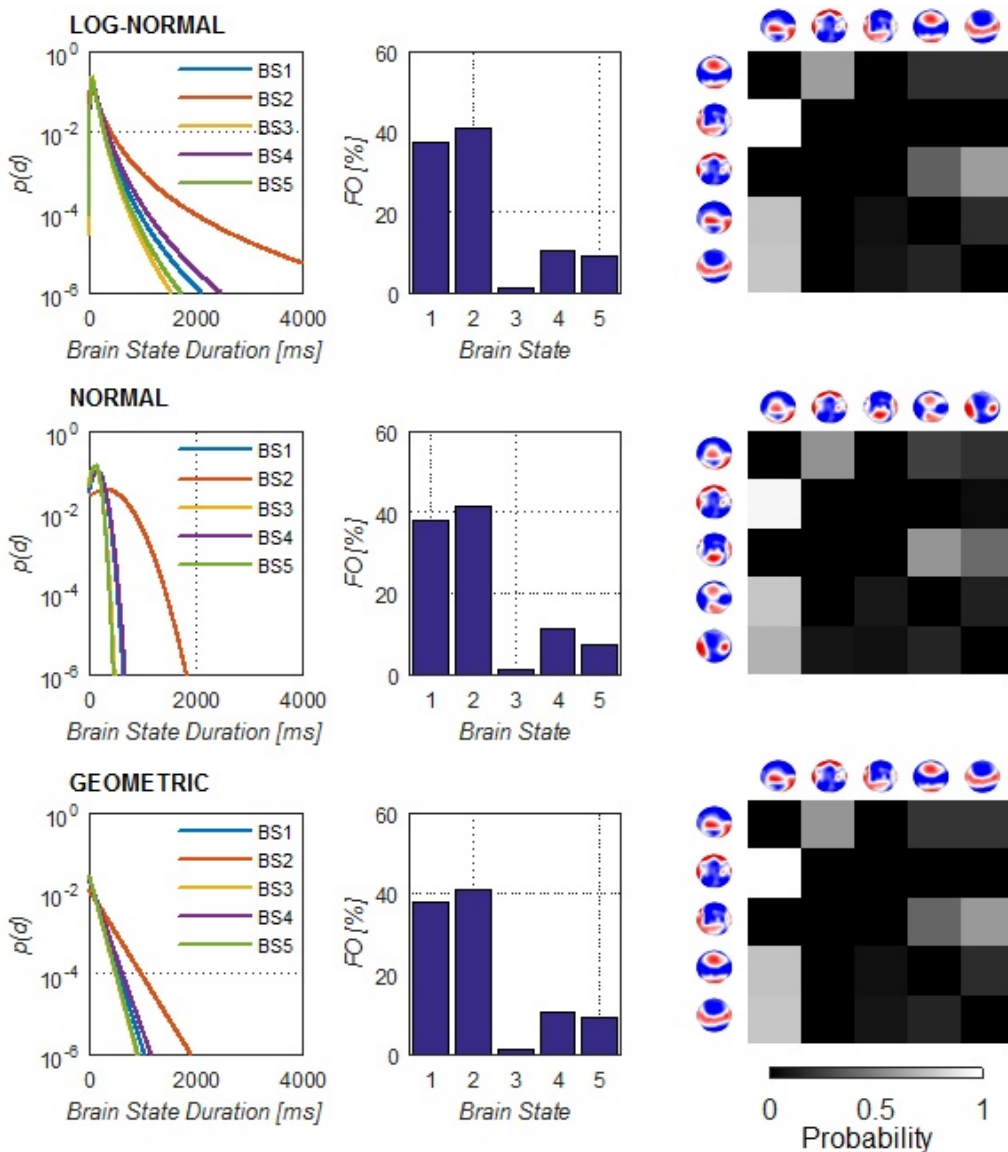


Figura 3.10: Logaritmo de distribuciones de duración ( $\ln(p(d))$ ), Ocupación fraccional (FO) y matriz de transición en la primera, segunda y tercera columna respectivamente. Distribuciones de duración inducidas por las estimaciones posteriores de los parámetros de cada modelo. En el caso de la distribución geométrica, es estimada en función de la probabilidad de autotransición. Se aprecia cómo el uso de una distribución de probabilidad de duración de los estados del tipo log-normal y geométrica presentan resultados muy similares. En cambio el de una distribución normal surge una leve diferencia que consiste en que el estado cuatro presenta un leve aumento de ocupancia fraccional y la probabilidad de transición del estado 3 al 4 se incrementa.

como se demuestra en nuestro estudio de reproducibilidad (Figura 3.3). Más importante aún, se muestra que la posibilidad de modelar distribuciones de duración de BS distintas de las geométricas dota a HSMM con la capacidad de capturar características dinámicas de

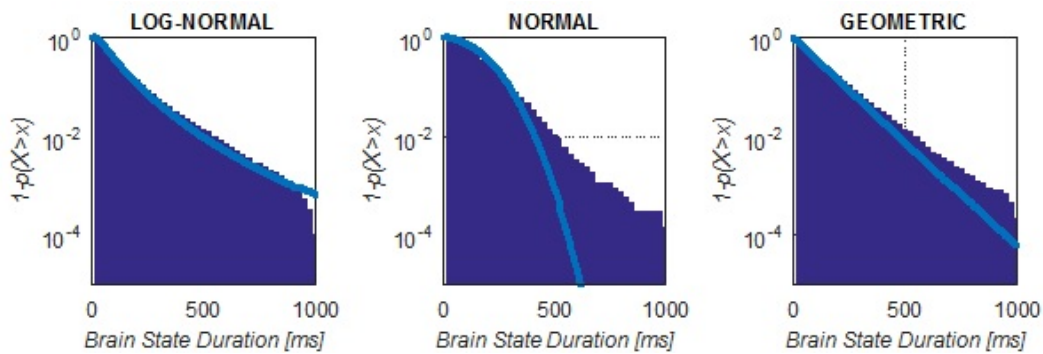


Figura 3.11: Concordancia de la distribución de duración y duración empírica de los estados cerebrales. Se aprecia como en el caso de log normal se logra el mejor ajuste. En cambio en el caso de la normal se aprecia que la distribución no es capaz de ajustarse a la cola pesada de los estados estimados a partir de los datos. Por último, en el caso de la geométrica, aunque ajusta mejor que la normal no logra seguir correctamente la cola pesada

EEG realistas, lo que califica a HSMM como un mejor modelo generativo candidato para la asignación de BS en EEG.

Para caracterizar aún más HSMM y HMM, se comparó su desempeño para la asignación de BS en dos tareas en las que era importante una predicción e interpretación precisas. La primera tarea probó si un modelo preciso de la duración de la BS ayudó a la asignación de la BS en función de los datos con un mayor ruido externo. El fundamento (bayesiano) es que si los datos no son confiables, la precisión y solidez de la inferencia (en este caso, decodificación BS) está determinada por la capacidad del modelo para representar el sistema real que produce las observaciones, de modo que el ruido se separe de manera efectiva de la sistemas dinámicos. Se descubrió que HSMM permitió una asignación robusta y precisa de BS para diferentes niveles de incertidumbre de los datos y diferentes duraciones medias de BS (Figura 3.6). Esto se debe a que la duración normal utilizada en HSMM fue una buena aproximación de la verdadera PDF de duración de BS (Figura 3.6). Por el contrario, HMM no fue lo suficientemente preciso para superar el efecto del aumento de la incertidumbre de los datos, lo que llevó a una inferencia no robusta dominada por las fluctuaciones del ruido.

La segunda tarea implicó identificar secuencias de BS características que contienen información no reducible a la contribución individual del componente BS. Se han llamado a estas secuencias estados cognitivos (CS), indicando que podría ser una representación más apropiada de un estado mental que un BS individual de corta duración. Se han utilizado

conceptos similares a la CS para interpretar tanto la actividad relacionada con la tarea (Borst y Anderson, 2015; Laganaro, 2017) como la actividad en estado de reposo (Michel y Koenig, 2018; Vidaurre et al., 2017). Los CS a identificar diferían de los CS candidatos solo en la duración media de sus componentes BS. Es decir, ¿la distribución geométrica implícita en HMM es suficiente para discriminar entre CS, o se requiere una representación más precisa de la duración de BS? Los resultados de esta investigación mostraron que, si bien HSMM permitió una asignación correcta y sólida de un CS no etiquetado, HMM no pudo discriminar entre el CS no etiquetado y cualquiera de los CS candidatos. Intuitivamente, se puede argumentar que en la identificación de CS de larga duración, las dependencias temporales podrían jugar un papel aún más importante que en la identificación de BS individuales de corta duración y, por lo tanto, se recomienda HSMM sobre HMM.

Finalmente, se mostro que, en el contexto de HSMM, las estadísticas de resumen post-hoc como FO (Baker et al., 2014; Vidaurre et al., 2018; Vidaurre et al., 2017), que combinan la duración de BS y las probabilidades de transición, son difíciles de interpretar porque reflejan información redundante y contradictoria. En HSMM, los cambios observados en FO se eliminan de la ambigüedad porque las duraciones y las transiciones de BS se modelan de forma explícita e independiente entre sí, de modo que se pueden evaluar sus efectos individuales. Esto implica que las condiciones experimentales o clínicas asociadas con cambios en la duración de la EB pueden separarse de las asociadas con las probabilidades de transición alteradas entre las EB. En HMM esto no es posible porque las transiciones y duraciones de BS también se confunden.

Nuestros resultados en datos reales muestran que, en el caso de las duraciones logarítmicas normales, el FO reflejó la pesadez de la cola de la PDF, de modo que la ocupación total estuvo dominada por el tiempo de permanencia en cada visita de BS más que por la frecuencia de las visitas. En el caso de las duraciones normales, FO parece reflejar una combinación de los dos factores; sin embargo, inferir la dinámica de BS oculta a partir de los datos (asignación dinámica de BS) es un desafío, aunque los resultados son alentadores porque las diferentes dinámicas de BS que surgen de distintos mecanismos pueden producir datos con características similares. La hipótesis de trabajo es que la dinámica de BS significativa e interpretable se

puede capturar mediante una caracterización cuidadosa de las estadísticas de las señales observadas, de modo que se puedan distinguir los mecanismos subyacentes correspondientes (Breakspear, 2017; Roberts et al., 2019). Esto implica que se puede obtener una asignación de BS significativa invirtiendo modelos generativos restringidos por supuestos realistas sobre las estadísticas de datos esperadas bajo los supuestos mecanismos subyacentes (Freyer et al., 2012).

Además, la comparación entre diferentes supuestos en competencia basados en datos puede, a su vez, ayudar a restringir modelos informados biofísicamente de manera más realista favoreciendo aquellos modelos más compatibles con los supuestos ganadores. En el presente trabajo se propone un nuevo método de asignación dinámica de BS basado en datos espontáneos de M / EEG, que permite obtener resultados fiables y más interpretables en comparación con los métodos existentes. Es importante destacar que el nuevo enfoque proporciona una forma basada en principios de seleccionar el mejor entre un conjunto dado de modelos generativos candidatos, cada uno basado en diferentes supuestos sobre la naturaleza de la dinámica de BS.

Se considera que el modelo propuesto es una nueva herramienta para asignar estados cerebrales basados en M/EEG que efectúa una adecuada caracterización de la duración de los estados. Este modelo es la base para trabajos o mejoras posteriores; por ejemplo, se pueden considerar un modelo basado en una descripción más realista para generar los datos (modelo de emisión). En el siguiente capítulo se presenta el modelo HSMM-MAR el cual utilizará HSMM para caracterizar las transiciones de estado y el modelo autoregresivo multivariado (MAR) para caracterizar la conectividad cerebral.

CAPITULO

# 4

## MODELACION DE LA CONECTIVIDAD CEREBRAL HSMM-MAR

### 4.1. Resumen

En este capítulo se propone utilizar el modelo HSMM expuesto en el capítulo anterior, modificando la emisión para modelar la conectividad cerebral, de modo que cada estado cerebral corresponda a una red cerebral específica. Los modelos autorregresivos multivariados (MAR) permiten estimar la conectividad cerebral efectiva considerando tanto las fluctuaciones de potencia como de fase de las señales involucradas. Un MAR modela la actividad cerebral en una región como una combinación lineal de activaciones pasadas de las demás regiones.

Proponemos el modelo HSMM-MAR para inferir la conectividad cerebral efectiva dependiente del tiempo utilizando una parametrización esparcida, donde las transiciones de estados se caracterizan por un modelo oculto semi-markov (HSMM). Los parámetros esparcidos del modelo MAR están restringidos por la información de conectividad anatómica (estructural) de dos maneras: la conectividad efectiva directa entre dos regiones solo se considera si existe el vínculo/conexión estructural correspondiente; y el retraso de tiempo asociado con cada conexión directa se calcula basado en la longitud de fibra promedio entre las dos regiones, de modo que solo se estima un retraso por conexión.

Se simularon estados de conectividad cerebral dependientes del tiempo usando series de tiempo de 4 a 10 minutos muestreados a 5 ms, basadas en las redes de estado en reposo con una conectividad estructural de referencia, y se evaluó la precisión del nuevo modelo en la recuperación de los estados de conectividad cerebral simulados frente a diferentes niveles de umbral de conectividad por encima y por debajo de la referencia.

Se mostró que incluso al restringir el MAR a la mitad de las conexiones de referencia, el modelo pudo recuperar la cantidad de estados cerebrales, las características de conectividad asociadas y su dinámica, con tan solo 4 minutos de datos. Los umbrales de conectividad estructural más relajados requerían datos más largos para estimar el modelo con precisión y se volvieron computacionalmente inviables sin restricciones anatómicas.

El modelo que utiliza la restricción anatómica es llamado HsMM-MAR-AC, derivado de "Anatomical Constrains". Este modelo ofrece un algoritmo eficiente para estimar la conectividad efectiva dependiente del tiempo (tdEC) a partir de datos de neuroimagen, que aprovecha las ventajas de MAR sin problemas de identificabilidad, demanda excesiva de recopilación de datos o complejidad computacional innecesaria.

## 4.2. Introducción

Como se detallo en el capítulo 1 la interacción o comunicación entre las diversas áreas del cerebro constituye lo que se llama una red cerebral y es la base del funcionamiento del cerebro. Además, estas redes cerebrales son dinámicas, es decir, cambian de configuración en todo momento, ya sea por requerimiento del ambiente o en condición de reposo. En otras palabras, el cerebro se encuentra en todo momento en un continuo transitar de configuraciones de redes cerebrales.

En este capítulo se usó el modelo HSMM modificando la emisión de modo que el estado cerebral caracterice la red cerebral específica, en otras palabras, el cerebro se modela como un continuo transitar de redes cerebrales (estados cerebrales), que generan transiciones de diferentes dinámicas específicas.

Esta estimación o asignación de los estados cerebrales corresponde a unos de los grandes

retos actuales en el estudio del cerebro (Olier et al., 2013; Trujillo-Barreto et al., 2008; Khanna et al., 2015; Vidaurre et al., 2018; Woolrich et al., 2013) y otros. Los BS y sus transiciones a lo largo del tiempo reflejarían propiedades computacionales esenciales del cerebro, respaldan la función cerebral y permiten la cognición (Ritter, Jirsa et al., 2015).

La conectividad efectiva de la red cerebral se modela usando un modelo Autoregresivo Multivariable (MAR). Este modelo es muy utilizado en Neurociencia para estos fines (Baccalá y Sameshima, 2001; Kamiński et al., 2001; Harrison et al., 2003). En este caso, la actividad neuronal de las áreas son caracterizadas como nodos de la red. La actividad de un nodo  $X$  está asociada a la actividad del mismo nodo  $X$  en el pasado más la actividad de los otros nodos conectados con  $X$ . Como la interacción entre los nodos no es instantánea, cada interacción se efectuará en un retardo específico (1 a  $P$ ). Además, cada interacción hacia  $X$  será modulada por un coeficiente autoregresivo.

La identificación (inversión) del nuevo modelo basado en datos es un desafío dada la gran cantidad de parámetros involucrados; por ejemplo, si se considera que el cerebro consta de 62 áreas (basado en la parcelación de Desikan Killiany (Klein y Tourville, 2012), y se usa un orden MAR de 10 y 10 estados cerebrales, se tienen que estimar un total de 384.400 parámetros ( $62 \times 62 \times 10 \times 10$ ). Cada coeficiente se modela como una gaussiana con un parámetro de media y varianza, por lo que el número real de parámetros a estimar es mucho mayor. Un modelo tan complejo puede generar problemas de sobreajuste o identificabilidad si no hay suficientes datos disponibles (Bishop, 2006; Ying, 2019). Este problema se puede abordar de diferentes maneras. En el estudio de redes cerebrales dinámica (Vidaurre et al., 2018), los autores introdujeron una parametrización de la matriz de coeficientes MAR que redujo el número de parámetros a estimar. Esta parametrización, aunque matemáticamente conveniente, podría imponer restricciones fisiológicas poco realistas al modelo. Otra opción es aumentar los datos disponibles para ajustar el modelo concatenando los datos de varios sujetos a lo largo de la dimensión temporal (Vidaurre et al., 2016); sin embargo, este enfoque solo es válido si se puede suponer que las características de BS son invariantes entre los sujetos. También se puede preseleccionar un conjunto limitado de áreas del cerebro por adelantado para reducir la dimensionalidad del MAR. El riesgo de esta solución es la aparición de conexiones erróneas

por interferencia de zonas no incluidas en el estudio (Hamilton, 1994, Mardia et al., 1979).

Un enfoque alternativo para reducir la cantidad de parámetros es usar la información de conectividad estructural para reducir drásticamente la cantidad total de conexiones posibles y establecer el orden del MAR en función de los retrasos de tiempo estimados entre nodos que son consistentes con la información estructural, como las longitudes de fibra (Fukushima et al., 2015 y Sporns et al., 2000, Stephan et al., 2000), es decir, la integración funcional entre diferentes áreas del cerebro está mediada por la conexión de la materia blanca (WM) (Sotiropoulos y Zalesky, 2019). Los estudios han informado que la dinámica funcional es un reflejo de la conectividad estructural (Damoiseaux y Greicius, 2009; Koch et al., 2002) para que la conectividad dependiente del tiempo fluctúe alrededor de un conectoma estructural (Deco et al., 2017; J. Cabral et al., 2017). Estos hallazgos sugieren que la conectividad anatómica se puede utilizar como una restricción en el estudio de la conectividad funcional. Este tipo de restricción se ha utilizado en modelos anteriores para estimar la conectividad funcional estática (W. D. Penny et al., 2005; Fukushima et al., 2013; Fukushima et al., 2015). En el presente trabajo, evaluamos los beneficios de usar restricciones de conectividad estructural en la estimación de tdEC. Aunque la información estructural en este trabajo se derivó del conectoma humano, el enfoque propuesto también podría usarse para incorporar información estructural individual si hay datos disponibles.

En estudios de reconstrucción de fuente (W. D. Penny et al., 2005; Fukushima et al., 2013; Fukushima et al., 2015) se aplica la conectividad estructural como una restricción a los modelos MAR de alta complejidad, sin embargo, estos estudios no tienen en cuenta la dinámica de los estados cerebrales. Además, se aplica un umbral arbitrario (Fukushima et al., 2015) para definir la restricción estructural.

En resumen, en esta capítulo se propone un nuevo modelo generativo HSMM-MAR-AC que es capaz de estimar la redes cerebrales efectivas cambiantes en el tiempo con un número reducido de datos observados gracias al uso de la información del conectoma humano.

### 4.3. Métodos

En esta sección, se describe el modelo propuesto HSMM-MAR-AC para la asignación de estados cerebrales caracterizados por la conectividad cerebral y se destaca el beneficio de utilizar la información del conectoma para la reducción del número de parámetros a estimar. También se detalla el método de inversión o inferencia del modelo bayesiano propuesto, así como las métricas de rendimiento utilizado para evaluar el modelo.

#### 4.3.1. Descripción del modelo MAR

En el modelo MAR, la actividad neuronal de cada área se caracteriza como un nodo de la red. La actividad de un nodo  $X$  corresponde a la combinación lineal de la actividad en el pasado (con retraso) de las otras áreas conectadas a  $X$ . La interacción entre los nodos no es instantánea, cada interacción se producirá en un retraso específico (1 a  $L$ ). Además, cada interacción hacia  $X$  estará modulada por un coeficiente autorregresivo. Finalmente, se incorpora un ruido gaussiano a la actividad neuronal resultante. Un ejemplo se puede representar de la siguiente manera:

$$y_{nt} = \beta_1 * y_{1(t-5)} + \beta_2 * y_{2(t-6)} + \beta_3 * y_{3(t-7)} + e_t \quad (4.1)$$

Donde  $y_{nt}$  corresponde a la actividad neuronal de los nodos  $n$  en el tiempo  $t$ ,  $\beta_n$  denota el coeficiente autorregresivo y  $e_t$  es la gaussiana de ruido. En este caso existe una conexión neuronal de los nodos 1, 2 y 3 al nodo  $n$  lo que implica que la actividad neuronal del nodo  $n$  está determinada por la combinación lineal de la actividad de los nodos 1, 2 y 3 en los retrasos 5, 6 y 7 respectivamente.

#### 4.3.2. Descripción del modelo HSMM-MAR

HSMM-MAR es un modelo bayesiano que caracteriza la conectividad efectiva cerebral dinámica (dependiente del tiempo) como transiciones rápidas (instantáneas) entre estados

cerebrales discretos extendidos en tiempo (con cierta duración), donde la actividad cerebral condicional al estado esta descrita por las conexiones efectivas entre los diferentes nodos o áreas cerebrales, formando una red efectiva estacionaria (cuasiestacionaria) durante la duración del estado. En el presente modelo la red efectiva asociada a cada estado se modela usando un modelo autoregresivo multivariable (MAR) (Olier et al., 2013; W. Penny y Roberts, 2002; Vidaurre et al., 2016). En la Figura 4.1 se muestra el grafo de la red bayesiana dinámica (DBN) de este modelo.

La probabilidad conjunta de los datos, parámetros y variables latentes que describen este modelo generativo es:

$$P(y_{1:T}, s_{1:T}, \tau_{1:T}, \Phi, W, \Lambda, A, U, Z) = P(s_1, \tau_1) * \prod_{t=2}^T P(s_t, \tau_t | s_{t-1}, \tau_{t-1}, A, U, Z) * P(y_t | W, \Phi, s_t, \tau_t) * P(\Phi) * P(A) * P(W | \Lambda) * P(\Lambda) * P(U) * P(Z) \quad (4.2)$$

Donde:

1.  $N$  : Número de nodos
2.  $M$  : Número de estados
3.  $L$  : Máximo retardo
4.  $y_t$  : Vector con valores de corrientes en tiempo t
5.  $s_t$  : Escalar que denota el estado cerebral en tiempo t
6.  $\tau_t$  : Escalar que denota el tiempo residual en el estado cerebral  $s_t$
7.  $W$  : Conjunto de M matrices de coeficientes MAR asociados a cada estado cerebral  $W = \{W^{(1)}, W^{(2)}, \dots, W^{(M)}\}$
8.  $\Phi$  : Conjunto de M vectores de precisiones del ruido de observación del modelo asociados a cada estado cerebral  $\Phi = \{\phi^{(1)}, \phi^{(2)}, \dots, \phi^{(M)}\}$

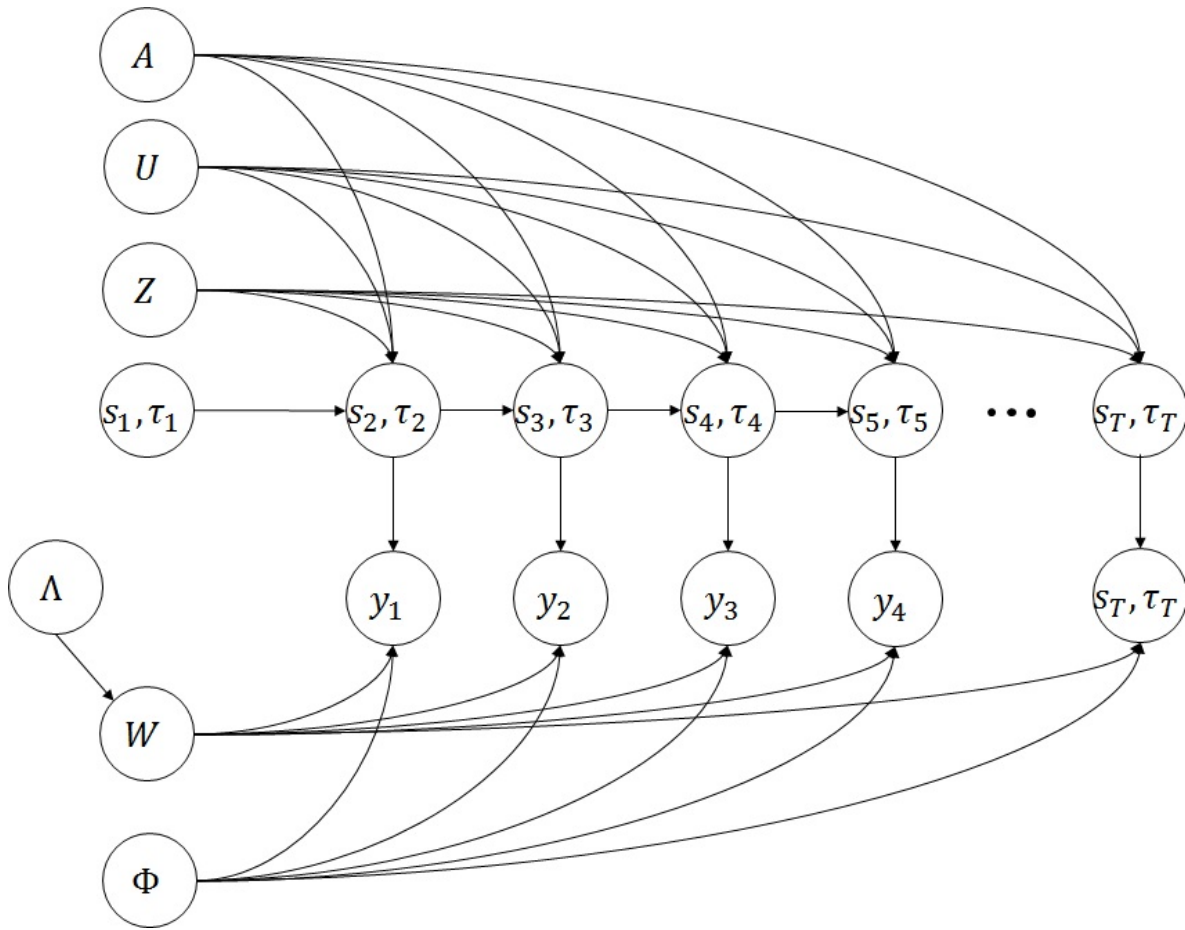


Figura 4.1: Grafo de la red bayesiana Dinámica del modelo generativo probabilístico. Este gráfico representa las dependencias condicionales entre los parámetros, variables latentes y los datos del modelo HSMM-MAR

9.  $\Lambda$  : Conjunto que contiene M matrices que albergan las precisiones de los coeficientes MAR para cada estado cerebral  $\Lambda = \{\Lambda^{(1)}, \Lambda^{(2)}, \dots, \dots, \Lambda^{(M)}\}$
10.  $A$  : Matriz de M x M que contiene las probabilidades de transición entre estados cerebrales.
11.  $U$  : Conjunto de M escalares que representan la duración media de cada estado cerebral  $U = \{\mu^{(1)}, \mu^{(2)}, \dots, \dots, \mu^{(M)}\}$
12.  $Z$  : Conjunto de M escalares que representan las precisiones de las distribuciones de la duración de cada estado cerebral  $Z = \{\zeta^{(1)}, \zeta^{(2)}, \dots, \dots, \zeta^{(M)}\}$

En este modelo cada región del cerebro definida por la parcelación Desikan Killiany (Klein y

Tourville, 2012), corresponde a un nodo de la red y es modelada como una fuente de corriente. La probabilidad de emitir una observación  $y_t$  en el instante  $t$  dado que el estado  $s_t$  de duración  $\tau_t$  esta activo estaría descrito por el modelo de emisión:

$$\log(P(y_t|W, \Phi, s_t, \tau_t)) = \sum_{k=1}^M \sum_{d=1}^D \delta((s_t, \tau_t), (k, d)) \log(N(y_t|W^{(k)} * x_t, \text{Diag}(\phi^{(k)})^{-1})) \quad (4.3)$$

Donde  $x_t$  denota la columna  $t$  de la matriz  $X$  que corresponde a la matriz de diseño (regresores) que contiene los valores de corriente de las fuentes en el pasado, es decir, se tiene que:  $x_t = (y_{.(t-1)}^T, y_{.(t-2)}^T, \dots, y_{.(t-l)}^T)$ . El número de coeficientes autorregresivos a estimar en la ecuación 3 son los elementos de la matriz  $W$ , que corresponde a una matriz completa de dimensiones  $N * N * L$ ; por ejemplo, considerando el atlas Desikan-Killiany-Tourville (DKT) (Klein y Tourville, 2012), que define 62 áreas cerebrales, se estableció un retraso máximo de 10 y se identificaron 7 estados cerebrales. En este caso, el número de coeficientes autorregresivos a estimar fue de  $62 \times 62 \times 10 \times 7 = 269,080$ .

Aquí se usa información de conectividad estructural para reducir este número de dos maneras: limitando la matriz de conectividad solo donde existe conectividad estructural y empleando los datos de la tractografía para calcular la longitud precisa de la fibra y así estimar el retraso exacto entre dos regiones (ver detalle en sección 4.3.6). El retraso exacto permite restringir el número de retrasos por conexión a uno solo. En el ejemplo anterior, si se consideró la mitad de las conexiones y se estimó un retraso, el número de coeficientes se reduce a  $\frac{1}{2} \times 62 \times 62 \times 1 \times 7 = 13454$ , que es alrededor del 6% del número original de coeficientes.

Para implementar esta reducción, la densidad de probabilidad gaussiana multivariable de las  $N$  áreas en la ecuación 4.3 se separa en  $N$  distribuciones gaussianas univariadas. Esto es factible debido a que la matriz de precisión  $\text{Diag}(\phi^{(k)})$  tiene solo elementos en la diagonal (se consideran independientes). Para la fuente  $n$  tenemos que la nueva precisión es  $\phi_n^{(k)}$ .

Además, la media gaussiana descrita en la ecuación 4.3 por  $W^{(k)} * x_t$  se modifica por  $w_n^{(k)T} * x_t$  donde  $w_n^{(k)}$  denota el vector de la columna  $n$  de la matriz de coeficientes  $W$ . Aquí es donde se utiliza la información anatómica, que se traduce en tener un vector  $l_n$  extraído de la matriz de conectividad estimada en 4.3.6 que contiene los índices de aquellas conexiones

no descartadas para la fuente  $n$ , es decir, aquellas conexiones que sean más probables y que correspondan al retraso estimado. Usando este vector se tiene que la media de la gaussiana de la fuente  $n$  es  $w_{nl_n}^{(k)T} * x_{l_n t}$  donde las variables corresponden a un subconjunto de  $w_n^{(k)}$  y  $x_t$  respectivamente, basándose en los índices de  $l_n$ . Con esta modificación la ecuación 4.3 se transforma en:

$$\log(P(y_t|W, \Phi, s_t, \tau_t)) = \sum_{k=1}^M \sum_{d=1}^D \sum_{n=1}^N \delta((s_t, \tau_t), (k, d)) \log(N(y_{nt} | w_{nl_n}^{(k)T} * x_{l_n t}, \phi_n^{(k)-1})) \quad (4.4)$$

La definición de los otros modelos (transición, duración y condición inicial) es similar a la del capítulo 3.

### 4.3.3. Distribución a priori de los parámetros

Para la matriz  $W^{(k)}$  de coeficientes MAR se considera que los coeficientes requeridos para representar la actividad de la fuente  $n$  tendrán una distribución a priori que se rige por una gaussiana multivariable de media cero y una matriz de precisión que considera independencia entre los coeficientes. En otras palabras, cada fila de la matriz  $W^{(k)}$  se representa como una gaussiana multivariable de media cero y una matriz de precisión con solo elementos en la diagonal. Por lo tanto, se tiene:

$$P(W|\Lambda) = \prod_{k=1}^M P(W^{(k)}|\Lambda^{(k)}) = \prod_{k=1}^M \prod_{n=1}^N P(w_n^{(k)}|\lambda_n^{(k)}) \quad (4.5)$$

Considerando solo los coeficientes contenidos en  $l_n$  se tiene:

$$P(W|\Lambda) = \prod_{k=1}^M \prod_{n=1}^N P(w_{nl_n}^{(k)}|\lambda_{nl_n}^{(k)}) \quad (4.6)$$

$$\Rightarrow P(W|\Lambda) = \prod_{k=1}^M \prod_{n=1}^N N(w_{nl_n}^{(k)} | 0, \text{Diag}(\lambda_{nl_n}^{(k)})^{-1}) \quad (4.7)$$

Donde  $\lambda_{nl_n}^{(k)}$  corresponde a un subconjunto de  $\lambda_n^{(k)}$  de acuerdo a los índices de  $l_n$  en el estado k.

La dimensión de la distribución gaussiana de la fila n será  $L_n$ , que corresponde al total de índices contenidos en  $l_n$ .

La precisión de los coeficientes autoregresivos  $\Lambda$  se considera independiente entre sus coordenadas, por lo que esta matriz presenta solo elementos en la diagonal:

$$P(\Lambda) = \prod_{k=1}^M P(\Lambda^{(k)}) = \prod_{k=1}^M \prod_{n=1}^N P(\lambda_n^{(k)}) \quad (4.8)$$

Cada elemento de la precisión se rige por una distribución de probabilidades del tipo gamma. Si se consideran solo las precisiones asociadas a los coeficientes contenidos en  $l_n$  se tiene:

$$P(\Lambda) = \prod_{k=1}^M \prod_{n=1}^N P(\lambda_{nl_n}^{(k)}) = \prod_{k=1}^M \prod_{n=1}^N \prod_{j \in l_n} P(\lambda_{nj}^{(k)}) \quad (4.9)$$

$$\Rightarrow P(\Lambda) = \prod_{k=1}^M \prod_{n=1}^N \prod_{j \in l_n} \text{Gam}(\lambda_{nj}^{(k)} | \hat{b}_{nj}, \hat{c}_{nj}) \quad (4.10)$$

Donde  $\lambda_{nj}$  corresponde a la componente j del vector  $\lambda_{nl_n}$ . Además,  $\hat{b}_{nj}$  y  $\hat{c}_{nj}$  corresponden a los parámetros de forma y escala de la distribución gamma. Sus valores son 1000 y 0.001 respectivamente.

La precisión del ruido de observación  $\Phi$  se considera independiente entre sus coordenadas, por lo que esta matriz presenta solo elementos en la diagonal:

$$P(\Phi) = \prod_{k=1}^M P(\phi^{(k)}) = \prod_{k=1}^M \prod_{n=1}^N P(\phi_n^{(k)}) \quad (4.11)$$

Cada elemento de precisión se rige por una distribución gamma:

$$P(\Phi) = \prod_{k=1}^M \prod_{n=1}^N \text{Gam}(\phi_n^{(k)} | \hat{e}_n, \hat{f}_n) \quad (4.12)$$

Donde  $\hat{e}$  y  $\hat{f}$  corresponden a los parámetros de forma y escala de la distribución Gamma. Sus valores son 1000 y 0.001 respectivamente.

Para ver los a priori de los parámetros asociados a los modelos de transición, duración y condición inicial ver capítulo 3.

#### 4.3.4. Inversión del Modelo

La inversión o inferencia del modelo se lleva a cabo mediante un método de inferencia aproximada llamado bayes variacional (Bishop, 2006) y Beal, 2003. Este método consiste en utilizar una función auxiliar  $q(x)$  para aproximar lo más posible la distribución a posteriori de los parámetros y/o variables ocultas. Se escoge un  $q(x)$  factorizable en el espacio de los parámetros gracias al uso de la aproximación de campos medios (Parisi, 1980; Bishop, 2006). Usando un a priori del tipo conjugado se obtiene una expresión analítica para la actualización de los parámetros y variables ocultas en el tiempo.

La aproximación de campo medio utilizada para aproximar la probabilidad conjunta es:

$$q(y_{1:T}, s_{1:T}, \tau_{1:T}, \Gamma, W, \Lambda, A, \mu, \rho) = q(y_{1:T}) * q(s_{1:T}, \tau_{1:T}) * q(\Phi) * q(W) * q(\Lambda) * q(A) * q(U) * q(Z) \quad (4.13)$$

Para el caso del modelo de emisión se tiene:

##### 1. Matriz coeficientes MAR W

Dada la forma conjugada de las distribución a priori, la distribución a posteriori de los coeficientes autoregresivos se regirá por una distribución normal. Basado en ecuación 2.15 y 4.2 se tiene:

$$\log(q(W)) = \langle \log(P(W|\Lambda)) + \sum_{t=2}^T \log(P(y_t|W, \Phi, s_t, \tau_t)) \rangle_{q(s_{1:T}, \tau_{1:T}), q(\Phi), q(\Lambda)} + C \quad (4.14)$$

Donde C corresponde a una constante independiente de W. Luego, al reemplazar en ecuación 4.14 la ecuación 4.4 y 4.7 se tiene:

$$\begin{aligned} \log(q(W)) = & \langle \sum_{k=1}^M \sum_{n=1}^N \log(N(w_{nl_n}^{(k)} | 0, \text{Diag}(\lambda_{nl_n}^{(k)})^{-1})) + \sum_{t=2}^T \sum_{k=1}^M \sum_{n=1}^N \sum_{d=1}^D \\ & \delta((s_t, \tau_t), (k, d)) * \log(N(y_{nt} | w_{nl_n}^{(k)T} * x_{l_{nt}}, \phi_n^{(k)-1})) \rangle_{q(s_{1:T}, \tau_{1:T}), q(\Phi), q(\Lambda)} + C \end{aligned} \quad (4.15)$$

Reordenando los términos y colocando la esperanza sobre la variable latente  $q(s_{1:T}, \tau_{1:T})$  explícitamente se tiene:

$$\begin{aligned} \log(q(W)) = & \langle \sum_{k=1}^M \sum_{n=1}^N \{ \log(N(w_{nl_n}^{(k)} | 0, \text{Diag}(\lambda_{nl_n}^{(k)})^{-1})) + \sum_{(s_{1:T}, \tau_{1:T})} \sum_{d=1}^D \sum_{t=1}^T \\ & \delta((s_t, \tau_t), (k, d)) * q(s_{1:T}, \tau_{1:T}) * \log(N(y_{nt} | w_{nl_n}^{(k)T} * x_{l_{nt}}, \phi_n^{(k)-1})) \rangle_{q(\Phi), q(\Lambda)} + C \end{aligned} \quad (4.16)$$

Usando la siguiente definición:

$$\gamma_t(k) = \sum_{(s_{1:T}, \tau_{1:T})} \sum_{d=1}^D \delta((s_t, \tau_t), (k, d)) q((s_{1:T}, \tau_{1:T})) \quad (4.17)$$

Se tiene entonces:

$$\begin{aligned} \log(q(W)) = & \langle \sum_{k=1}^M \sum_{n=1}^N \{ \log(N(w_{nl_n}^{(k)} | 0, \text{Diag}(\lambda_{nl_n}^{(k)})^{-1})) + \\ & \sum_{t=1}^T \gamma_t^{(k)} * \log(N(y_{nt} | w_{nl_n}^{(k)T} * x_{l_{nt}}, \phi_n^{(k)-1})) \rangle_{q(\Phi), q(\Lambda)} + C \end{aligned} \quad (4.18)$$

Aislando solo los términos asociados a  $q(w_{nl_n}^{(k)})$  se obtiene:

$$\log(q(w_{nl_n}^{(k)})) = \log(N(w_{nl_n}^{(k)} | 0, \text{Diag}(\lambda_{nl_n}^{(k)})^{-1})) + \sum_{t=1}^T \gamma_t^{(k)} * \log(N(y_{nt} | w_{nl_n}^{(k)T} * x_{l_{nt}}, \text{Diag}(\phi_n^{(k)})^{-1})) >_{q(\phi), q(\lambda)} + C \quad (4.19)$$

Estas dos expresiones al sumarlas corresponden a una distribución gaussiana:

$$\log(q(w_{nl_n}^{(k)})) = \log(N(w_{nl_n}^{(k)} | \bar{w}_{nl_n}^{(k)}, \Gamma_n^{(k)})^{-1}) \quad (4.20)$$

Con:

$$\bar{w}_{nl_n}^{(k)} = \sum_{t=1}^T \gamma_t^{(k)} * \bar{\phi}_n^{(k)} * \Gamma_n^{(k)-1} * x_{l_{nt}}^T * y_{nt} \quad (4.21)$$

$$\Gamma_n^{(k)} = \left( \sum_{t=1}^T \gamma_t^{(k)} * \bar{\lambda}_{nl_n}^{(k)} * \bar{\phi}_n^{(k)} * x_{l_{nt}} * x_{l_{nt}}^T \right)^{-1} \quad (4.22)$$

## 2. Precisión coeficientes MAR

Dada la forma conjugada de las distribución a priori, la distribución a posteriori de las componentes de la precisión de los coeficientes autoregresivos se registrá por una distribución gamma. Basado en ecuación 2.15 y 4.2 se tiene:

$$\log(q(\Lambda)) = \log(P(\Lambda)) + \log(P(W|\Lambda)) >_{q(W)} + C \quad (4.23)$$

Usando ecuación 4.10 y 4.7 en ecuación 4.23 se obtiene:

$$\log(q(\Lambda)) = \sum_{k=1}^M \sum_{n=1}^N \sum_{j \in l_n} \log(\text{Gam}(\lambda_{nj}^{(k)} | \hat{b}_{nj}, \hat{c}_{nj})) + \sum_{k=1}^M \sum_{n=1}^N \log(N(w_{nl_n}^{(k)} | 0, \text{Diag}(\lambda_{nl_n}^{(k)})^{-1})) >_{q(W)} + C \quad (4.24)$$

Donde  $\lambda_{nj}^{(k)}$  corresponde a la componente j del vector de precisiones  $\lambda_n^{(k)}$  y  $\hat{b}_{nj}$  y  $\hat{c}_{nj}$  corresponde a la componente j del a priori (shape y scale) de  $\lambda_n^{(k)}$ . Separando los

coeficientes se tiene:

$$\log(q(\Lambda)) = \left\langle \sum_{k=1}^M \sum_{n=1}^N \sum_{j \in I_n} \log(\text{Gam}(\lambda_{nj}^{(k)} | \hat{b}_{nj}, \hat{c}_{nj})) + \sum_{k=1}^M \sum_{n=1}^N \sum_{j \in I_n} \log(N(w_{nj}^{(k)} | 0, \lambda_{nj}^{(k)-1})) \right\rangle_{q(W)} + C \quad (4.25)$$

Aislando solo los términos asociados a  $q(\lambda_{nj}^{(k)})$  se obtiene:

$$\log(q(\lambda_{nj}^{(k)})) = \left\langle \log(\text{Gam}(\lambda_{nj}^{(k)} | \hat{b}_{nj}, \hat{c}_{nj})) + \log(N(w_{nj}^{(k)} | 0, \lambda_{nj}^{(k)-1})) \right\rangle_{q(W)} + C \quad \text{Con } j \in I_n. \quad (4.26)$$

Estas dos expresiones al sumarlas corresponden a una distribución gamma:

$$\log(q(\lambda_{nj}^{(k)})) = \text{Gam}(\lambda_{nj}^{(k)} | b_{nj}^{(k)}, c_{nj}^{(k)}) \quad (4.27)$$

Con:

$$b_{nj}^{(k)} = \hat{b}_{nj} + \frac{1}{2} \quad (4.28)$$

$$c_{nj}^{(k)} = \left( \frac{1}{\hat{c}_{nj}} + \frac{1}{2} * (\bar{w}_n^{(k)T} * \bar{w}_n^{(k)} + \text{Tr}(\Gamma_n^{(k)})) \right)^{-1} \quad (4.29)$$

### 3. Precisión ruido de observación

Dada la forma conjugada de las distribución a priori, la distribución a posteriori de las componentes del ruido de observación se regirá por una gamma. Basado en ecuación 2.15 y 4.2 se tiene:

$$\log(q(\Phi)) = \left\langle \log(P(\Phi)) + \sum_{t=2}^T \log(P(y_t | W, \Phi, s_{1:T}, \tau_{1:T})) \right\rangle_{q(s_{1:T}, \tau_{1:T}), q(W)} + C \quad (4.30)$$

Usando ecuaciones 5.9 y 4.4 en ecuación 4.30 se obtiene:

$$\begin{aligned} \log(q(\Phi)) = & \left\langle \sum_{k=1}^M \sum_{n=1}^N \log(\text{Gam}(\phi_n^{(k)} | \hat{e}_n, \hat{f}_n)) + \right. \\ & \left. \sum_{t=1}^T \sum_{k=1}^M \sum_{n=1}^N \sum_{d=1}^D \delta((s_t, \tau_t), (k, d)) \log(N(y_{nt} | w_{nl_n}^{(k)T} * x_{l_{nt}}, \phi_n^{(k)-1})) \right\rangle_{q(s_{1:T}, \tau_{1:T}, q(W))} + C \end{aligned} \quad (4.31)$$

Al colocar la esperanza sobre las variables latentes  $q(s_{1:T}, \tau_{1:T})$  explícitamente se tiene:

$$\begin{aligned} \log(q(\Phi)) = & \left\langle \sum_{k=1}^M \sum_{n=1}^N \{ \log(\text{Gam}(\phi_n^{(k)} | \hat{e}_n, \hat{f}_n)) + \sum_{(s_{1:T}, \tau_{1:T})} \sum_{d=1}^D \delta((s_t, \tau_t), (k, d)) * \right. \\ & \left. q(s_{1:T}, \tau_{1:T}) \sum_{t=1}^T \log(N(y_{nt} | w_{nl_n}^{(k)T} * x_{l_{nt}}, \phi_n^{(k)-1})) \right\rangle_{q(W)} + C \end{aligned} \quad (4.32)$$

Usando la siguiente definición

$$\gamma_t^{(k)} = \sum_{(s_{1:T}, \tau_{1:T})} \sum_{d=1}^D \delta((s_t, \tau_t), (k, d)) q((s_{1:T}, \tau_{1:T})) \quad (4.33)$$

Se tiene entonces:

$$\begin{aligned} \log(q(\Phi)) = & \left\langle \sum_{k=1}^M \sum_{n=1}^N \{ \log(\text{Gam}(\phi_n^{(k)} | \hat{e}_n, \hat{f}_n)) + \right. \\ & \left. \sum_{t=1}^T \gamma_t^{(k)} * \log(N(y_{nt} | w_{nl_n}^{(k)T} * x_{l_{nt}}, \phi_n^{(k)-1})) \right\rangle_{q(W)} + C \end{aligned} \quad (4.34)$$

Aislando solo los términos asociados a  $q(\phi_n^{(k)})$  se obtiene:

$$\log(q(\phi_n^{(k)})) = \log(\text{Gam}(\phi_n^{(k)} | \hat{e}_n, \hat{f}_n)) + \sum_{t=1}^T \gamma_t^{(k)} * \log(N(y_{nt} | w_{nl_n}^{(k)T} * x_{l_{nt}}, \phi_n^{(k)-1})) >_{q(W)} + C \quad (4.35)$$

Estas dos expresiones al sumarlas corresponden a una distribución gamma:

$$\log(q(\phi_n^{(k)})) = \text{Gam}(\phi_n^{(k)} | e_n^{(k)}, f_n^{(k)}) \quad (4.36)$$

Con:

$$e_n^{(k)} = \hat{e}_n + \frac{\sum_{t=1}^N \gamma_t^{(k)}}{2}$$

$$f_n^{(k)} = \left\{ \frac{1}{\hat{f}_n} + \sum_{t=1}^N \frac{1}{2} * \gamma_t^{(k)} * ((y_{nt} - \bar{w}_{nl_n}^{(k)T} * x_{l_{nt}})^2 + x_{l_{nt}}^T * \Gamma_n^{(k)-1} * x_{l_{nt}}) \right\}^{-1} \quad (4.37)$$

La estimación de los parámetros asociados a los modelos de transición, duración y condición inicial es similar al capítulo 3.

## Estimación del estado cerebral

Al igual que en el capítulo anterior, para estimar la secuencia de estados cerebrales, se utiliza el algoritmo "Forward and Backward" (Beal, 2003). Para este cálculo se requiere la expresión de la probabilidad de emisión basada en MAR. Esta probabilidad queda definida como:

$$P(y_t|W, \Phi, s_t) = \exp(\langle \log(P(y_t|W, \Phi, s_t, \tau_t)) \rangle_{q(W), q(\Phi), q(s_t, \tau_t)}) \quad (4.38)$$

$$\Rightarrow P(y_t|W, \Phi, s_t) = \exp\left(\sum_{n=1}^N \log(N(y_{nt}|w_{nl_n}^{(s_t)T} * x_{l_{nt}}, \phi_n^{(s_t)^{-1}}))\right) \quad (4.39)$$

$$\begin{aligned} \Rightarrow P(y_t|W, \Phi, s_t, \tau_t) = \exp\left(\sum_{l=1}^N -\frac{1}{2} * \log(2 * \pi) - \frac{1}{2} * (\Psi(e_n^{(k)}) + \log(f_n^{(k)})) - \right. \\ \left. \frac{1}{2} * ((y_{nt} - \bar{w}_{nl_n}^{(k)T} * x_{l_{nt}})^2 + x_{l_{nt}}^T * \Gamma_n^{(k)^{-1}} * x_{l_{nt}})\right) \quad (4.40) \end{aligned}$$

Donde  $\Psi$  corresponde a la función digamma

### 4.3.5. Procedimiento para estimar el número de estados

El número de BS es un parámetro estructural, por lo que inferir su valor óptimo dados los datos equivale a una tarea de selección de clases de modelos. En el marco VB propuesto aquí, utilizamos una estrategia de selección basada en la energía libre, similar a la de (Olier et al., 2013). Esta estrategia implica ejecutar el algoritmo VB varias veces, cada una con un número de estados diferente y creciente hasta que los valores de energía libre decrezcan. En cada ejecución del VB, también se implementó un procedimiento implícito de determinación automática de la relevancia, por el cual los BS que no son utilizados se eliminarán automáticamente del análisis. Los BS eliminados se definieron como aquellos que tenían una probabilidad insignificante de estar activos en todos los puntos temporales. El número óptimo de BS será el que tenga la máxima energía libre en todas las ejecuciones.

### 4.3.6. Restricción estructural

Se utiliza una restricción estructural para reducir el número de posibles conexiones del modelo MAR y por ende el número de parámetros a estimar. La restricción estructural se

genera sobre la base de la información de la conectividad estructural. Con esta información es posible asignar una fuerza a las conexiones que conectan cada par de áreas o ROIs y se calcula el retardo exacto en que ocurren las conexiones. Luego, esta reducción se efectúa descartando aquellas conexiones más débiles en fuerza y aquellas que ocurren con un retardo diferente al estimado.

El cálculo de la conectividad estructural se realiza mediante datos de tractografía, ver detalle en (Larzabal et al., 2022). Para este cálculo se consideran 106 personas y el atlas anatómico Desikan Killiany (DKT) (Desikan et al., 2006) en el espacio MNI, el cual está compuesto por 62 regiones. Mediante el procedimiento (Yeh et al., 2019) se determina el ROI de inicio y término de cada fibra, luego se estima la fuerza de conectividad entre ROIs usando la siguiente ecuación:

$$w_{ij} = \frac{2F_{ij}}{N_i + N_j} \quad (4.41)$$

Donde  $F_{ij}$  corresponde al número de fibras que conectan cada par de ROIs.  $N_i$  y  $N_j$  denotan el número de fibras que nacen del área  $i$  y  $j$  respectivamente. Con la estimación de fuerza de cada par de ROIs se estima la matriz de fuerzas de conectividad entre ROIs por individuos y luego se estima una matriz global que corresponde al promedio entre los individuos. Entonces, se utiliza un umbral de fuerza para descartar aquellas conexiones que tengan una fuerza inferior a este umbral. De esta forma se define un parámetro de restricción estructural porcentual que define un umbral tal que permita ese porcentaje de conexiones, por ejemplo, un parámetro de restricción estructural del 40% indica que el 40% de conexiones con mayor fuerza son consideradas y el resto descartadas.

El próximo paso es el cálculo del retardo en ms de la conexión, el cual se realiza sobre la base de (Fukushima et al., 2015) mediante la siguiente ecuación:

$$Re(i, j) = \frac{Di(i, j)}{Vel_0} + Re_0 \quad (4.42)$$

Donde  $Di(n1, n2)$  corresponde a la longitud promedio de las fibras que conectan los ROIs  $i$  y  $j$ .  $V_0$  denota la velocidad de conducción para los axones mielinizados que es de  $6 \frac{m}{s}$  según (Ghosh et al., 2008) y  $Re_0$  es una constante de retardo local de  $3ms$  (Fukushima et al., 2015). Para obtener el número de retardo en función del retardo en unidad de segundo solo basta dividir por la resolución utilizada que en este caso es  $5 \frac{m}{s}$ . Entonces todas aquellas conexiones que pudieran efectuarse en otro retardo son descartadas.

Por último, la restricción estructural se traduce en un vector  $l_n$  que contiene los índices de las conexiones habilitadas de las posibles  $N \times P$  conexiones que tienen como destino la región  $n$ , donde  $N$  corresponde al número total de regiones (62) y  $P$  el retardo máximo (7), para mayor detalle ver el artículo generado a partir de este capítulo (Larzabal et al., 2022).

#### 4.3.7. Simulaciones

Se realizan dos simulaciones, la primera tiene como objetivo verificar el desempeño de HSMM-MAR usando datos sintéticos generados de un sistema pequeño. En esta etapa además se verifica la sensibilidad del desempeño a variables como el nivel de restricción estructural o el largo de datos disponibles. La segunda simulación consiste en poner a prueba el modelo HSMM-MAR-AC frente a datos sintéticos generados de un modelo lo más cercano al cerebro en cuanto a magnitud y composición de las redes. Esta segunda simulación tiene como objetivo verificar las limitaciones y ventajas del modelo en un escenario real de uso.

La primera simulación consiste en generar datos usando un modelo HSMM-MAR de 10 nodos con un retardo máximo de 3. Los datos generados corresponden a transiciones de 3, 4 y 5 estados y la red que caracteriza cada estado utiliza 6 de los 10 nodos. La conexión efectuada entre dos nodos se realiza siempre en un solo retardo (no existen múltiples conexiones). Además, se implementa un ranking aleatorio que entrega una puntuación fija para las conexiones, con el objetivo de poder descartar las conexiones con menor puntuación. De esta forma se define un grado de RE que descarta las conexiones en base al ranking. La generación de los datos simulados se efectúa con un grado de RE de 50 %, es decir, con 50 de las 100 posibles conexiones (10 x 10 nodos). El modelo entrenado utiliza diferentes RE las cuales son 25 %, 50 %, 75 % y 100 %.

La segunda simulación consiste en generar datos sintéticos de un modelo HSMM-MAR que emula al cerebro en condición de reposo. En esta simulación cada área del cerebro corresponde a un nodo de la red. Se utilizan 62 áreas basados en la parcelación de Desikan Killiany (Klein y Tourville, 2012). Se simula el cerebro en condición de reposo usando 7 redes cerebrales basadas en las redes de reposo (Corbetta y Shulman, 2002; M. D. Fox et al., 2005; Greicius et al., 2003).

Las conectividad de los nodos que componen cada red se basa en la conectividad anatómica del cerebro basada en el conectoma. Se implementa una restricción estructural basada en la sección 4.3.6. Se generan las señales con un grado de 28 % de restricción estructural. Los datos obtenidos de las mediciones se efectúan con diferentes largos de tiempos basados en un experimento real de fMRI para observar las redes de reposo (4 min, 6 min, 8 min y 10 min). Dada la resolución del tiempo se tendrá un máximo retardo de 10.

#### **4.3.8. Evaluación del modelo**

La evaluación del modelo se efectúa en dos aspectos, primero evaluamos que el modelo entrenado sea capaz de recuperar los parámetros del modelo original, con cuál se generaron los datos. El segundo aspecto se refiere a verificar la capacidad de predicción del modelo, es decir, que el modelo presente un buen desempeño con nuevos datos (diferentes a los del entrenamiento), pero generados desde el mismo modelo original.

Para evaluar el primer aspecto, lo primero se evalúa que la recuperación del parámetro de tipo estructural que corresponde al número de estados. Para lo anterior, se simulan datos con diferentes condiciones y se estima el porcentaje de veces que el modelo entrenado logra estimar correctamente el número de estados. La definición del número de estados se efectúa en base a la selección de modelos detallado en 5.2.4.

Para evaluar la recuperación de los parámetros del modelo de emisión y transición, se utiliza una métrica basada en (Sotero et al., 2010) para cuantificar la distancia entre matrices (la original con la entrenada). Para el caso del modelo de emisión se comparan las matrices de los coeficientes MAR (real y estimada) y para el modelo de transición se comparan las matrices de transición. Esta puntuación está normalizada, toma valores entre 0 y 1 y alcanza un valor

igual a cero cuando las dos matrices son idénticas. Esta métrica tiene la siguiente expresión:

$$MSS(A_1, A_2) = \frac{\|A_1 - A_2\|}{\|A_1\| + \|A_2\|} \quad (4.43)$$

Donde  $\|X\|$  corresponde a la normal de frobenius. En el caso del modelo de duración, los parámetros definen la forma de la distribución de duraciones de los estados, por lo tanto, en vez de comparar los valores de los parámetros se comparan las distribuciones de duraciones de los estados entre el modelo original y el entrenado. Para lo anterior se utiliza la métrica de divergencia de Jensen-Shannon (Endres y Schindelin, 2003). En la teoría de la probabilidad, la divergencia Jansen-Shannon (JSD) se utiliza para medir la disimilitud entre dos distribuciones de probabilidad o histogramas. La JSD es una versión simetrizada de la divergencia de Kullback-Leibler  $KL(P\|Q)$  entre dos distribuciones o histogramas P y Q. Se define como:

$$JSD(D, Q) = \sqrt{\left(\frac{1}{2}KL(P\|M) + \frac{1}{2}KL(Q\|M)\right)}$$

Donde  $M = \frac{1}{2}(P + Q)$ . La JSD está acotada entre 0 (perfecta similitud) y 1 (perfecta disimilitud) cuando la KL se expresa en logaritmo de base 2 (bits).

Para evaluar el poder del predicción del modelo sobre nuevos datos, lo primero es verificar que el modelo entrenado sea capaz de decodificar los nuevos datos y entregar una secuencia de estados lo más cercana a la original. Para comparar la similitud entre las secuencias decodificadas se utiliza la puntuación de precisión de la secuencia (SAS). El SAS se definió como una función complementaria a la distancia de Hamming (Navarro, 2001) entre las dos secuencias, expresada en porcentaje:

$$SAS(S_1, S_2) = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T \delta_{12}(t) \quad (4.44)$$

Donde:

$$\delta_{12}(t) = 1 \text{ Si } S_1(t) \text{ es igual a } S_2(t)$$

$$\delta_{12}(t) = 0 \text{ Si } S_1(t) \text{ no es igual a } S_2(t)$$

Por último, en el esquema bayesiano, la capacidad predictiva del modelo se cuantifica estiman-

do la probabilidad de que nuevos datos hayan sido generados por el modelo dado los datos de entrenamiento  $p(y'|y)$ . Este valor se aproxima usando las constantes de normalización de la etapa de "Forward and Backward" de VB (Beal, 2003).

## 4.4. Resultados

### 4.4.1. Simulación 1: Modelo genérico

En esta simulación se examina el desempeño del modelo HSMM-MAR-AC usando datos simulados de una red pequeña de 10 nodos, tres retardos y una RE de 50%. En figura 4.2 se muestra un ejemplo de la generación de los datos simulados, para mayor detalle de la simulación ver 5.2.5. La evaluación del desempeño se realiza en función de la longitud de la secuencia de datos de entrenamiento y la restricción estructural usada en el entrenamiento del modelo. Además, la evaluación del modelo se realiza en dos aspectos: la verificación de la recuperación de los parámetros del modelo original y la evaluación de la capacidad de predicción del modelo en nuevos datos. Para mayor detalle sobre la evaluación ver 5.2.6 .

#### 1. Recuperación de los parámetros

El primer parámetro a evaluar es del tipo estructural y corresponde al número de estados. Este parámetro es muy importante, puesto que su incorrecta estimación involucra la imposibilidad de recuperar los otros parámetros del modelo. Para esta evaluación se generan datos con 3, 4 y 5 estados (redes) y con un largo de secuencia de datos de 5 mil y 20 mil puntos. Luego, sobre la base de los datos se entrenan los modelos y se obtienen las curvas de convergencia de la selección de los modelos que nos permite estimar el número de estados, para mayor detalle ver 5.2.4. El resultado de las curvas de convergencia se aprecian en la figura 4.3. En esta figura se aprecia cómo el modelo HSMM-MAR con RE estima correctamente el número de estados para todos los casos. En cambio sin RE estima correctamente el número de estados solamente para el caso de 20.000 puntos, es decir, sin RE requiere una mayor cantidad de datos, lo que es consistente con el hecho de que se requiere estimar una mayor cantidad de parámetros.

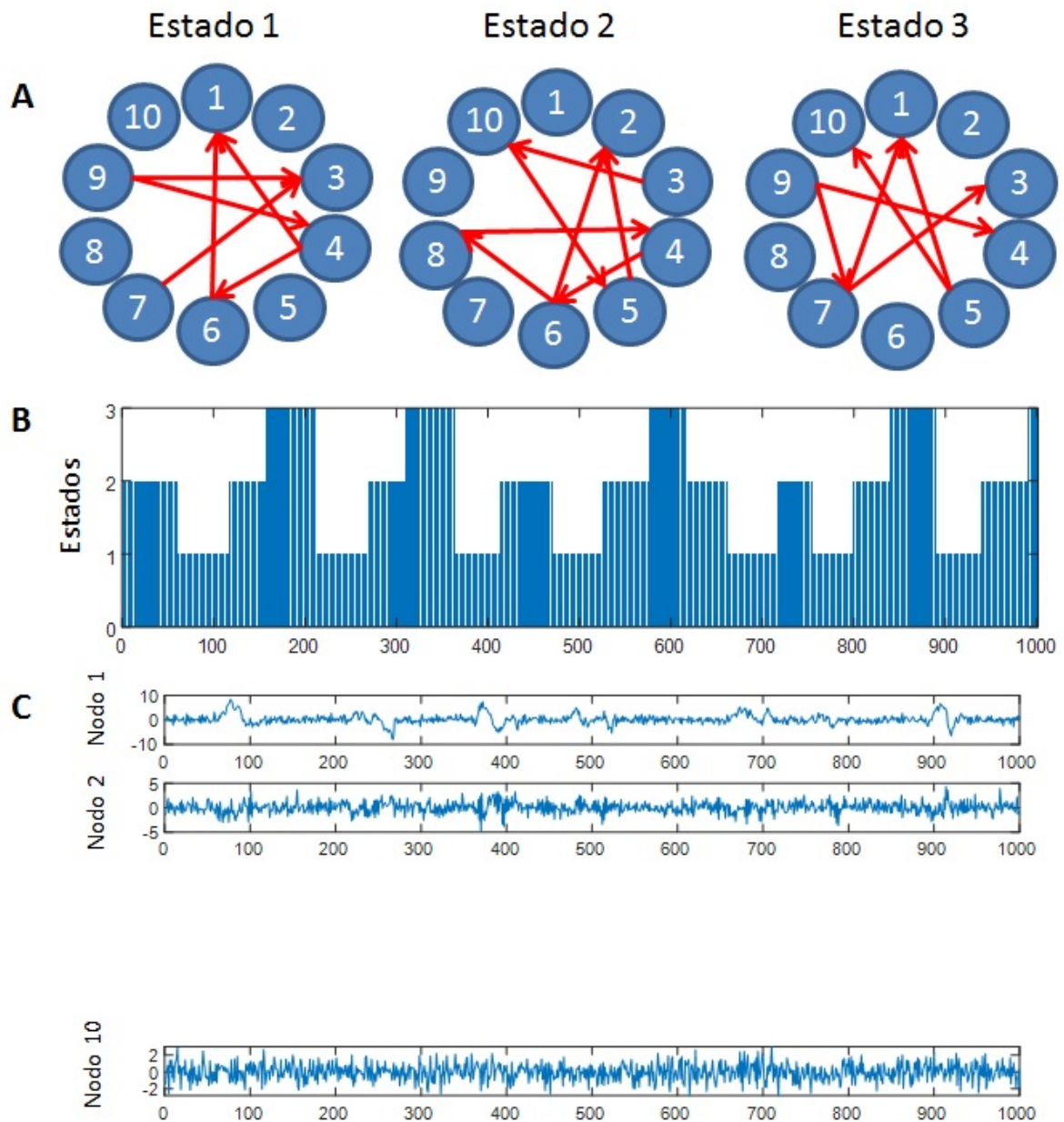


Figura 4.2: Generación de datos en red de 10 nodos: en A se muestra un ejemplo de las tres redes utilizadas para la generación de los datos. En B se muestra la secuencia de las 3 redes utilizadas para la generación. En C se muestra la actividad de los 10 nodos correspondiente a la generación del modelo.

A continuación, se verifica el desempeño del modelo para estimar correctamente el número de estados en función del porcentaje del RE utilizada en el entrenamiento, es

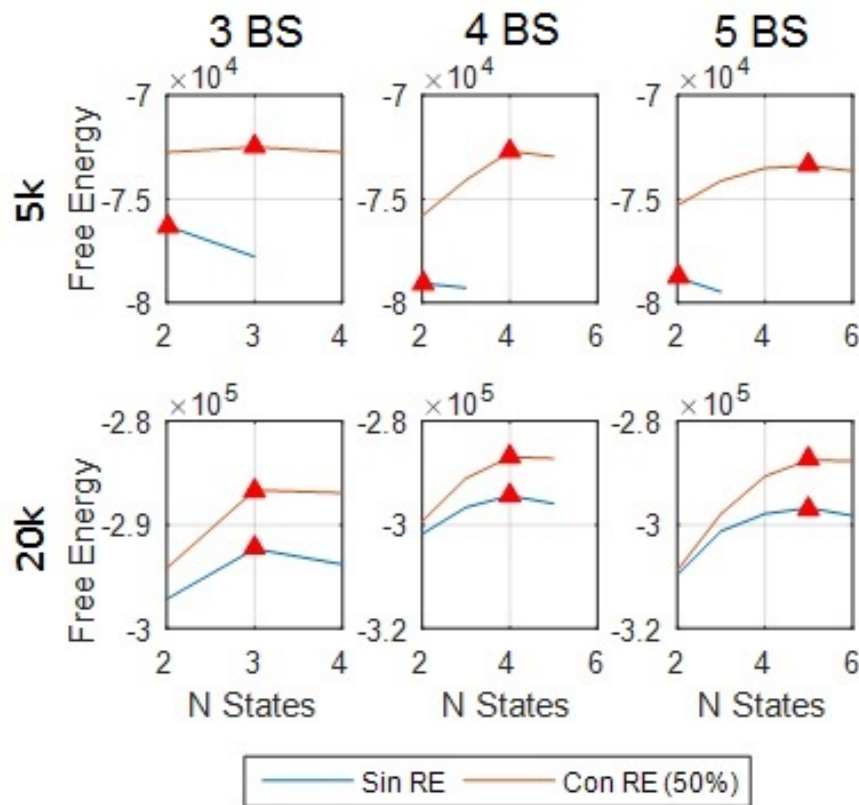


Figura 4.3: Curva de convergencia de la Energía libre en el entrenamiento: El número de estados estimado corresponde al máximo de la función de energía libre, en este caso señalado con la figura de un triángulo rojo. En cada gráfico se muestra la curva con el modelo con y sin la utilización de RE.

decir, se evalúa el modelo usando un entrenamiento con un número mayor y menor de conexiones a las utilizadas para la generación de los datos. Esta evaluación se efectúa sobre la base del porcentaje de la correcta recuperación del número de estados en 10 entrenamientos usando datos generados mediante tres estados. Se utilizan además, distintos largos de serie de datos para el entrenamiento. Estos resultados se pueden apreciar en figura 4.4.

En la figura 4.4 se constata que el modelo HSMM-MAR es muy robusto a cambios de la RE utilizada, por ejemplo, se aprecia que utilizando una RE de 100% solo se requieren 7.000 puntos de datos para lograr un 100% de aciertos. Este buen desempeño también se aprecia en el caso inverso, con una RE de 25%, es decir, entrenando con menos

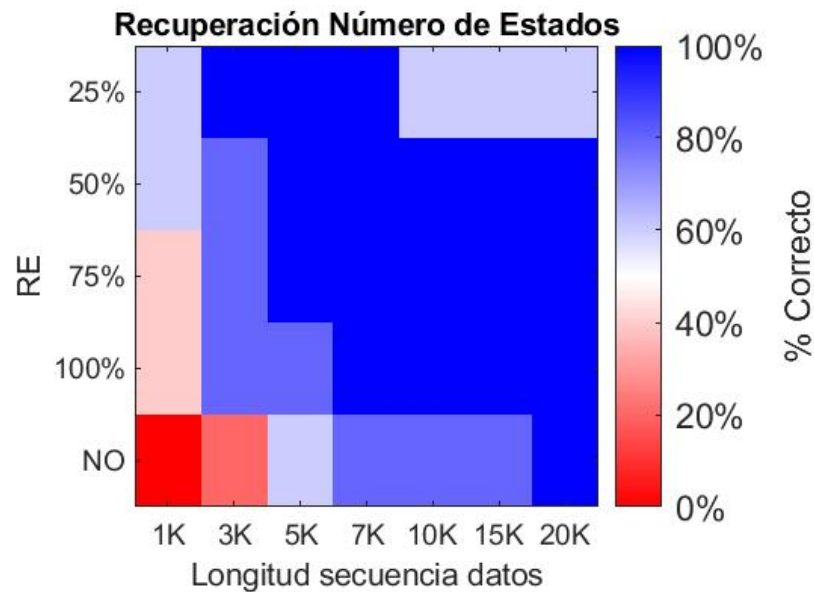


Figura 4.4: Recuperación de número de estados en función del largo de la secuencia y la RE utilizada. El % del lado izquierdo indica la RE utilizada y del lado derecho indica el % correcto de estimación de número de estados en 10 ejecuciones; por ejemplo, para el caso de largo de datos de 5.000 puntos y 50% de RE se tiene el color azul, el cual indica que todas las veces se estimó correctamente el número de estados. Nótese que que los datos fueron generados usando una RE de 50%.

conexiones que las usadas para generar, se logra un 100% de aciertos para 5 mil y 7 mil puntos. Por otro lado, se muestra que para el caso de no utilizar la RE, recién con 20 mil puntos se logra el 100% de recuperación del número de estados. Entre mayor sea el porcentaje de RE en el entrenamiento se requerirá una mayor cantidad de datos para lograr un recuperación al 100%. Esto también es consistente con el hecho de que utilizar una RE mayor implica la necesidad de estimar un mayor número de parámetros y por lo tanto, se requiere una mayor cantidad de datos.

El próximo parámetro a evaluar su recuperación corresponde a la matriz de coeficientes MAR, la que determina las característica de la conectividad de cada red. En figura 4.5 se muestran los resultados de la recuperación de la matriz de coeficientes MAR. Para esta medición se consideran el promedio de la distancia MSS entre las matrices (real y la estimada) de aquellos casos donde la estimación del número de estados es correcta. Como se aprecia en figura 4.5 la estimación de los coeficientes MAR es muy

buena, dado que la distancia es pequeña (alrededor de 0.1 en el rango de 0 a 1), para todos los casos a excepción de aquellos donde se utiliza una RE de 25 % y donde no se utiliza RE. El primer caso es consistente con el hecho de que no se puede tener una buena estimación debido a que se descartan a priori parámetros que son utilizados en la generación. En el segundo, al no utilizar RE la cantidad de parámetros a estimar es alta con muchos de estos parámetros iguales a cero, lo que explica la degradación del desempeño.

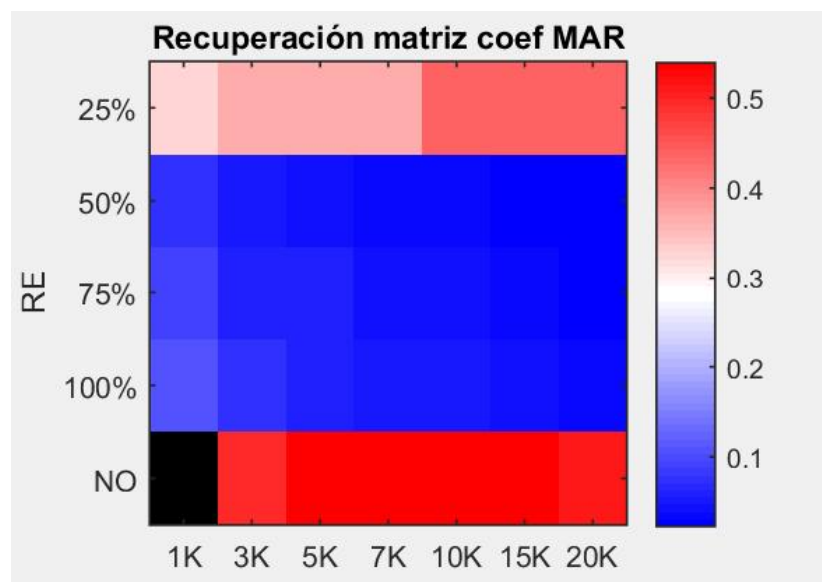


Figura 4.5: Recuperación de matriz de coeficientes MAR. El color indica el valor de la métrica MSS. Notar que esta métrica solo fue obtenida para aquellos casos donde el número de estados fue determinado correctamente. El color negro indica que no es posible calcular esta métrica debido a que no existen casos donde se converja al número correcto de estados. Notar que los datos fueron generados usando una RE de 50 %.

El siguiente parámetro a evaluar corresponde a la matriz de transición de estados. En la figura 4.6 se aprecia el desempeño de la recuperación de este parámetro en función de la longitud de la secuencia de datos y el porcentaje de la RE. En esta figura se observa que la matriz de transición estimada es muy cercana a la matriz del modelo original para los diversos valores de RE y longitud de secuencia de datos. Se constata una pequeña mejoría a medida que aumenta la longitud de los datos, lo que es esperable puesto que al disponer de una mayor cantidad de datos, mejora la estimación.

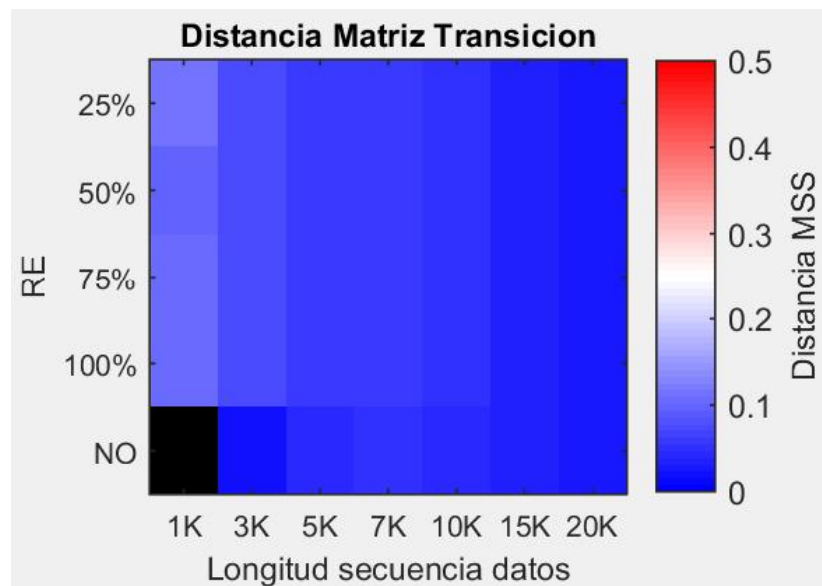


Figura 4.6: Recuperación de matriz de transición de estados. El color indica el valor de la métrica MSS. Nótese que esta métrica solo fue obtenida para aquellos casos donde el número de estados fue determinado correctamente. El color negro indica que no es posible calcular esta métrica debido a que no existen casos donde se converja al número correcto de estados. Es importante acotar que los datos fueron generados usando una RE de 50%.

Finalmente, se evalúan los parámetros asociados al modelo de duración de los estados. Para lo anterior se comparan las distribuciones de duración (estimada y la real) mediante la métrica JSD, para mayor detalle ver 5.2.6. En la figura 4.7 se aprecia las distribuciones de probabilidad asociadas al modelo de duración son correctamente estimadas puesto que la distancia es pequeña (alrededor de 0.1 entre un rango de 0 a 1). Solamente, para el caso de la longitud de la secuencia de datos de 1000 la distancia JSD entre ambas distribuciones es mayor.

## 2. Poder de predicción

En esta sección es de interés verificar si el modelo entrenado es capaz de predecir nuevos datos generados desde el mismo modelo original. Lo primero es evaluar la secuencia de estados estimada usando la métrica SAD, para mayor detalle ver 5.2.6. Los resultados de la estimación de los estados se aprecia en figura 4.8. En esta figura se observa que el modelo estima correctamente la secuencia de estado con un desempeño sobre el 98% en la mayoría de los casos. Solo en el caso de que la RE es de un 25% el desempeño se

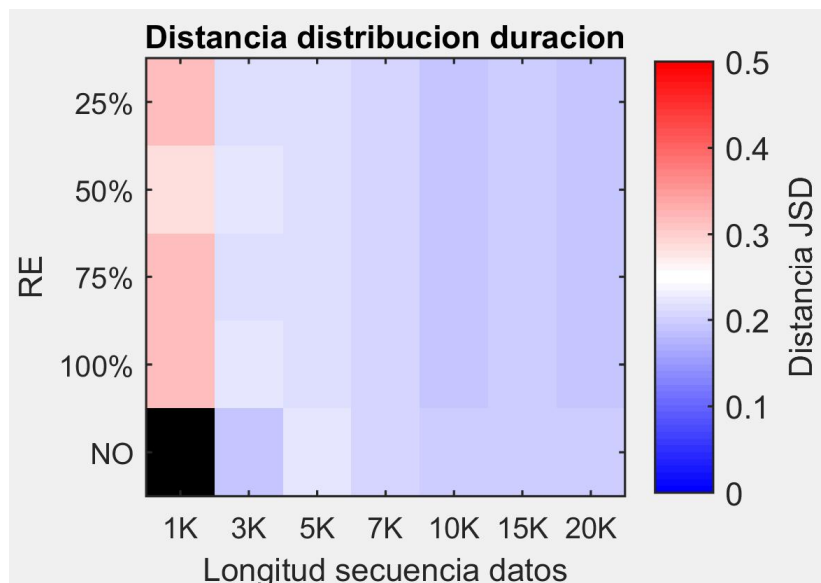


Figura 4.7: Recuperación de los parámetros del modelo de duración. Nótese que esta métrica solo fue obtenida para aquellos casos donde el número de estados fue determinado correctamente. El color negro indica que no es posible calcular esta métrica debido a que no existen casos donde se converja al número correcto de estados. Es importante acotar que los datos fueron generados usando una RE de 50%.

degrada a cerca del 96%.

Por último, se cuantifica el poder de predicción del modelo, para mayor detalle de la obtención de esta métrica ver 5.2.6. Estos resultados se aprecian en figura 4.9. En esta figura se aprecia cómo el uso de la RE incrementa fuertemente el poder de predicción del modelo, sobre todo cuando se dispone de un número reducido de datos (menores a 5 mil). En el caso que se dispongan de datos suficientes, por ejemplo 20 mil puntos, el poder de predicción de ambos casos es similar. Además, se muestra que la cantidad de datos requeridos para lograr la convergencia del poder de predicción es mucho menor para el caso con RE (5 mil puntos) que para el caso sin RE (20 mil puntos).

#### 4.4.2. Simulación 2: Simulación cerebro completo

En esta sección se examina el desempeño del modelo HSMM-MAR usando datos de una simulación del cerebro completo en función de la RE utilizada y el tiempo de observación en el experimento. Los datos simulados corresponde a la medición del cerebro completo en

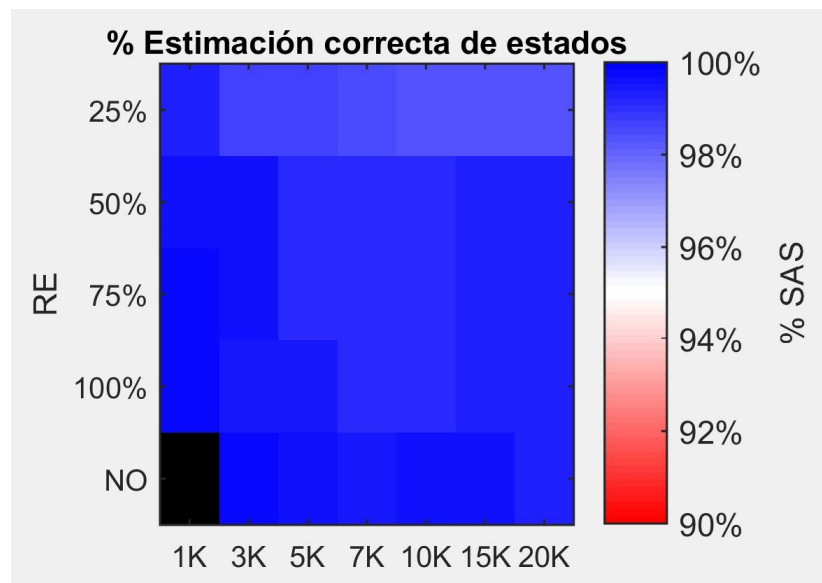


Figura 4.8: Estimación correcta de la secuencia de estados. Nótese que esta métrica solo fue obtenida para aquellos casos donde el número de estados fue determinado correctamente. El color negro indica que no es posible calcular esta métrica debido a que no existen casos donde se converja al número correcto de estados. Es importante acotar que los datos fueron generados usando una RE de 50%.

un experimento en condición de reposo. Las redes que generan la actividad neuronal tienen 62 nodos emulando las áreas del cerebro según atlas Desikan Killiany (Klein y Tourville, 2012). Se consideran un total de 7 redes cerebrales basadas en las redes de reposo (Corbetta y Shulman, 2002; M. D. Fox et al., 2005; Greicius et al., 2003). En figura 4.10 C se pueden apreciar los datos generados para cada una de las 62 áreas del cerebro. Para mayor detalle sobre la simulación ver 5.2.5.

#### 1. Recuperación de los parámetros

Se evalúa la recuperación del número de estados en función del porcentaje del RE utilizada en el entrenamiento y la duración de la medición del experimento. La RE utilizada es de 15%, 20%, 35%, 40% y 100%, es decir, se considera una restricción estructural menor y mayor a la utilizada para generar los datos (28%). Esta evaluación se efectúa sobre la base del porcentaje de correcta recuperación del número de estados en 10 entrenamientos usando datos generados.

En la figura 4.11 se constata la importancia de utilizar RE puesto que con una RE de

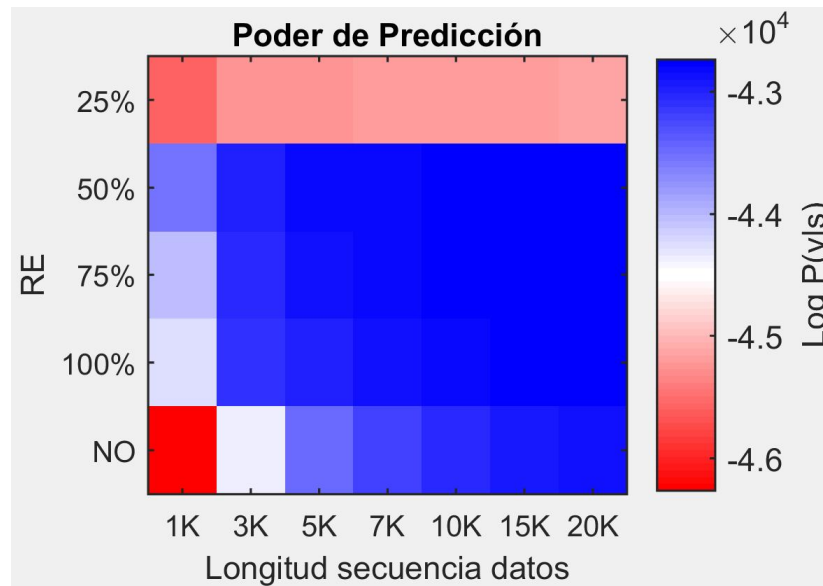


Figura 4.9: Matriz que cuantifica el poder de predicción del modelo con y sin restricción estructural, en función del largo de la serie de datos. Se muestra cómo el uso de la restricción estructural permite disponer de un mayor poder de predicción con menos datos

35 % se permite que el modelo estime correctamente el número de estados al menos en un 40 % de las veces con 6 minutos de medición. En caso de utilizar una RE de 100 %, es decir, solo RE asociada al retardo, pero sin descartar conexiones, no logra estimar correctamente el número de estados incluso con 10 minutos de medición. Entre mayor sea el porcentaje de RE en el entrenamiento se requerirá una mayor cantidad de datos para lograr un recuperación al 100 %. Esto también es consistente con el hecho que utilizar una RE mayor implica la necesidad de estimar un mayor número de parámetros y, por lo tanto, se requieren una mayor cantidad de datos. También se aprecia que con un registro de tan solo 4 minutos no es posible estimar correctamente el número de estados a no ser que se reduzcan drásticamente la cantidad de parámetros a estimar con una RE de 20 % o menor.

En el próximo parámetro a evaluar su recuperación corresponde a la matriz de coeficientes MAR, la que determina las características de la conectividad efectiva de cada red. En figura 4.12 se muestran los resultados de la recuperación de la matriz de coeficientes MAR. Para esta medición se considera el promedio de la distancia MSS entre las matrices (real y la estimada) de aquellos casos donde la estimación del número de

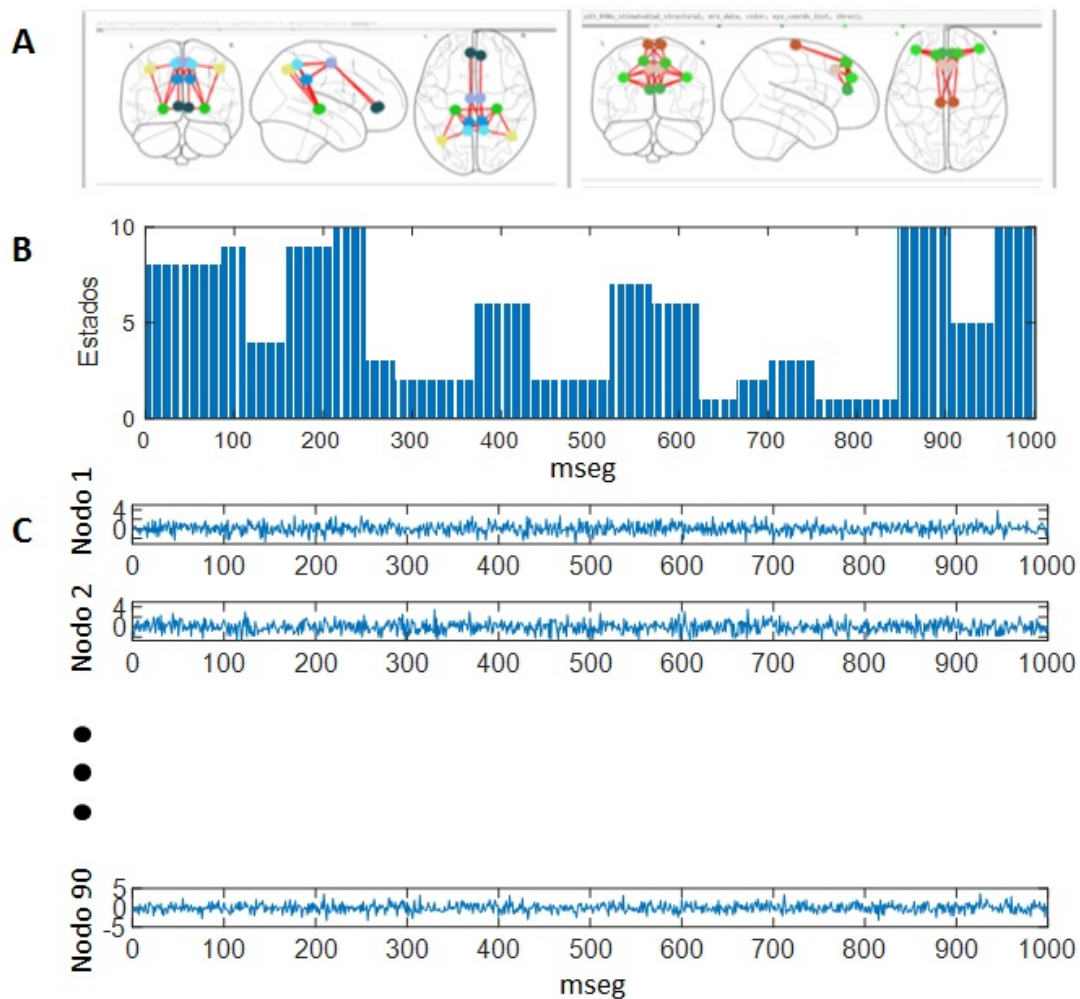


Figura 4.10: Generación de datos del cerebro completo: en A a la izquierda se muestra la red de "default network" a la derecha la "executive control network", correspondientes a 2 redes de las 7 redes utilizadas. En B se muestra una secuencia de estados de los 10 estados cerebrales. En C se muestran la señal generada a partir de la red cerebral característica de cada estado cerebral.

estados en correcta. Como se aprecia en figura 4.12, la estimación de los coeficientes MAR presenta muy poco error, dado que se logra una distancia en torno a 0.1 (entre 0 a 1) para el caso que se utilice una RE de 35 % y 40 %, y una medición de duración de 10 minutos. Entonces a medida que la duración de medición es menor se degrada levemente la estimación. En caso de utilizar una RE inferior a la utilizada para generar, se aprecia que la conectividad se degrada, lo que tiene mucho sentido puesto que esta RE descarta conexiones que realmente se están utilizando. Además, se aprecia que sin

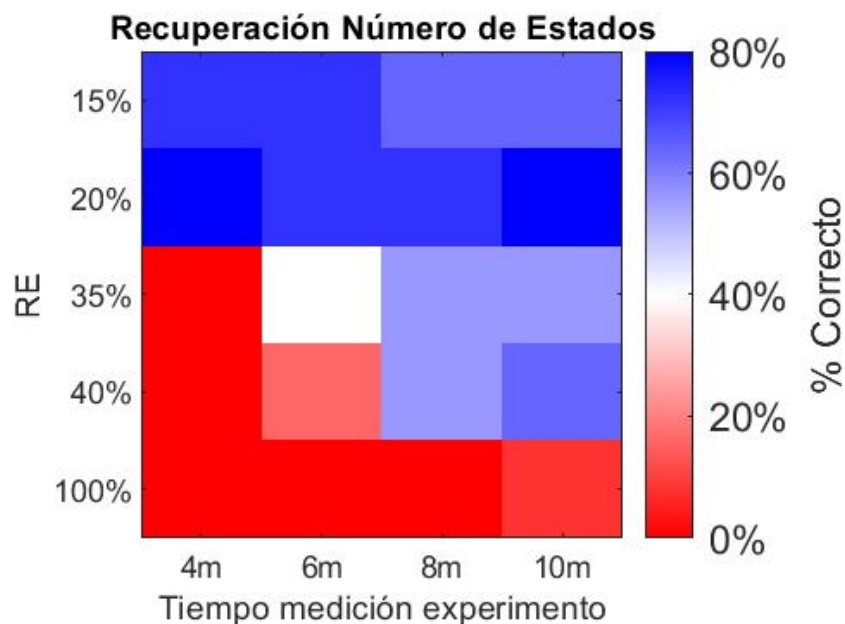


Figura 4.11: Recuperación de número de estados en función del tiempo de medición y la RE utilizada. El % del lado izquierdo indica la RE utilizada y del lado derecho indica el % correcto de estimación de número de estados en 10 ejecuciones, por ejemplo, para el caso de disponer de 8 minutos de medición y un 35 % de RE se tiene el color azul que indica que todas las veces se estimaron correctamente el número de estados. Nótese que los datos fueron generados usando una RE de 28 %.

RE se requiere una duración del registro mayor a los 10 minutos, lo cual complejiza la realización del experimento, dadas las condiciones requeridas para una medición en condición de reposo.

El siguiente parámetro a evaluar corresponde a la matriz de transición de estados. En la figura 4.13 se aprecia el desempeño de la recuperación de este parámetro en función de la duración de la medición y el porcentaje de la RE. En esta figura se observa que la matriz de transición estimada es muy cercana a la matriz del modelo original para los diversos valores de RE y longitud de secuencia de datos. Se constata una pequeña mejoría a medida que aumenta la longitud de los datos y la RE es cercana a 28 %.

## 2. Poder de predicción

En esta sección es interesante verificar si el modelo entrenado es capaz de predecir

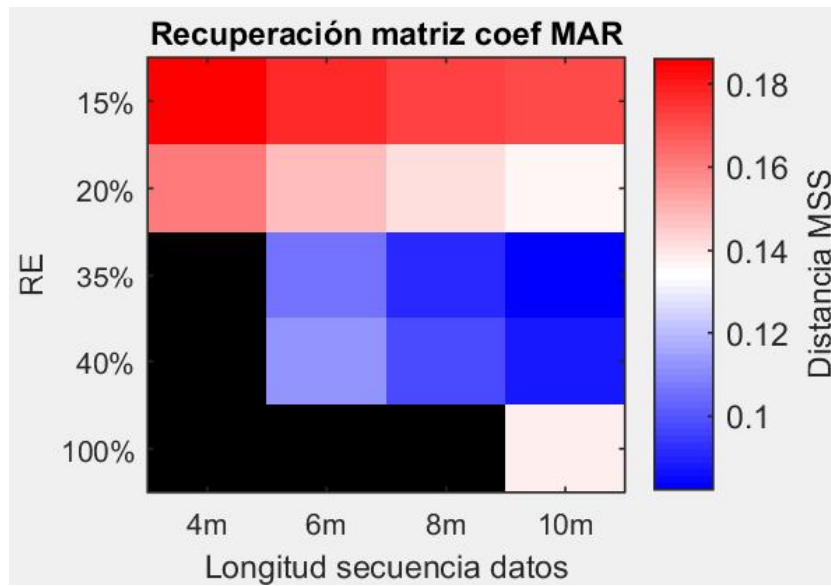


Figura 4.12: Recuperación de matriz de coeficientes MAR. El color indica el valor de la métrica MSS. Notar que esta métrica solo fue obtenida para aquellos casos donde el número de estados fue determinado correctamente. El color negro indica que no es posible calcular esta métrica debido a que no existen casos donde se converja al número correcto de estados. Notar que los datos fueron generados usando una RE de 28 %.

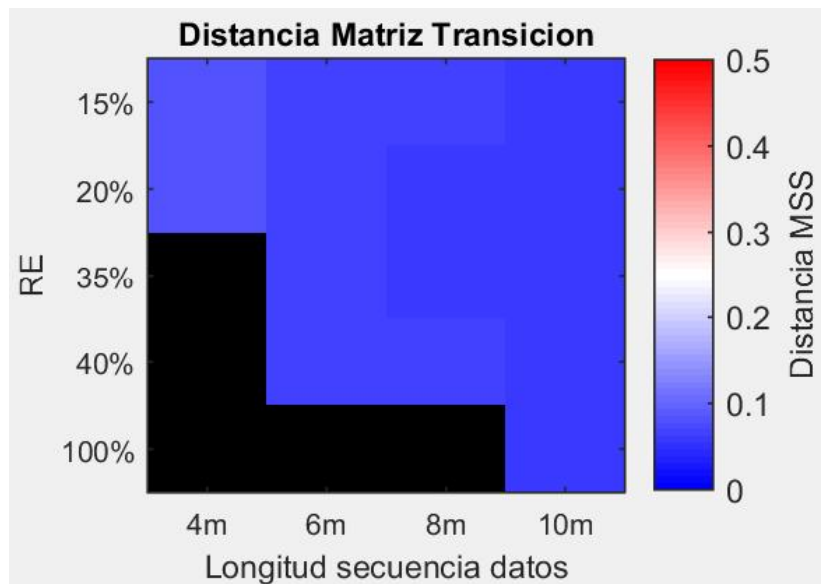


Figura 4.13: Recuperación de matriz de transición de estados. El color indica el valor de la métrica MSS. Notar que esta métrica solo fue obtenida para aquellos casos donde el número de estados fue determinado correctamente. El color negro indica que no es posible calcular esta métrica debido a que no existen casos donde se converja al número correcto de estados. Notar que los datos fueron generados usando una RE de 28 %.

nuevos datos generados desde el mismo modelo original. Lo primero es evaluar la secuencia de estados estimada usando la métrica SAS, para mayor detalle ver 5.2.6. Los resultados de la estimación de los estados se aprecia en figura 4.14. En esta figura se observa que el modelo estima correctamente la secuencia de estado con un desempeño sobre el 98% en la mayoría de los casos.

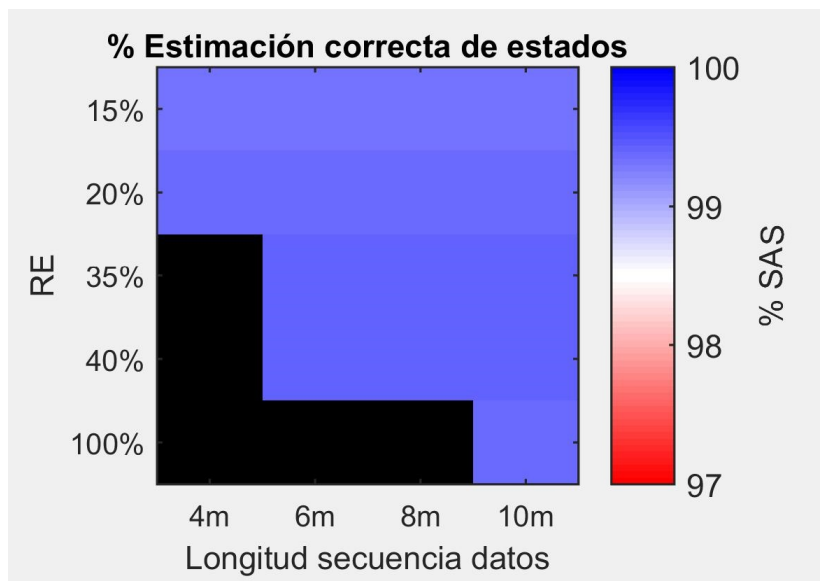


Figura 4.14: Estimación correcta de la secuencia de estados. Notar que esta métrica solo fue obtenida para aquellos casos donde el número de estados fue determinado correctamente. El color negro indica que no es posible calcular esta métrica debido a que no existen casos donde se converja al número correcto de estados. Notar que los datos fueron generados usando una RE de 28%.

Por último, se cuantifica el poder de predicción del modelo, para mayor detalle de la obtención de esta métrica ver 5.2.6. Estos resultados se aprecian en figura 4.15. En esta figura se aprecia cómo el uso de la RE incrementa fuertemente el poder de predicción del modelo, llegando a su máximo en el uso de una RE en torno a 35% y una duración de medición de 10 minutos. Esto es muy coherente con la lógica, puesto que 35% es cercano a la RE utilizada y entre mayor es la duración de la medición se dispone de más datos para estimar mejor los parámetros del modelo. Aunque se utilice una RE superior, los resultados siguen siendo muy buenos. Los resultados se ven degradados solo en caso de una RE de 100% y duraciones de la observaciones inferiores a 10 minutos.

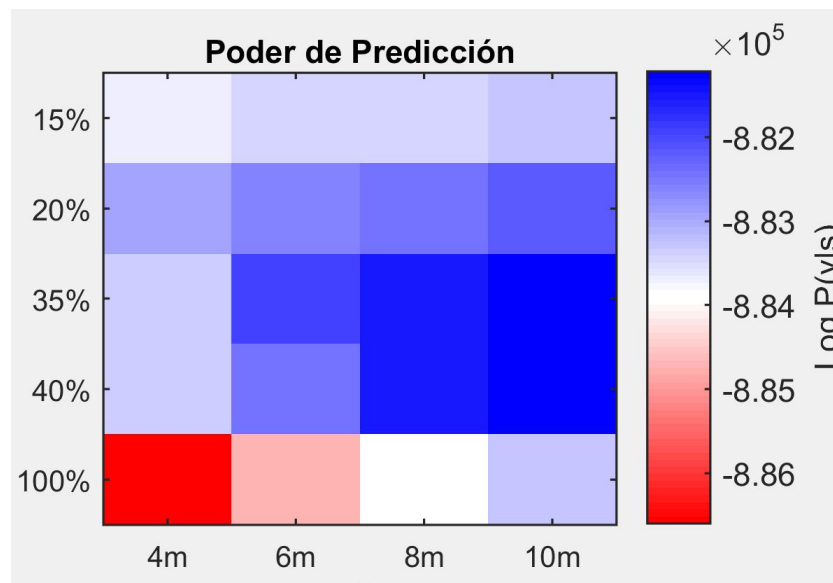


Figura 4.15: Curva del poder de predicción del modelo con y sin restricción estructural, en función del largo de la serie de datos. Se muestra el valor medio y la dispersión obtenida.

## 4.5. Discusión

Se desarrolla el modelo generativo bayesiano HSMM-MAR-AC que simula la actividad cerebral a nivel de fuente y caracteriza la conectividad cerebral efectiva dinámica. HSMM-MAR-AC estima sus parámetros basado en una señal observada de la actividad cerebral y la complementa con información sobre la conectividad anatómica del conector humano para reducir drásticamente el número de parámetros a estimar.

Continuando con el desarrollo del capítulo anterior, HSMM-MAR-AC hace uso de la modelación de sistemas híbridos basado en HSMM, donde se asume que las variaciones de dinámica producto de los cambios en la conectividad cerebral pueden asumirse como transiciones rápidas de periodos de tiempo donde la conectividad es estacionaria, lo que se traduce entonces en transiciones de estados cerebrales. HSMM permite emular esta dinámica de transiciones de estado permitiendo caracterizar en forma explícita la duración de los estados cerebrales, lo que no es posible con el modelo híbrido HMM utilizado por otras alternativas que emplean sistemas híbridos en el estado del arte (Vidaurre et al., 2016, Woolrich et al., 2013). HSMM permite disponer de un modelo generativo más realista, lo que conlleva ventajas como mejor desempeño, mayor confiabilidad, poder imponer a priori asociado a la duración de los

estados, entre otras cualidades detalladas en el sección de discusión del capítulo anterior 3.4.

HSMM-MAR-AC utiliza MAR para caracterizar la conectividad efectiva entre las regiones cerebrales, es decir, permite conocer las áreas cerebrales que están influyendo sobre otras áreas y la fuerza de esta influencia. Este aspecto no es posible determinar, por ejemplo, con métricas de conectividad funcional (Biswal et al., 1995, Bressler y Menon, 2010).

Se verificó el buen desempeño de HSMM-MAR-AC usando datos simulados mediante un modelo realista del cerebro humano en cuanto a la magnitud, número de áreas cerebrales y redes cerebrales observadas en el experimento de redes de reposo (Corbetta y Shulman, 2002; M. D. Fox et al., 2005; Greicius et al., 2003). HSMM-MAR es capaz de estimar el número correcto de estados, la secuencia de estados y se recuperan los parámetros del modelo del cerebro, como aquellos que caracterizan la conectividad efectiva (matriz de coeficientes MAR), las transiciones de estados y la duración de los estados. Además, se verifica que el modelo entrenado presenta una buena capacidad de predicción sobre nuevos datos. Esto último, se efectúa decodificando nuevas secuencias de estados a partir de nuevos datos y se cuantifica la probabilidad de que el modelo haya generado los nuevos datos.

Además, se constata que utilizar la información anatómica del conectoma humano del cerebro para conformar una restricción estructural (RE) reduce drásticamente la cantidad de datos requeridos para efectuar un correcto desempeño del modelo. Esto se aprecia en la figura 4.11 puesto que para estimar correctamente los parámetros se requiere disponer de tan solo 6 minutos de medición con una RE de 40% versus el uso de RE de 100%, con lo cual no se logra estimar correctamente el número de estados. Esto es consistente con el hecho que la RE reduce los grados de libertad de la conectividad cerebral lo que se traduce en una reducción de la cantidad de parámetros a estimar y por ende de la cantidad de datos requeridos. Este aspecto es de mucha importancia puesto que permite estimar la conectividad de las redes cerebrales con una medición de solo 6 minutos lo que pudiera obtenerse incluso con una sola persona. Si se revisa el estado del arte, herramientas similares a esta (Vidaurre et al., 2016; Woolrich et al.,

2013) unen los datos de un conjunto de personas, con lo cual disponen de la cantidad de datos necesarios para una correcta identificación de las redes cerebrales; sin embargo, para juntar los datos de distintas personas se asume que si existe un patrón de conectividad distintivo en una o varias personas, este se verá reflejado en el surgimiento de un estado particular para esta característica.

No obstante, lo anterior solo es posible si existe una cantidad de datos suficiente para justificar la existencia de este estado, de otra forma este patrón de conectividad se diluirá con las otras redes más comunes, imposibilitando entonces su detección. Si se piensa que justamente, una de las aplicaciones de este modelo es la detección de patrones que pudieran ser neuromarcadores de la progresividad de alguna anomalía en la operación del cerebro y que en las primeras etapas de la anomalía este patrón se reflejaría de forma débil, entonces el riesgo de no poder detectar este neuromarcador no es menor. Por lo tanto, esta la cualidad de poder estimar las redes cerebrales con una cantidad de datos reducida cobra mayor importancia para este tipo de aplicación.

Otro aspecto relevante de HSMM-MAR-AC es que, como se aprecia en el gráfico 4.11, el uso de diferentes valores de RE impacta marginalmente en el desempeño del modelo, siempre y cuando estos valores sean mayores al de generación. Por ejemplo, se aprecia que con una RE de 40% para una correcta estimación se requiere una duración del experimento de solo 8 minutos. Este es un aspecto muy relevante, puesto que a priori se desconoce cuál es la RE óptima y más aún, cada individuo podría presentar una RE óptima diferente. En este caso RE óptima se entiende como el valor de RE que permita una correcta estimación de las redes cerebrales con la menor cantidad de datos posible. Por lo tanto, es importante seleccionar un valor apropiado para el RE a utilizar. Este valor no debe ser demasiado bajo para evitar descartar conexiones relevantes en la identificación de las redes cerebrales. Sin embargo, tampoco debe ser demasiado alto, ya que requeriría una mayor cantidad de datos para converger hacia el número correcto de estados. Una forma de asegurarnos de haber seleccionado el valor adecuado para el RE es realizar un entrenamiento adicional utilizando un conjunto de datos más amplio y verificar si el número de estados estimados se mantiene

estable.

En HSMM-MAR-AC la selección del atlas determina la actividad de los nodos que participan en la conformación de las redes cerebrales, por lo tanto, la selección del atlas pudiera ser importante e influir en el desempeño del modelo. Una tarea fundamental a futuro es cuantificar esta influencia sobre el desempeño del modelo. Para independizarse de este factor, se podrían estimar las áreas en forma variable en el entrenamiento del modelo en función de la similitud de la actividad de estas. Un trabajo que se inspira en esta idea sería el modelo propuesto en Olier (Olier et al., 2013), el cual determina las áreas de forma variable realizando un clustering espacial. Aunque parece una buena idea, implica saber a priori el número de áreas, lo que obliga entonces a ejecutar el modelo muchas veces y escoger a posteriori el número de áreas. Otra alternativa sería seleccionar las áreas en función de la similitud del largo de las fibras, de modo que si existe mucha dispersión del largo de las fibras entre dos áreas se permita dividir el área para minimizar esta dispersión.

Otro aspecto relevante de mejora es considerar la posible incertidumbre en la determinación del retraso en la conectividad entre dos áreas. En datos reales, es posible que el retraso de las conexiones sea variable entre diferentes personas debido a enfermedades (Berman et al., 2019), envejecimiento o el desarrollo natural de las conexiones cerebrales, resultantes de sus experiencias; sin embargo, (Berman et al., 2019) modelaron los retrasos de conducción en el cuerpo caloso y no encontraron diferencias con la edad. En este trabajo, se usa un solo retraso para cada conexión, lo que puede ser un enfoque simplista. Una posible mejora es modificar el modelo para utilizar más de un retraso a priori entre las áreas y que mediante la información de la señal observada se asigne el valor definitivo del retraso.

En conclusión, puede verse que HSMM-MAR-AC es un modelo generativo capaz de caracterizar la conectividad cerebral efectiva cambiante en el tiempo, efectuando la estimación de sus parámetros con ayuda de la información de la conectividad estructural, lo que reduce drásticamente la cantidad de datos requeridos.

CAPITULO

# 5

## INFERENCIA REDES

## CEREBRALES USANDO EEG

## HSMM-MAR-MAP

### 5.1. Introducción

En el capítulo anterior se desarrolló HSMM-MAR-AC como un modelo generativo de la actividad neuronal a nivel de fuentes que caracteriza la redes cerebrales cambiantes en el tiempo. Se utiliza HSMM para modelar los cambios en la conectividad cerebral como una transición rápida de estados cerebrales y se utilizó MAR para modelar la conectividad efectiva entre las áreas cerebrales. Este modelo estima sus parámetros en forma automática en base a la señal observada, la que corresponde a la actividad neuronal de las áreas (nivel de fuentes). Esta señal puede ser obtenida en forma directa con instrumentos de medición como el fMRI o en forma indirecta a través de otro tipo de medición como EEG/MEG. En el caso de fMRI la resolución temporal obtenida es alrededor de algunos segundos (Bandettini y Cox, 2000; Logothetis et al., 2001), lo que implica un riesgo de no poder capturar aspectos relevantes de la dinámica cerebral que operan a una velocidad mayor a la resolución temporal. La alternativa indirecta consiste en obtener la actividad a nivel de fuente a partir de la señal de EEG/MEG mediante un cálculo matemático que se denomina resolución del problema inverso del EEG. La señal de EEG presenta una resolución temporal de milisegundos, lo que

es óptimo para el estudio de dinámica de las redes cerebrales (Schoffelen y Gross, 2009; Smit et al., 2008), sin embargo, la resolución del problema inverso corresponde a un problema mal planteado en el sentido de Hadamard, dado que no tiene solución única. Según Hadamard un problema es mal planteado si viola una de tres condiciones: (1) Existencia, (2) Unicidad o (3) Estabilidad de la solución. El problema inverso del EEG viola las dos últimas, pero usualmente solo se habla de la segunda. Para obtener una solución única a este problema se requiere incorporar información adicional que restrinja la solución, lo que se denomina regularizar el problema. Existe una gran variedad de métodos y formas que se proponen en la literatura para resolver el problema inverso (Awan et al., 2019; Hallez et al., 2007).

Para este caso particular, un modelo que caracterice los estados cerebrales, es frecuente utilizar la resolución del problema inverso como un paso previo independiente a la estimación de los estados cerebrales (Woolrich et al., 2013; Vidaurre et al., 2016; Vidaurre et al., 2018). En estos casos para resolver el problema inverso se utiliza el método llamado "beamforming" (Sekihara et al., 2001) y luego se aplica el modelo HMM-MAR para estimar los estados cerebrales y las redes que los caracteriza, es decir, se realiza la estimación en dos pasos separados lo que implica que los errores cometidos en el primer paso se propaguen al segundo paso sin oportunidad de re-estimación para corregir de manera iterativa, como sí ocurre en caso de un solo paso. Además, el utilizar un solo paso permite que la información de la conformación de las redes cerebrales sirva como información adicional a la regularización del problema inverso.

Dentro de las soluciones a un solo paso se encuentran aquellas basadas en modelos generativos que asumen que el EEG es generado por una red causal subyacente a nivel de las fuentes (Olier et al., 2013; Fukushima et al., 2015). En este caso se estima tanto la red cerebral como la actividad de fuente en conjunto en un solo paso, lo que contribuye a regularizar el problema de la estimación de la actividad de fuentes, sin embargo, en el caso de (Fukushima et al., 2015) la red causal subyacente es estática en el tiempo. En el caso (Olier et al., 2013) aunque se considera que la red causal es estacionaria a pedazos, no se modelan las transiciones de estados.

Los puntos mencionados anteriormente motivan el desarrollo de un estudio exploratorio, que consiste en abordar el problema en un solo paso, caracterizando las transiciones de estados cerebrales mediante HSMM. El desarrollo es un modelo generativo que asume que el EEG es producido por una red causal subyacente a nivel de las fuentes. Para llevar a cabo este objetivo, se necesita incrementar una capa al modelo generativo del capítulo anterior para incorporar la ecuación de observación, para la cual se genera la señal de EEG mediante la matriz de "leadfield." el problema directo del EEG. Nuevamente, la inversión del modelo se efectúa mediante bayes variacional, estimando todos los parámetros y variables latentes del modelo en función de la señal de EEG. Dentro de los parámetros estimados se encuentran la secuencia de estados, los coeficientes de las redes cerebrales y la actividad de fuente del cerebro. Este modelo aunque presenta ventajas con respecto al del capítulo anterior (estimación de redes cerebrales en dos pasos) también implica un mayor costo computacional.

## 5.2. Métodos

En esta sección, se describe el modelo propuesto HSMM-MAR-MAP para la asignación de BS basados en datos M/EEG. Este modelo generativo es similar al del capítulo anterior y se incorpora una capa adicional para generar la señal EEG/MEG a partir de la actividad neuronal de las áreas. De este modo al invertir el modelo generativo mediante bayes variacional es posible obtener la actividad de las fuentes a partir de la señal de EEG/MEG de forma dinámica, puesto que se toman en cuenta las transiciones entre estados cerebrales (resolución del problema inverso dinámico). También se describe el método de inversión o inferencia del modelo bayesiano propuesto, así como las métricas de rendimiento a utilizar para evaluar el modelo.

### 5.2.1. Descripción del modelo HsMM-MAR-MAP

En la Figura 4.1 se muestra el grafo de la red bayesiana dinámica (DBN) de este modelo que incorpora la dinámica de HSMM, la modelación MAR y la generación de la señal de EEG.

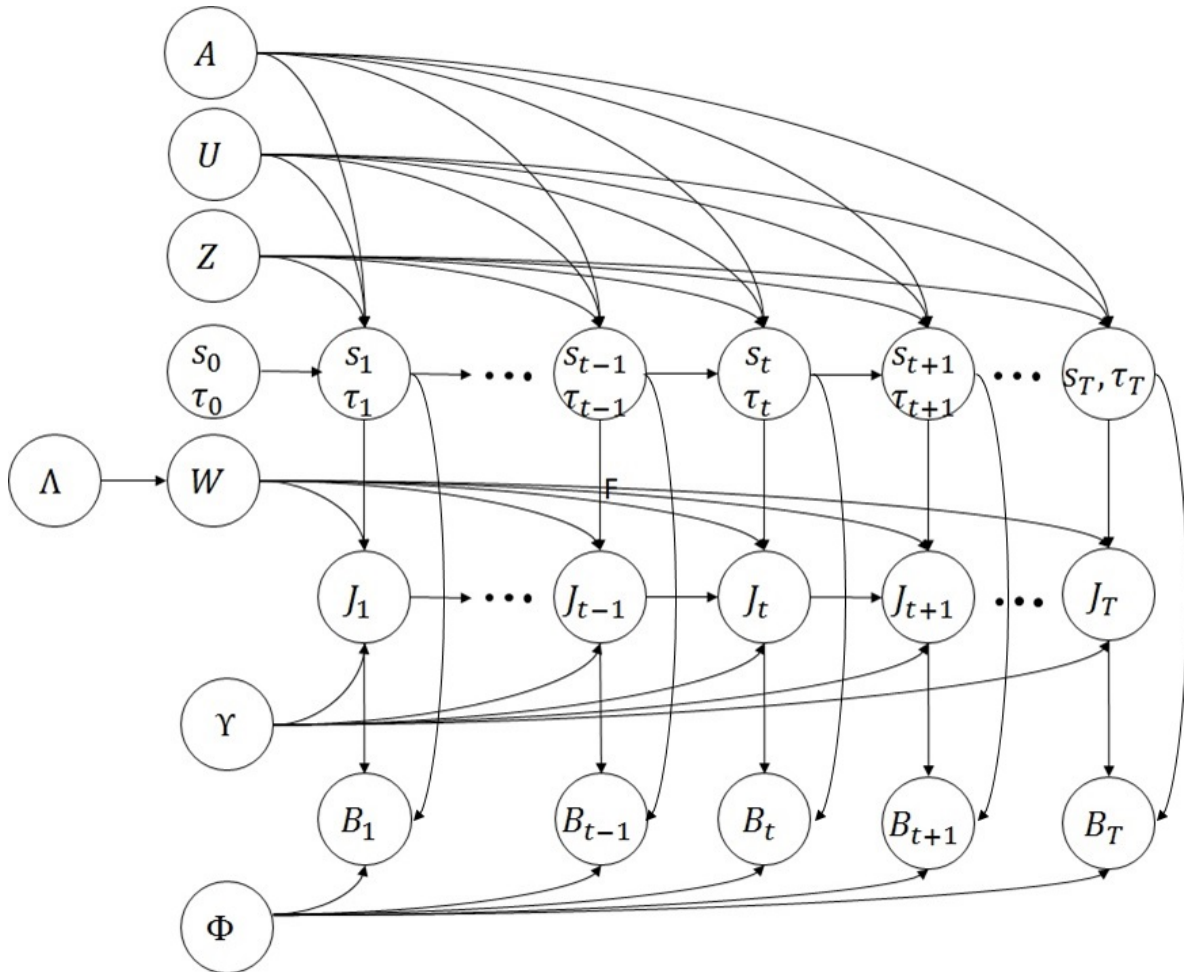


Figura 5.1: Grafo de la red bayesiana Dinámica del modelo generativo probabilístico. Este gráfico representa las dependencias condicionales entre los parámetros del modelo. La dinámica de HSMM es representada por la secuencia de estados  $s_t$ . La permanencia en un estado depende del tiempo de residencia  $\tau_t$  cuyos parámetros son  $U$  y  $Z$ . En caso de transitar a otro estado dependen de la matriz de transición  $A$ . Cada estado define una red cerebral específica modelada por un MAR con coeficientes autoregresivos  $W$ , al cual se le suma un ruido de estado gaussiano de media cero y matriz de precisión  $\Upsilon$ . A partir de este MAR se genera la corriente áreas  $J_t$ . Para este grafo se asume un MAR de orden 1. Por último, a partir de la densidad de corriente intracerebral se genera el potencial eléctrico en los electrodos de EEG  $B_t$  al cual se le suma un ruido de observación gaussiano de media cero y precisión  $\Phi$

La definición de las variables utilizadas en el modelo es la siguiente:

1.  $N$  : Número de nodos
2.  $M$  : Número de estados
3.  $B_t$  : Vector con valores de la señal de EEG en tiempo  $t$
4.  $J_t$  : Vector con valores de corrientes en tiempo  $t$
5.  $s_t$  : Escalar que denota el estado cerebral en tiempo  $t$
6.  $\tau_t$  : Escalar que denota el tiempo residual en el estado cerebral  $s_t$
7.  $W$  : Conjunto de  $M$  matrices de coeficientes MAR asociados a cada estado cerebral  
 $W = \{W^{(1)}, W^{(2)}, \dots, \dots, W^{(M)}\}$
8.  $\Phi$  : Conjunto de  $M$  matrices de precisiones del ruido de observación del modelo asociados a cada estado cerebral  $\Phi = \{\Phi^{(1)}, \Phi^{(2)}, \dots, \dots, \Phi^{(M)}\}$
9.  $\Upsilon$  : Conjunto de  $M$  matrices de precisiones del ruido de estado del modelo asociados a cada estado cerebral  $\Upsilon = \{\Upsilon^{(1)}, \Upsilon^{(2)}, \dots, \dots, \Upsilon^{(M)}\}$
10.  $\Lambda$  : Conjunto que contiene  $M$  matrices que albergan las precisiones de los coeficientes MAR para cada estado cerebral  $\Lambda = \{\Lambda^{(1)}, \Lambda^{(2)}, \dots, \dots, \Lambda^{(M)}\}$
11.  $A$  : Matriz de  $M \times M$  que contiene las probabilidades de transición entre estados cerebrales.
12.  $U$  : Conjunto de  $M$  escalares que representan la duración media de cada estado cerebral  
 $U = \{\mu^{(1)}, \mu^{(2)}, \dots, \dots, \mu^{(M)}\}$
13.  $Z$  : Conjunto de  $M$  escalares que representan las precisiones de las distribuciones de la duración de cada estado cerebral  $Z = \{\zeta^{(1)}, \zeta^{(2)}, \dots, \dots, \zeta^{(M)}\}$

El modelo probabilístico asociado al grafo de la figura 5.1 está definido por la probabilidad conjunta de las variables ocultas y parámetros del modelo, la cual puede escribirse usando la siguiente factorización inducida por el grafo:

$$\begin{aligned}
P(B_{1:T}, J_{1:T}, S_{1:T}, \tau_{1:T}, \Phi, \Upsilon, \Lambda, W, A, U, Z) &= P(s_0, \tau_0) * \prod_{t=1}^T P(S_t, \tau_t | S_{t-1}, \tau_{t-1}, A, Z, U) * \\
P(J_t | S_t, W, \Upsilon, J_{t-1}) * P(B_t | S_t, \tau_t, J_t, \Phi) * P(\Phi) * P(\Upsilon) * P(A) * P(W | \Lambda) * P(\Lambda) * P(Z) * P(U)
\end{aligned} \tag{5.1}$$

La ecuación de observación corresponde al modelo de emisión en el espacio de estado:

$$\log(P(B_t | S_t, \tau_t, J_t, \Phi)) = \sum_{k=1}^M \sum_{d=1}^D \delta((s_t, \tau_t), (k, d)) \log(N(B_t | G * J_t, \Phi^{(k)-1})) \tag{5.2}$$

La ecuación de estado del modelo espacio estado del modelo de emisión corresponde al modelo MAR. Por simplicidad y sin perder generalidad de la exposición, se usó un MAR de orden 1.

$$\log(P(J_t | S_t, \tau_t, W, \Upsilon, J_{t-1})) = \sum_{k=1}^M \sum_{d=1}^D \delta((s_t, \tau_t), (k, d)) \log(N(J_t | W^{(k)} * J_{t-1}, \Upsilon^{(k)-1})) \tag{5.3}$$

Los modelos de transición, duración y condición inicial se definen de manera similar al capítulo 3.

### 5.2.2. Distribuciones a priori de los parámetros

Todas las a prioris que se asumen son a prioris conjugadas, lo cual posibilita la obtención de expresiones analíticas de distribuciones conocidas para las a posterioris aproximadas (o variacionales), bajo la aproximación de campo medio en el bayes variacional empleado.

Al igual que en el capítulo 4, aquí se asume a priori que la matriz de coeficientes del MAR usado para modelar la densidad de corriente, son variables gaussianas independientes con media cero y precisión específica para cada coeficiente. En otras palabras, cada fila de la matriz  $W^{(k)}$  se representa como una gaussiana multivariable de media cero y una matriz de

precisión con solo elementos en la diagonal. Por lo tanto se tiene:

$$P(W|\Lambda) = \prod_{k=1}^M P(W^{(k)}|\Lambda^{(k)}) = \prod_{k=1}^M \prod_{n=1}^N N(W_n^{(k)}|0, \text{Diag}(\Lambda_n^{(k)-1})) \quad (5.4)$$

Nótese que también se asume independencia entre los estados, es decir, las matrices de coeficientes de estados diferentes son independientes entre sí a priori.

La precisión a priori de los coeficientes autoregresivos es la misma para todos los estados y se asume independiente entre los coeficientes:

$$P(\Lambda) = \prod_{k=1}^M P(\Lambda^{(k)}) = \prod_{k=1}^M \prod_{n=1}^N \prod_{j=1}^N \text{Gam}(\lambda_{nj}^{(k)}|\hat{b}_{nj}, \hat{c}_{nj}) \quad (5.5)$$

Donde  $\hat{b}$  y  $\hat{c}$  corresponden a los parámetros de forma y escala de la distribución gamma, con valores son 1000 y 0.001 respectivamente, lo que corresponde a una distribución a priori del tipo vaga.

El ruido de observación se considera independiente entre los electrodos, por lo que, la matriz de precisión  $\Phi$  tendrá solo elementos en la diagonal.  $\Phi$  se define como:

$$P(\Phi) = \prod_{k=1}^M P(\Phi^{(k)}) = \prod_{k=1}^M \prod_{n=1}^N P(\phi_n^{(k)}) \quad (5.6)$$

Donde  $\phi_n^{(k)}$  corresponde al elemento n de la diagonal de  $\Phi^{(k)}$ . Asumiendo distribuciones gamma independientes a priori para las precisiones se tiene entonces:

$$P(\Phi) = \prod_{k=1}^M \prod_{n=1}^N \text{Gam}(\phi_n^{(k)}|\hat{e}_n, \hat{f}_n) \quad (5.7)$$

Donde  $\hat{e}$  y  $\hat{f}$  corresponden a los parámetros de forma y escala de la distribución gamma,

con valores son 1000 y 0.001 respectivamente, lo que corresponde a una a priori vaga.

El ruido de estado se considera independiente entre sus coordenadas, por lo que la matriz de precisión  $\Upsilon$  tendrá solo elementos en la diagonal.  $\Upsilon$  se define como:

$$P(\Upsilon) = \prod_{k=1}^M P(\Upsilon^{(k)}) = \prod_{k=1}^M \prod_{n=1}^N P(v_n^{(k)}) \quad (5.8)$$

Donde  $v_n^{(k)}$  corresponde al elemento  $n$  de la diagonal de  $\Upsilon^{(k)}$ . Asumiendo distribuciones gamma independientes a priori para las precisiones tenemos entonces:

$$P(\Upsilon) = \prod_{k=1}^M \prod_{n=1}^N \text{Gam}(v_n^{(k)} | \hat{g}_n, \hat{h}_n) \quad (5.9)$$

Donde  $\hat{g}$  y  $\hat{h}$  corresponden a los parámetros de forma y escala de la distribución gamma con valores son 1000 y 0.001 respectivamente, lo que corresponde a una a priori vaga.

Las distribuciones a priori para los parámetros de los modelos de transición, duración y condición inicial son idénticas a las descritas en capítulo 3.

### 5.2.3. Inversión del modelo

La inversión corresponde a estimar la distribución de probabilidad a posteriori de los parámetros y variables ocultas del modelo, dado los datos observados. La inversión se desarrolla de la misma forma que en los capítulos anteriores. La inversión del modelo se lleva a cabo mediante un método de inferencia aproximada llamado bayes variacional (Bishop, 2006; Beal, 2003). Este método consiste en utilizar una función auxiliar  $q(x)$  para aproximar la distribución a posteriori de los parámetros y/o variables ocultas. Se escoge un  $q(x)$  factorizable en el espacio de los parámetros gracias al uso de la aproximación de campos medios (Parisi,

1980; Bishop, 2006). Usando un a priori del tipo conjugado se obtiene una expresión analítica para la actualización de los parámetros y variables ocultas en el tiempo.

La aproximación de campo medio utilizada para aproximar la probabilidad conjunta es:

$$q(B_{1:T}, J_{1:T}, s_{1:T}, \tau_{1:T}, \Gamma, \Upsilon, \Lambda, A, \mu, \rho) = q(B_{1:T}) * q(J_{1:T}) * q(s_{1:T}, \tau_{1:T}) * q(\Phi) * q(\Upsilon) * q(W) * q(\Lambda) * q(A) * q(U) * q(Z) \quad (5.10)$$

Entonces, la estimación de la distribución a posteriori de los parámetros y variables ocultas es la siguiente:

- Densidad de corriente  $J_t$

Dada la forma conjugada de las distribuciones a priori, la distribución a posteriori de la densidad de corriente tiene forma conocida gaussiana:

$$P(q(J(t)|B(1:T))) = N(J(t)|\mu_{J_t}, \Phi_{J_t}^{-1}) \quad (5.11)$$

Para calcular la media  $\mu_J$  y la precisión  $\Phi_J$  se substituye entonces la ecuación 5.2.1 en 2.15, lo que resulta en:

$$\log(q(J_t)) = \sum_{S_t} \sum_{S_{t+1}} \int_W \int_{\Upsilon} \int_{J_{t-1}} \int_{J_{t+1}} \int_{\Phi} q(S_t) * q(S_{t+1}) * \log(q(W) * q(\Upsilon) * q(J_{t-1}) * q(J_{t+1}) * q(\Phi) * P(B_t|S_t, J_t, \Phi) * P(J_t|S_t, W, \Upsilon, J_{t-1}) * P(J_{t+1}|S_{t+1}, W, \Upsilon, J_t)) \quad dW d\Upsilon dJ_{t-1} dJ_{t+1} d\Phi + C \quad (5.12)$$

Se desarrollan las esperanzas y se eliminan aquellas que no afectan porque son independientes:

$$\begin{aligned}
\log(q(J_t)) &= \sum_{S_t} \int_{\Phi} q(S_t) * \log(q(\Phi)) * P(B_t | S_t, J_t, \Phi) + \\
&\quad \sum_{S_t} \int_W \int_{\Upsilon} \int_{J_{t-1}} q(S_t) * \log(q(W)) * \log(\Upsilon) * \log(J_{t-1}) * P(J_t | S_t, W, \Upsilon, J_{t-1}) + \\
&\quad \sum_{S_{t+1}} \int_W \int_{\Upsilon} \int_{J_{t+1}} q(S_{t+1}) * \log(q(W)) * \log(\Upsilon) * \log(J_{t+1}) * P(J_{t+1} | S_{t+1}, W, \Upsilon, J_t) + C
\end{aligned} \tag{5.13}$$

Usando notación reducida de esperanza se tiene:

$$\begin{aligned}
\log(q(J_t)) &= \langle \sum_{k=1}^M \phi(t)^{(k)} * \log(N(B_t | J_t, \Phi^{(k)})) \rangle_{\Phi} + \\
&\quad \langle \sum_{k=1}^M \gamma(t)^{(k)} * \log(N(J_t | W^{(k)} * J_{t-1}, \Upsilon^{(k)})) \rangle_{J_{t-1}, W, \Upsilon} + \\
&\quad \langle \sum_{k=1}^M \gamma(t+1)^{(k)} * \log(N(J_{t+1} | W^{(k)} * J_t, \Upsilon^{(k)})) \rangle_{J_{t+1}, W, \Upsilon} + C \tag{5.14}
\end{aligned}$$

Reconociendo los términos se obtiene:

$$\begin{aligned}
\Phi_{tJ}^{(k)} &= \langle \gamma(t)^{(k)} * G' * \Phi^{(k)} * G + \gamma(t)^{(k)} \Upsilon^{(k)} + \gamma(t+1)^{(k)} W'^{(k)} * \Upsilon^{(k)} * W^{(k)} \rangle \\
\mu_{tJ}^{(k)} &= \langle \gamma(t)^{(k)} \Phi_J^{(k)-1} * G' * \Phi^{(k)} * B(t) + \gamma(t)^{(k)} \Phi_J^{(k)-1} * \Upsilon^{(k)} * W^{(k)} * J(t-1) - \\
&\quad \gamma(t)^{(k)} * \Phi_J^{(k)-1} * W'^{(k)} * \Upsilon^{(k)} * J(t+1) \rangle
\end{aligned}$$

- Matriz de coeficientes matriz W

Dada la forma conjugada de las distribuciones a priori, la distribución a posteriori de la matriz de coeficiente satisface que cada fila se regirá por una distribución normal:

$$\log(q(P(W^{(k)}))) = \log \prod_{i=1}^N N(W_i^{(k)} | \mu_{W_i}^{(k)}, \Gamma_{W_i}^{(k)})$$

Para calcular la media y la precisión de la distribución gaussiana se substituye la ecuación 5.2.1 en 2.15 y se aísla el parámetro  $W$  lo que resulta en:

$$\log(q(W^{(k)})) = \sum_{t=1}^T \delta(s_t, k) * \log(N(J_t | W^{(k)} * J_{t-1}, \Upsilon^{(k)-1})) + \sum_{n=1}^N \log(N(W_n^{(k)} | 0, \text{Diag}(\Lambda_n^{(k)-1})))$$

Aislando e identificando los términos se obtiene:

$$\Gamma_{W_i}^{(k)} = \sum_{t=2}^T \gamma(t)^{(k)} J(t-1) * \Upsilon^{(k)}_i * J(t-1)' + \Lambda_i^{(k)}$$

$$\mu_{W_i}^{(k)} = \Gamma_{W_i}^{(k)-1} * \left( \sum_{t=2}^T J(t-1) * \gamma(t)^{(k)} * \Upsilon^{(k)}_i * J(t)_i \right)$$

- Precisión del ruido de observación  $\Phi$

Dada la forma conjugada de las distribuciones a priori, la distribución a posteriori de cada componente de la precisión del ruido de observación se regirá por una distribución de probabilidad gamma:

$$P(q(\Phi^{(k)})) = \prod_{n=1}^N \text{Gam}(\Phi_n^{(k)} | e_n^{(k)}, f_n^{(k)})$$

Para calcular los parámetros de forma y escala de distribución gamma se substituye la ecuación 5.2.1 en 2.15 y se aísla el parámetro  $\Phi$  lo que resulta en:

$$\log(P(\Phi)) = \sum_{t=1}^T \delta(s_t, k) * \log(P(B(t)|J(t), \Phi^{(k)})) + \sum_{n=1}^N \log(\text{Gam}(\Phi_i^{(k)} | e_{0i}, f_{0i}))$$

con el reconociendo de términos se obtiene:

$$e_i^{(k)} = e_{0i} + \frac{1}{2} * T^{(k)}$$

$$f_i^{(k)} = (f_{0i} + \frac{1}{2} * \sum_{t=1}^T \gamma(t)^{(k)} * (B(t)_i - G_i * J(t))^2)^{-1}$$

Donde  $T_k$  corresponde a  $\sum_{t=1}^T \gamma(t)^{(k)}$

■ Precisión del ruido de estado  $\Upsilon$ :

Dada la forma conjugada de las distribuciones a priori, la distribución a posteriori de cada componente de la precisión del ruido de estado se regirá por una distribución de probabilidad gamma.

Para calcular los parámetros de forma y escala de distribución gamma se substituye la ecuación 5.2.1 en 2.15 y se aísla el parámetro  $\Upsilon$  lo que resulta en:

$$P(q(\Upsilon^{(k)})) = \prod_{i=1}^M \text{Gam}(\Upsilon^{(k)} | g_i^{(k)}, h_i^{(k)})$$

Para calcular los parámetros de forma y escala de distribución gamma se substituye la ecuación 5.2.1 en 2.15 y se aísla el parámetro  $\Upsilon$  lo que resulta en:

$$\log(q(\Upsilon^{(k)})) = \sum_{t=1}^T \delta(s_t, k) * \log(N(J_t | W^{(k)} * J_{t-1}, \Upsilon^{(k)-1})) + \sum_{i=1}^M \log(\text{Gam}(\Upsilon_i^{(k)} | g_{0i}, h_{0i}))$$

Con el reconociendo de términos se obtiene:

$$g_i^{(k)} = g_{0i} + \frac{1}{2} * T_k$$

$$h_i^{(k)} = (h_{0i} + \frac{1}{2} * \sum_{t=1}^T \gamma(t)^{(k)} (J(t)_i - W_i^{(k)} * J(t-1))^2)^{-1}$$

Donde  $T_k$  corresponde a  $\sum_{t=1}^T \gamma(t)^{(k)}$

#### 5.2.4. Procedimiento para estimar el número de estados

El número de BS es un parámetro estructural, por lo que inferir su valor óptimo dados los datos equivale a una tarea de selección de clases de modelos. Del mismo modo que en los dos capítulos anteriores se utiliza una estrategia de selección basada en la energía libre, similar a la de (Olier et al., 2013). Esta estrategia implica ejecutar el algoritmo VB varias veces, cada una con un número de estados diferente y creciente hasta que los valores de energía libre decrezcan. El número óptimo de BS será el que tenga la máxima energía libre en todas las ejecuciones.

#### 5.2.5. Simulaciones

Se realiza una simulación con el objetivo verificar el desempeño de HSMM-MAR-MAP usando datos sintéticos generados de un sistema de dos fuentes y un solo retardo. Los datos generados corresponden a transiciones de 3 estados. Se considera una matriz de leadfield G para simular señales de EEG de 2 electrodos a partir de la actividad de corriente de las 2 fuentes.

#### 5.2.6. Evaluación del modelo

La evaluación del modelo se efectúa sobre la base de la capacidad de recuperar la secuencia de estado, los coeficientes MAR de la conectividad de las fuentes, la corriente de las fuentes y la matriz de transición de los estados.

### 5.3. Resultados

En esta sección se muestran los resultados de la evaluación del modelo HSMM-MAR-MAP con datos sintéticos generados a partir de una red de 2 nodos, un retardo y tres estados. Lo primero es verificar si el modelo es capaz de recuperar la secuencia de estados, lo cual se aprecia en la figura 5.2. Se aprecia que al comienzo de la secuencia existen errores en la asignación de estados, pero estos errores decrecen después de los 200 mseg, logrando un desempeño de un 85 % de aciertos.

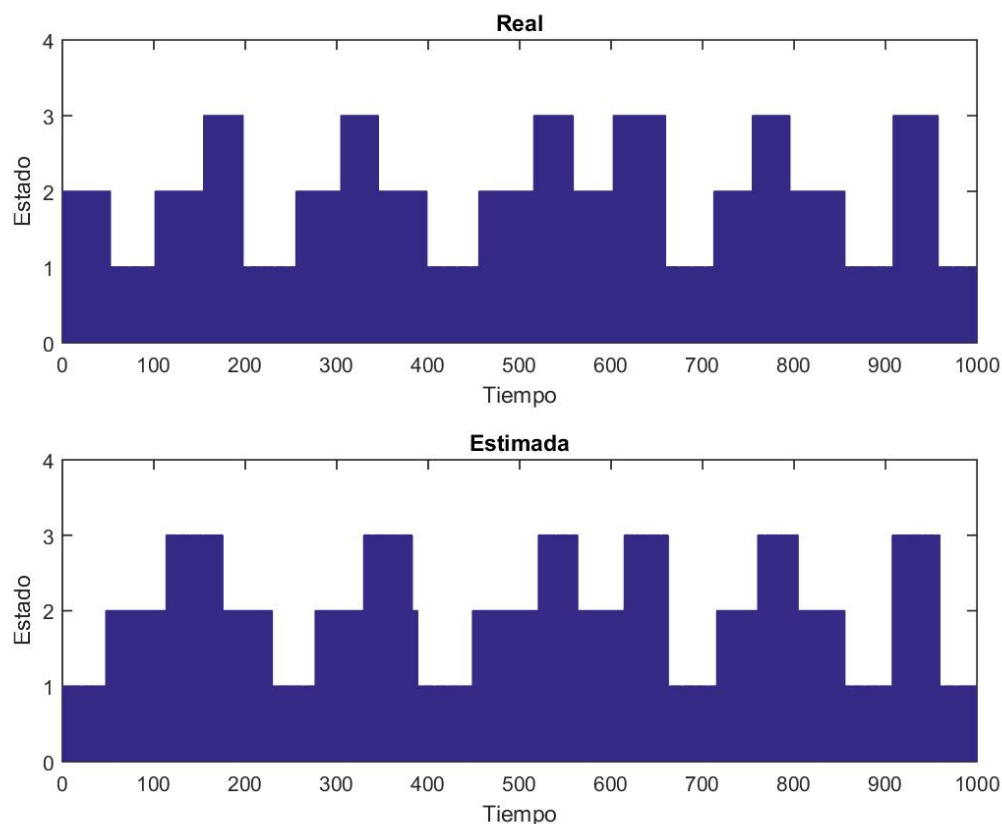


Figura 5.2: Recuperación de secuencia de estados cerebrales: diagrama de barra que indica la secuencia de estado.

Posteriormente, se verifica que la resolución del problema inverso sea correcta, para esto se compara la actividad de las fuentes estimada con la del modelo generador. Ambas corrientes en ambas fuentes se aprecian en la figura 5.3.

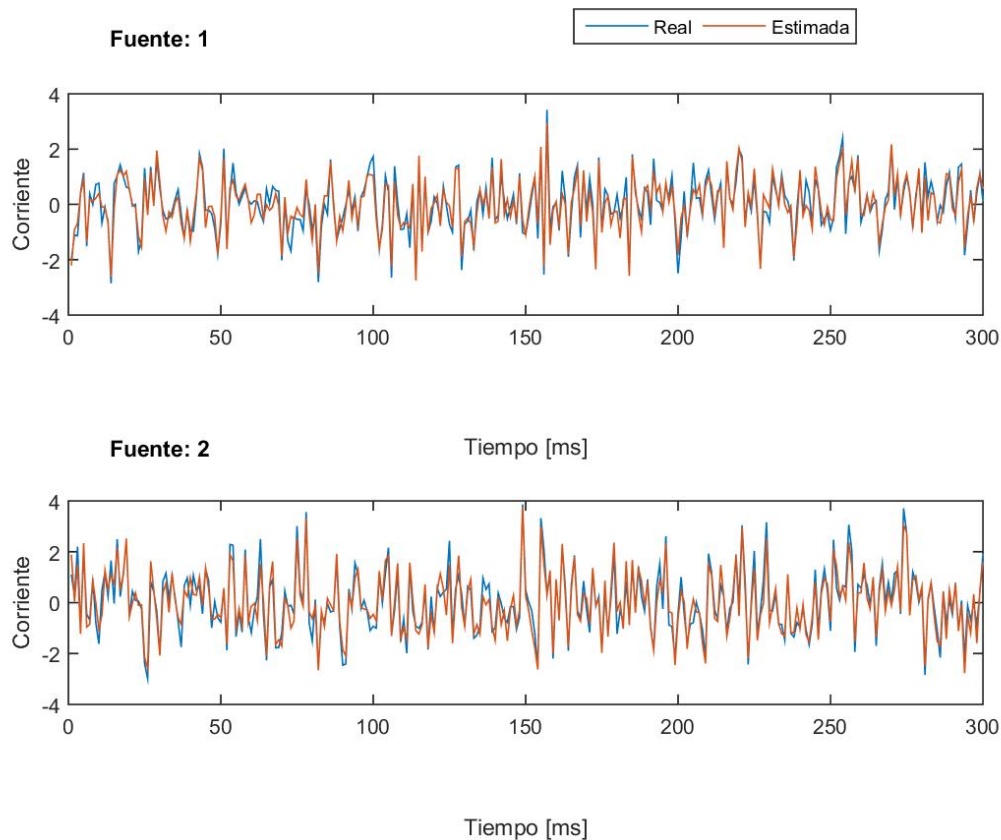


Figura 5.3: Recuperación de corriente de fuentes. Se aprecia cómo la corriente estimada presenta un buen ajuste a la corriente original en ambas fuentes.

Se evalúa la recuperación de la conectividad cerebral, para lo cual comparamos los coeficientes del modelo MAR estimado con el modelo con cual se genera. Esta comparación se aprecia en la figura 5.4. En esta figura se aprecia que se recuperan correctamente la conectividad y las diferencias entre valores son mínimas.

Por último, se verifica que la matriz de transición estimada sea concordante con aquella con la que se generan los datos. Esta validación se aprecia en la figura 5.5

## 5.4. Discusión

Se desarrolla HSMM-MAR-MAP que permite caracterizar la conectividad cerebral efectiva dinámica usando directamente la señal de M/EEG en un solo paso. Se constata el buen

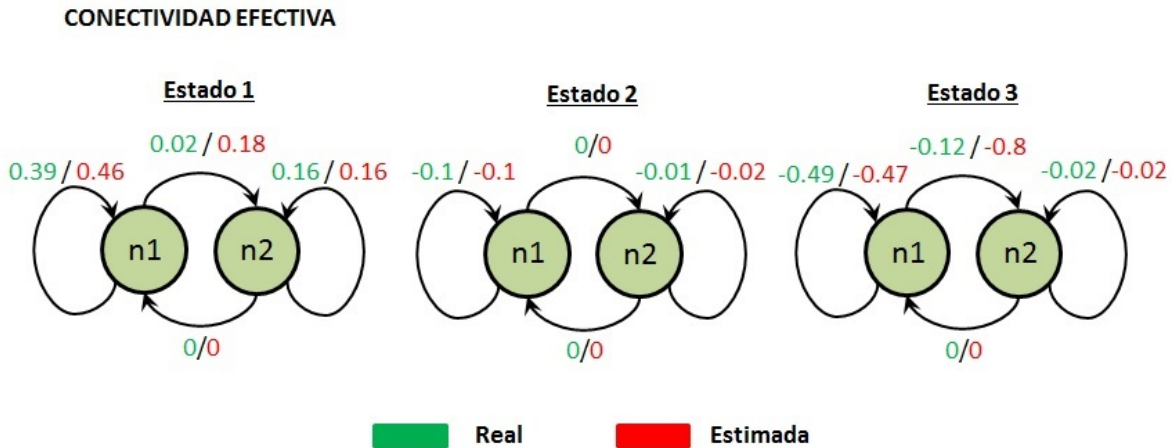


Figura 5.4: Recuperación de conectividad de red cerebral. Se muestran las tres redes cerebrales de cada estado. Las flechas indican la conectividad (en retardo igual a 1) y el valor corresponde al coeficiente auto-regresivo.

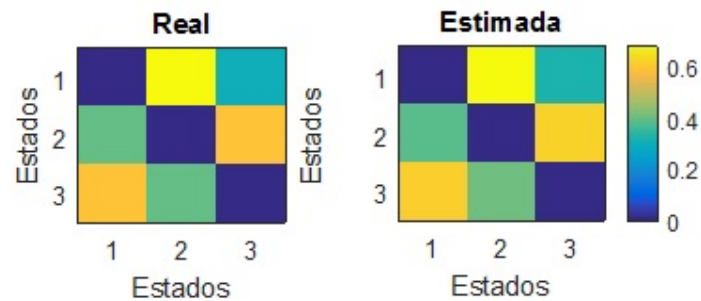


Figura 5.5: Recuperación de matriz de transición de estados. Se muestra en colores la probabilidad de transitar desde un estado a otro.

desempeño de HSMM-MAR-MAP usando datos sintéticos generados a partir de dos fuentes y tres estados. Se verifica cómo el modelo es capaz de detectar las transiciones de estados y estimar correctamente la secuencia de estado, logrando un 85 % de aciertos. Además, la resolución del problema inverso es correcta puesto que la corriente estimada que corresponde es muy cercana a la real (figura 5.3). Por último, también se logra una correcta recuperación de los parámetros de la conectividad cerebral y la matriz de transición.

HSMM-MAR-MAP estima la redes cerebrales en un solo paso, es decir, sin resolver el problema inverso en forma previa. Resolver en dos pasos separados, implica que los errores cometidos en el primer paso se propagan al segundo paso sin oportunidad de re-estimación

para corregir el error de manera iterativa, como sí ocurre en el caso de un paso único. Esta característica debería entregar mayor robustez y confiabilidad al modelo. Además, resolver en un paso implica que la actividad de las áreas cerebrales se registrará por la conformación de las redes cerebrales, lo que reduce entonces los grados de libertad y contribuye a la regularización del problema inverso.

Un modelo similar al desarrollado en este capítulo consiste en el trabajo de Olier (Olier et al., 2013), donde se presenta un modelo generativo de la señal de EEG a partir de la conectividad cerebral cambiante en el tiempo. En (Olier et al., 2013) se considera que la red causal es estacionaria a pedazos de igual forma como son los estados cerebrales. Sin embargo, en (Olier et al., 2013) no se caracteriza la dependencia estadística entre los estados, por lo cual este modelo generativo no captura la dinámica de las transiciones de estado. El no disponer de esta característica implica que el modelo generativo de Olier no pudiera capturar características relevantes de la señal, ocasionando que señales con un alto contenido de ruido pudieran ser mal clasificadas.

Creemos que el desarrollo matemático expuesto y los resultados son uno de los primeros intentos por resolver el problema inverso dentro de una lógica de un sistema híbrido, por lo que es un aporte al estado del arte.

Dentro de las posibles mejoras de HSMM-MAR-MAP se encuentran: (i) validar el modelo con una simulación más realista similar al capítulo anterior, (ii) cuantificar las ventajas asociadas al uso de un solo paso asociados a la no propagación de errores entre los pasos y regularización del problema (iii) estimar las áreas de forma variable para independizarse del factor de la elección del atlas; (iv) incorporar la funcionalidad de la restricción estructural.

## DISCUSIÓN GENERAL

Este capítulo presenta una discusión general que integra los resultados de los capítulos de desarrollo de esta tesis en el contexto de la literatura sobre dinámica cerebral, asignación de estados cerebrales y su uso en neurociencia. Se comienza con un resumen de los capítulos del desarrollo de la tesis y sus resultados. A continuación, se discute sobre el aporte de la tesis en el campo de la neurociencia y en el contexto de métodos aplicado a neurociencia. Por último, se discute sobre las limitaciones del trabajo y se propone el trabajo futuro.

El aumento de la esperanza de vida es uno de los grandes logros de la humanidad. No obstante, pareciera que este logro se ve opacado con el fuerte incremento del número de personas de tercera edad que adolecen de enfermedades mentales como alzheimer o demencia senil. Por esta razón, es muy relevante para la humanidad elaborar nuevos tratamientos para estas enfermedades, para lo cual necesariamente se requiere incrementar el conocimiento sobre el funcionamiento del cerebro. La forma habitual de creación de conocimiento en esta área ha estado basado en la conformación de teorías descriptivas que buscan caracterizar o describir alguna función o parte del cerebro, proceso que finaliza normalmente en una representación simplificada del objeto de estudio, lo que se llama modelo descriptivo; sin embargo, este enfoque descriptivo ha sido insuficiente considerando que las funciones del cerebro emergen de la interacción de miles de millones de neuronas, y la visibilidad y accesibilidad en detalle a este mecanismo es muy limitada. Una forma de enfrentar esta limitación es ir más allá de una descripción y llevar a cabo un proceso de emulación del mecanismo basándose en el

conocimiento descriptivo de unidades básicas como puede ser una neurona o área cerebral, es decir, se construyen modelos generativos que reproducen la interacción de las unidades básicas y generan la actividad cerebral. Entender el funcionamiento del cerebro a partir del desarrollo de modelos que simulen su funcionamiento y dinámica es uno de los grandes esfuerzos en la actualidad (Markram, 2006; Robinson et al., 2005; Stimberg et al., 2019; Woodman et al., 2014).

Las funciones del cerebro emergen a partir de la interacción dinámica de múltiples áreas cerebrales, formando lo que se conoce como redes cerebrales dinámicas. Los continuos cambios entre estas diversas redes cerebrales dan lugar a diferentes regímenes de dinámica cerebral. Por lo tanto, el cerebro puede concebirse como un sistema no estacionario multi-estable no lineal donde la actividad cerebral circula por múltiples regímenes de dinámica cerebral (Lord et al., 2019; Tononi y Edelman, 1998). Como no se conoce a priori cuándo inicia o termina un régimen, se dificulta modelar las redes cerebrales que generan los diferentes regímenes de dinámica cerebral. En esta tesis se propone un modelo generativo de la dinámica cerebral usando el enfoque en el que el paso de un régimen a otro régimen de dinámica cerebral puede ser aproximado mediante una transición rápida de estados, donde cada estado se caracteriza por una red cerebral que da origen a un régimen de dinámica específico. En otras palabras, se modela la dinámica cerebral y su no estacionaridad mediante la concepción de un sistema híbrido (transición de estados discretos y generación de una señal continua en cada estado).

Un caso muy sencillo de sistema híbrido son los modelos ocultos de Markov (HMM), estos son muy utilizados en el estado del arte para estimar la secuencia de estados discretos a partir de los datos observados (Vidaurre et al., 2018; Vidaurre et al., 2016; Woolrich et al., 2013). No obstante, si se concibe a HMM como un modelo generativo, éste presenta una gran limitación puesto que la permanencia en un estado cerebral se efectúa mediante auto-transiciones, por lo que la duración de los estados se registrará por una distribución geométrica (consecuencia de la hipótesis markoviana). Esta limitación clave del HMM motiva esta tesis en la cual se propone un modelo generativo basado en HSMM, el cual es una generalización de HMM

donde se caracteriza la duración de los estados de forma explícita y mejora la capacidad de caracterización de la duración de los estados y por ende de la dinámica cerebral.

En el capítulo 3 se muestra que el desempeño de HSMM es superior a HMM tanto como modelo generativo como para el uso como clasificador de estados. Para esta comprobación se utiliza como señal observada la envolvente de la señal de EEG y un modelo de emisión basado en una gaussiana multivariable para caracterizar la amplitud de la señal observada. Se utiliza la envolvente de la señal, puesto que esta permite detectar las transiciones entre diferentes dinámicas de oscilación originadas por las transiciones de estados. Considerando que HMM se basa en la hipótesis markoviana, solo es capaz de generar dinámicas donde la duración de los estados cerebrales se rige por una distribución geométrica; en cambio, HSMM es capaz de generar diferentes dinámicas en las cuales la duración de los estados cerebrales es flexible; por ejemplo, se generan dinámicas con duración no markoviana basadas en la distribución probabilística normal y lognormal. Existen múltiples evidencias en las cuales se ha verificado que la duración de los estados cerebrales no son markovianos (von Wegner et al., 2017). Para el caso de usar HMM como un clasificación de estados cerebrales, se aprecia que en presencia de ruido adicional, HSMM presenta un mejor desempeño (ver discusión en capítulo 3). Esto se debe a que al existir ruido adicional baja la confiabilidad del modelo de emisión y entonces la caracterización de la duración de los estados cobra mayor relevancia.

Como se mencionó anteriormente, la utilización de la envolvente de la señal de EEG para caracterizar los estados cerebrales tiene como objetivo capturar cambios en la dinámica oscilatoria. No obstante, esta característica pudiera ser ambigua puesto que dos tipos de dinámica oscilatoria podrían tener una envolvente similar. Por esta razón, en el capítulo 4 se desarrolla el modelo HSMM-MAR-AC que caracteriza el estado cerebral basado en modelar la conectividad efectiva de la red cerebral. La modelación de la conectividad efectiva se efectúa utilizando un modelo autoregresivo multivariable (MAR), el cual es muy utilizado en neurociencia para estos fines (Baccalá y Sameshima, 2001; W. Penny y Roberts, 2002; Harrison et al., 2003). En MAR la fuerza de las conexiones y los retardos en que ocurre corresponden a un coeficiente o parámetro a estimar. Puesto que el modelo generativo HSMM-

MAR-AC propuesto se utiliza en aplicaciones de cerebro completo, se requiere estimar una gran cantidad de coeficientes, haciendo muy difícil abordar este problema. Esta dificultad se enfrenta complementando la información de la señal observada con información de la conectividad anatómica del conectoma humano, con el fin de restringir los parámetros a estimar. Usando esta información se define un porcentaje de restricción estructural que limita las posibles conexiones a utilizar en las redes cerebrales.

Para verificar el buen desempeño del modelo HSMM-MAR-AC se utilizan datos sintéticos generados en una simulación del cerebro completo en un experimento en condición de reposo, donde la generación se basa en las redes de reposo (Corbetta y Shulman, 2002; M. D. Fox et al., 2005; Greicius et al., 2003). Estas redes utilizan las conexiones definidas usando una restricción estructural de 28% y se dispusieron diferentes duraciones de la medición experimento (4,6,8 y 10 min). Las pruebas realizadas consisten en entrenar el modelo usando diferentes niveles de restricción estructural y tiempos de medición. Se verifica que el modelo HSMM-MAR-AC presenta un muy buen desempeño para recuperar los parámetros del modelo generador, como son la conectividad de las redes de reposo, distribución de probabilidad de la duración de los estados, probabilidad de transición entre otros. Además, se constata que el uso de la restricción estructural es de vital importancia, puesto que permite estimar correctamente el número de estados con una menor cantidad de datos, dado que el número de parámetros a estimar disminuye drásticamente. La disminución de datos requeridos se va degradando a medida que se utiliza una mayor RE. Esto se aprecia en la figura 4.11 puesto que logran estimar el número de estados con 6 minutos de medición usando una RE de 40% en comparación con el uso de 100% de RE que con 10 minutos de medición no logra estimar el número de estados en ninguna de las veces. Este aspecto es de mucha importancia puesto que permite estimar la conectividad de las redes cerebrales con una medición de solo 6 minutos lo que pudiera disponerse incluso con los datos de una sola persona.

Si se revisa el estado del arte, herramientas similares a esta (Vidaurre et al., 2016 Woolrich et al., 2013) la estimación de las redes cerebrales se lleva a cabo con una gran cantidad de datos obtenidos de la concatenación de los datos de todas las personas (análisis global); sin embargo, puede darse el caso de que existan características de conectividad distintivas (neuromarcadores)

que por falta de datos se agrupan o diluyen en las otras redes cerebrales (ver discusión capítulo 4). Por lo tanto, el hecho de que se requieran pocos datos para caracterizar las redes cerebrales toma importancia para la búsqueda de neuromarcadores. Otro aspecto relevante de HSMM-MAR-AC es que las variaciones en el RE utilizado no impacta mayormente en el desempeño del modelo, haciendo al modelo robusto frente cambios en este parámetro. Por lo tanto, basta con escoger un valor alto de RE que asegure que no se descarten conexiones relevantes para la identificación de las redes cerebrales, lo cual no afecta en su mayoría el desempeño del modelo.

HSMM-MAR-AC caracteriza las redes cerebrales sobre la base de la señal observada que corresponde a la actividad cerebral a nivel de fuentes, es decir, si se dispone de la señal de EEG se requerirá resolver el problema inverso en forma previa (dos pasos). Por último, se desarrolla el modelo HSMM-MAR-MAP que estima las redes cerebrales en un solo paso, es decir, sin resolver el problema inverso en forma previa. Resolver en dos pasos separados implica que los errores cometidos en el primer paso se propagan al segundo paso sin oportunidad de re-estimación para corregir el error de manera iterativa, como sí ocurre en el caso de un paso único. Esta característica debería entregar mayor robustez y confiabilidad al modelo. Además, resolver en un paso implica que la actividad de las áreas cerebrales se registrará por la conformación de las redes cerebrales, lo que reduce entonces los grados de libertad y contribuye a la regularización del problema inverso.

Un aspecto muy relevante de utilizar un modelo HSMM para caracterizar la secuencia de estados cerebral es que permite imponer distribuciones de probabilidad a priori asociadas a la duración de los estados, las cuales pueden modular las propiedades temporales del proceso de los estados cerebrales, que en última instancia impondrán restricciones sobre el tipo de dinámica que el modelo puede explicar. En otras palabras, la elección de la duración del PDF se puede utilizar para representar las creencias sobre los mecanismos dinámicos no lineales específicos (inestabilidades) que generan los datos, como la multiestabilidad, la metaestabilidad o la criticidad (Cocchi et al., 2017). Por lo tanto, puede usarse el PDF explícito de duración de BS en HSMM para expresar hipótesis alternativas de dependencia temporal y ley de escala de la secuencia de BS y seleccionar la mejor distribución considerando los datos de EEG de una

manera basada en principios a través de la selección del modelo bayesiano.

Este enfoque puede ayudar a tender un puente entre las características de datos de BS observadas y los mecanismos neuronales subyacentes asociados, lo que permitiría interrogar los datos sobre dichos mecanismos. Para ilustrar el enfoque, en el capítulo 3 se utilizaron datos de EEG en estado de reposo reales para seleccionar entre un PDF de duración de BS de cola pesada (log-normal) y de cola ligera (normal) para la asignación de BS utilizando HSMM. La comparación de modelos demostró evidencia a favor del PDF log-normal. Un análisis más detallado reveló que dos de los estados (BS1, BS2 y BS4) mostraban signos de dinámica de ley de escala, mientras que los otros dos (BS3 y BS5) mostraban un pico más agudo y más consistente con una escala de tiempo característica (Figura 3.10). Esto sugiere que una mezcla de distribuciones de cola pesada y de cola ligera podría ser un modelo de duración que valga la pena explorar en el futuro.

Otro punto relevante de discusión consiste en la definición del estado cerebral. En estricto rigor en esta tesis un estado cerebral se entiende como una condición donde el proceso subyacente que genera la señal observada (o una característica de esta) puede ser caracterizado por un modelo con parámetros estacionarios (modelo de emisión). Al momento que este modelo deja de caracterizar correctamente la señal observada, se transitará a otro modelo con la misma estructura, pero con otros parámetros, es decir, estos cambios de modelos corresponden a las transiciones de estados cerebral. Por lo tanto, pueden existir múltiples definiciones de estado cerebral dependiendo de los modelos a utilizar. Estos modelos se seleccionan sobre la base de la fenomenología que se quiere describir. Esto implica que la secuencia de estados cerebrales es dependiente de la selección del modelo de emisión; por ejemplo, en el capítulo 3 el modelo de emisión corresponde a una gaussiana multivariable porque se quiere capturar la amplitud de la envolvente de la señal puesto que no indica la naturaleza oscilatoria de la señal. En este caso diferentes naturalezas oscilatorias implicarían diferentes estados.

En cambio en los capítulos 4 y 5 el modelo de emisión de HSMM caracteriza la conectividad efectiva de las redes cerebrales a través de MAR, por lo que aplicar ambos modelos a una misma señal entregaría resultados diferentes. Por esta razón, es de suma importancia

la selección del modelo de emisión considerando el aspecto subyacente que se quiera caracterizar. Aunque a priori, este hecho parezca que introduce ambigüedad al modelo, también incorpora flexibilidad y permite que se puedan generar otros modelos de emisión acoplados sobre HSMM; por ejemplo, aunque MAR utilizado en capítulo 4 y 5 es capaz de modelar la conectividad cerebral efectiva, este modelo aún es muy sencillo para describir el complejo fenómeno de la conectividad cerebral, puesto que MAR no considera la participación de los neurotransmisores, ni tampoco hace uso de diferentes tipos de conectividades. Existe una gran cantidad de conocimiento de índole biofísico que podría volcarse en el modelo. Incorporar esta complejidad adicional al modelo permitiría mejorar la capacidad del modelo generativo y diseñar tratamientos basados en este nuevo conocimiento, por ejemplo, modificando el balance de neurotransmisores.

Otra mejora al modelo desarrollado consiste en seleccionar de forma flexible las áreas que participan en la conectividad cerebral. Actualmente, se utilizan sobre la base de un atlas de áreas cerebrales y por lo tanto la selección de esta variable influirá en los resultados del modelo. Otro aspecto relevante de mejora es considerar la posible incertidumbre en la determinación del retraso en la conectividad entre dos áreas. En datos reales es posible que el retraso de las conexiones sea variable entre diferentes personas debido a enfermedades (Berman et al., 2019), envejecimiento o el desarrollo natural de las conexiones cerebrales, resultantes de sus experiencias. Una posible mejora es modificar el modelo para utilizar más de un retraso a priori entre las áreas y que mediante la información de la señal observada se asigne el valor definitivo del retraso.

Este modelo generativo corresponde a un modelo jerárquico bayesiano, que permite estimar sus parámetros mediante la señal observada de forma rápida y sencilla gracias al uso de bayes variacional (VB) (Beal, 2003; Bishop, 2006). VB es un método de inferencia aproximada que minimiza una métrica llamada energía libre (ver sección implementación del capítulo 3). No obstante, cuando se dispone de una gran cantidad de datos, VB con HSMM pudiera demorarse en exceso por lo que una mejora sería utilizar bayes variacional estocástico (Blei et al., 2017), el cual obtiene las métricas estadísticas necesarias para su cómputo utilizando muestras de la señal y no con la señal completa.

HSMM-MAR-AC permitiría capturar propiedades fundamentales del funcionamiento del cerebro, las cuales se verían alteradas en los trastornos cerebrales y, por ende, se verían afectados también los parámetros del modelo. Por lo tanto, características generadas a partir de los parámetros pueden ser utilizadas para la detección del trastorno cerebral. Más aún esta característica pudiera convertirse en un marcador de la progresión del trastorno y permitir la detección de forma anticipada a la aparición de los síntomas.

El trabajo presentado en esta tesis ha demostrado la utilidad y eficacia de los modelos generativos, específicamente los Modelos Ocultos Semi-Markov (HSMM), para entender y caracterizar la dinámica cerebral. Estos modelos, en comparación con los Modelos Ocultos de Markov (HMM), proporcionan una mejor caracterización de la duración de los estados cerebrales y, por ende, de la dinámica cerebral.

Es importante destacar que la capacidad de caracterizar la duración de los estados no solo facilita la convergencia del modelo, sino que también permite definir a priori de la duración de los estados que se traducen en restricciones sobre el tipo de dinámica que el modelo puede explicar. En otras palabras, la elección de la duración del PDF se puede utilizar para representar nuestras creencias sobre los mecanismos dinámicos no lineales específicos (inestabilidades) que generan los datos. Este enfoque puede ayudar a tender un puente entre las características de datos de BS observadas y los mecanismos neuronales subyacentes asociados, lo que permitiría interrogar los datos sobre dichos mecanismos. Esta capacidad de interrogación y entendimiento más profundo de la dinámica cerebral es uno de los grandes logros de este trabajo y abre nuevas posibilidades para la investigación y el tratamiento de trastornos cerebrales.

El modelo HSMM-MAR-AC, que utiliza un modelo autoregresivo multivariable (MAR) y la información del conectoma humano, ha demostrado ser eficaz en la estimación de las redes cerebrales de forma práctica, es decir, con una cantidad limitada de datos. Este aspecto es de gran importancia para la búsqueda de neuromarcadores.

Aunque existen áreas de mejora para estos modelos, como modificar el modelo de emi-

sión para tenga una mayor interpretación biofísica, los resultados obtenidos hasta ahora son prometedores.

Finalmente, los modelos generativos propuestos en esta tesis podrían ser útiles para la detección de trastornos cerebrales. Las características generadas a partir de los parámetros del modelo pueden ser utilizadas para la detección del trastorno cerebral, y podrían convertirse en un marcador de la progresión del trastorno, permitiendo la detección de forma anticipada a la aparición de los síntomas.

# BIBLIOGRAFIA

- Abou Elseoud, A., Starck, T., Remes, J., Nikkinen, J., Tervonen, O., & Kiviniemi, V. (2009). The effect of model order selection in group PICA. *Human brain mapping, 31*, 1207-1216. <https://doi.org/10.1002/hbm.20929>
- Acar, E., & Yener, B. (2009). Unsupervised Multiway Data Analysis: A Literature Survey. *Knowledge and Data Engineering, IEEE Transactions on, 21*, 6-20. <https://doi.org/10.1109/TKDE.2008.112>
- Adali, T., Anderson, M., & Fu, G.-S. (2014). Diversity in Independent Component and Vector Analyses: Identifiability, algorithms, and applications in medical imaging. *Signal Processing Magazine, IEEE, 31*, 18-33. <https://doi.org/10.1109/MSP.2014.2300511>
- Albert, N. B., Robertson, E. M., & Miall, R. C. (2009). The Resting Human Brain and Motor Learning. *Current Biology, 19*(12), 1023-1027. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.04.028>
- Allen, E. A., Damaraju, E., Plis, S. M., Erhardt, E. B., Eichele, T., & Calhoun, V. D. (2014). Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cerebral Cortex, 24*(3), 663-676. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs352>
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2007). Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron, 56*(5), 924-935. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.038>
- Arieli, A., Sterkin, A., Grinvald, A., & Aertsen, A. (1996). Dynamics of Ongoing Activity: Explanation of the Large Variability in Evoked Cortical Responses. *Science, 273*, 1868-1871. <https://doi.org/10.1126/science.273.5283.1868>

- Arthurs, O., & Boniface, S. (2002). How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal?. *Trends in neurosciences*, 25, 27-31. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)01995-0](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01995-0)
- Artieda, J., Alegre, M., & Valencia, M. (2006). Electric Fields of the Brain The Neurophysics of EEG. *Clinical Neurophysiology*, 117, 2109-2110. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.06.001>
- Astolfi, L., Cincotti, F., Mattia, D., Salinari, S., Babiloni, C., Basilisco, A., Rossini, P. M., Ding, L., Ni, Y., He, B., Marciani, M. G., & Babiloni, F. (2004). Estimation of the effective and functional human cortical connectivity with structural equation modeling and directed transfer function applied to high-resolution EEG. *Magnetic Resonance Imaging*, 22(10), 1457-1470. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2004.10.006>
- Avena-Koenigsberger, A., Misic, B., & Sporns, O. (2018). Communication dynamics in complex brain networks. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(1), 17-33. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.149>
- Awan, F. G., Saleem, O., & Kiran, A. (2019). Recent trends and advances in solving the inverse problem for EEG source localization. *Inverse Problems in Science and Engineering*, 27(11), 1521-1536. <https://doi.org/10.1080/17415977.2018.1490279>
- Baccalá, L. A., & Sameshima, K. (2001). Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. *Biological Cybernetics*, 84(6), 463-474. <https://doi.org/10.1007/PL00007990>
- Baillet, S., Mosher, J. C., & Leahy, R. M. (2001). Electromagnetic brain mapping. *IEEE Signal Processing Magazine*, 18(6), 14-30. <https://doi.org/10.1109/79.962275>
- Baker, A. P., Brookes, M. J., Rezek, I. A., Smith, S. M., Behrens, T., Smith, P. J., & Woolrich, M. (2014). Fast transient networks in spontaneous human brain activity. *eLife*, 2014(3), 1-18. <https://doi.org/10.7554/eLife.01867>
- Bandettini, P. A., & Cox, R. W. (2000). Event-related fMRI contrast when using constant interstimulus interval: Theory and experiment. *Magnetic Resonance in Medicine*, 43(4), 540-548. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2594\(200004\)43:4<540::AID-MRM8>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2594(200004)43:4<540::AID-MRM8>3.0.CO;2-R)

- Beal, M. J. (2003). VARIATIONAL ALGORITHMS FOR by. *Philosophy*, (May), 1-281.
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., & Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 360(1457), 1001-1013. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1634>
- Belliveau, J. W., Kennedy, D. N., McKinstry, R. C., Buchbinder, B. R., Weisskoff, R. M., Cohen, M. S., Vevea, J. M., Brady, T. J., & Rosen, B. R. (1991). Functional Mapping of the Human Visual Cortex by Magnetic Resonance Imaging. *Science*, 254(5032), 716-719. <https://doi.org/10.1126/science.1948051>
- Berman, S., Filo, S., & Mezer, A. A. (2019). Modeling conduction delays in the corpus callosum using MRI-measured g-ratio. *NeuroImage*, 195, 128-139. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.03.025>
- Bishop, C. M. (2006). *Pattern Recognition and Machine Learning (Information Science and Statistics)*. Springer-Verlag.
- Biswal, B., Mennes, M., Zuo, X.-N., Gohel, S., Kelly, C., Smith, S., Beckmann, C., Adelstein, J., Buckner, R., Colcombe, S., Dogonowski, A.-M., Ernst, M., Fair, D., Hampson, M., Hoptman, M., Hyde, J., Kiviniemi, V., Kötter, R., Li, S.-J., & Milham, M. (2010). Toward discovery science of human brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 4734-4739. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911855107>
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic resonance in medicine*, 34(4), 537-41. <https://doi.org/doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
- Blei, D. M., Kucukelbir, A., & McAuliffe, J. D. (2017). Variational Inference: A Review for Statisticians. *Journal of the American Statistical Association*, 112, 859-877. <https://doi.org/10.1080/01621459.2017.1285773>
- Blinowska, K. J. (2011). Review of the methods of determination of directed connectivity from multichannel data. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 49(5), 521-529. <https://doi.org/10.1007/s11517-011-0739-x>

- Borst, J. P., & Anderson, J. R. (2013). Discovering Processing Stages by combining EEG with Hidden Markov Models. *Proceedings of the 35th Annual Conference of the Cognitive Science Society*, 221-226.
- Borst, J. P., & Anderson, J. R. (2015). The discovery of processing stages: Analyzing EEG data with hidden semi-Markov models. *NeuroImage*, *108*, 60-73. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.029>
- Braun, U., Schäfer, A., Walter, H., Erk, S., Romanczuk-Seiferth, N., Haddad, L., Schweiger, J. I., Grimm, O., Heinz, A., Tost, H., Meyer-Lindenberg, A., & Bassett, D. S. (2015). Dynamic reconfiguration of frontal brain networks during executive cognition in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(37), 11678-11683. <https://doi.org/10.1073/pnas.1422487112>
- Breakspear, M. (2017). Dynamic models of large-scale brain activity. *Nature Neuroscience*, *20*(3), 340-352. <https://doi.org/10.1038/nn.4497>
- Bressler, S. L. (1995). Large-scale cortical networks and cognition. *Brain Research Reviews*, *20*(3), 288-304. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(94\)00016-I](https://doi.org/10.1016/0165-0173(94)00016-I)
- Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(6), 277-290. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.04.004>
- Bretaña, A., Ñañez, B., Contreras-Bretaña, M., & Giardina, S. (2002). Multiple infection in bovines from the tropics: Observation of blood parasites by scanning and transmission electron microscope. *Parassitologia*, *44*(3-4), 173-178. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00234>
- Briels, C. T., Stam, C. J., Scheltens, P., Bruins, S., Lues, I., & Gouw, A. A. (2020). In pursuit of a sensitive EEG functional connectivity outcome measure for clinical trials in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, *131*(1), 88-95. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.09.014>
- Britannica, E. (2022). Coma [[Online; Accessed 1 August 2022]].
- Brookes, M. J., Woolrich, M., Luckhoo, H., Price, D., Hale, J. R., Stephenson, M. C., Barnes, G. R., Smith, S. M., & Morris, P. G. (2011). Investigating the electrophysiological basis

- of resting state networks using magnetoencephalography. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(40), 16783-16788. <https://doi.org/10.1073/pnas.1112685108>
- Buckner, R. L., Krienen, F. M., & Yeo, B. T. (2013). Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI. *Nat Neurosci*, 16(7), 832-837. <https://doi.org/10.1038/nn.3423>
- 1546-1726 Buckner, Randy L Krienen, Fenna M Yeo, B T Thomas Journal Article Review United States Nat Neurosci. 2013 Jul;16(7):832-7. doi: 10.1038/nn.3423. Epub 2013 Jun 25.
- Buckner, R., & Dinicola, L. (2019). The brain's default network: Updated anatomy, physiology and evolving insights. *Nature Reviews Neuroscience*, 20. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0212-7>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1-38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Sanders, A. L., Raichle, M. E., & Morris, J. C. (2001). Functional brain imaging of young, nondemented, and demented older adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(SUPPL. 2), 24-34. <https://doi.org/10.1162/089892900564046>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3), 186-198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Bunke, H., & Caelli, T. (2001). *Hidden Markov Models: Applications in Computer Vision*. World Scientific Publishing Co., Inc.
- Butterfield, A., & Szymanski, J. (2018). *A Dictionary of Electronics and Electrical Engineering*. Oxford University Press. <https://books.google.cl/books?id=WLiMtAEACAAJ>
- Buzsáki, G., & Mizuseki, K. (2014). The log-dynamic brain: how skewed distributions affect network operations. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(4), 264-278. <https://doi.org/10.1038/nrn3687>
- Cabral, J., Kringelbach, M. L., & Deco, G. (2017). Functional connectivity dynamically evolves on multiple time-scales over a static structural connectome: Models and me-

- chanisms [1095-9572 Cabral, Joana Kringelbach, Morten L Deco, Gustavo Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review United States Neuroimage. 2017 Oct 15;160:84-96. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.03.045. Epub 2017 Mar 23.]. *Neuroimage*, 160, 84-96. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.045>
- Cabral, J., Luckhoo, H., Woolrich, M., Joensson, M., Mohseni, H., Baker, A., Kringelbach, M. L., & Deco, G. (2014). Exploring mechanisms of spontaneous functional connectivity in MEG: How delayed network interactions lead to structured amplitude envelopes of band-pass filtered oscillations. *NeuroImage*, 90, 423-435. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.047>
- Cabral, J. R. B. (2012). *Brain activity during rest : A signature of the underlying network dynamics* (PHD Thesis). Universitat Pompeu Fabra. <https://www.tdx.cat/handle/10803/85414>
- Calhoun, V., & Adali, T. (2016). Time-Varying Brain Connectivity in fMRI Data: Whole-brain data-driven approaches for capturing and characterizing dynamic states. *IEEE Signal Processing Magazine*, 33, 52-66. <https://doi.org/10.1109/MSP.2015.2478915>
- Calhoun, V. D., Kiehl, K. A., & Pearlson, G. D. (2008). Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Human Brain Mapping*, 29(7), 828-838. <https://doi.org/10.1002/hbm.20581>
- Cetingul, H. E., Wright, M. J., Thompson, P. M., & Vidal, R. (2014). Segmentation of High Angular Resolution Diffusion MRI Using Sparse Riemannian Manifold Clustering. 33(2), 301-317. <https://doi.org/10.1109/tmi.2013.2284360>
- Chang, C., & Glover, G. H. (2010). Time–frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI. *NeuroImage*, 50(1), 81-98. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.011>
- Chiang, S., Cassese, A., Guindani, M., Vannucci, M., Yeh, H. J., Haneef, Z., & Stern, J. M. (2016). Time-dependence of graph theory metrics in functional connectivity analysis. *NeuroImage*, 125, 601-615. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.070>

- Cocchi, L., Gollo, L., Zalesky, A., & Breakspear, M. (2017). Criticality in the brain: A synthesis of neurobiology, models and cognition. *Progress in Neurobiology*, 158. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.07.002>
- Collins, D., Zijdenbos, A., Kollokian, V., Sled, J., Kabani, N., Holmes, C., & Evans, A. (1998). Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(3), 463-468. <https://doi.org/10.1109/42.712135>
- Comon, P., & Jutten, C. (2010). Preface. En P. Comon & C. Jutten (Eds.), *Handbook of Blind Source Separation* (p. xxi). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374726-6.00003-5>
- Contreras, J. A., Aslanyan, V., Sweeney, M. D., Sanders, L. M. J., Sagare, A. P., Zlokovic, B. V., Toga, A. W., Han, S. D., Morris, J. C., Fagan, A., Massoumzadeh, P., Benzinger, T. L., & Pa, J. (2019). Functional connectivity among brain regions affected in Alzheimer's disease is associated with CSF TNF- $\alpha$  in APOE4 carriers. *Neurobiology of Aging*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.10.013>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 201-215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Wendt, G. J., Turski, P. A., Moritz, C. H., Quigley, M. A., & Meyerand, M. E. (2000). Mapping Functionally Related Regions of Brain with Functional Connectivity MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 21(9), 1636. <http://www.ajnr.org/content/21/9/1636.abstract>
- Cornew, L., Roberts, T. P. L., Blaskey, L., & Edgar, J. C. (2012). Resting-state oscillatory activity in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(9), 1884-1894. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1431-6>
- Dale, A. M., & Sereno, M. I. (1993). Improved Localization of Cortical Activity By Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction.
- Damoiseaux, J. S., & Greicius, M. D. (2009). Greater than the sum of its parts: A review of studies combining Structural Connectivity and resting-state Functional Connectivity. *Brain Struct Funct*, 213(6), 525-533. <https://doi.org/10.1007/s00429-009-0208-6>

- 1863-2661 Damoiseaux, Jessica S Greicius, Michael D Journal Article Review Germany Brain Struct Funct. 2009 Oct;213(6):525-33. doi: 10.1007/s00429-009-0208-6. Epub 2009 Jun 30.
- Damoiseaux, J. S., Prater, K. E., Miller, B. L., & Greicius, M. D. (2012). Functional connectivity tracks clinical deterioration in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 33(4), 828.e19-30. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.024>  
1558-1497
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(37), 13848-13853. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601417103>
- Daunizeau, J., Mattout, J., Clonda, D., Goulard, B., Benali, H., & Lina, J. (2006). Bayesian spatio-temporal approach for EEG source reconstruction: conciliating ECD and distributed models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(3), 503-516. <https://doi.org/10.1109/TBME.2005.869791>
- Daunizeau, J., & Friston, K. (2007). A mesostate-space model for EEG and MEG. *NeuroImage*, 38, 67-81. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.06.034>
- De Luca, M., Beckmann, C. F., De Stefano, N., Matthews, P. M., & Smith, S. M. (2006). fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *NeuroImage*, 29(4), 1359-1367. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.08.035>
- De Luca, M., Smith, S., De Stefano, N., Federico, A., & Matthews, P. M. (2005). Blood Oxygenation Level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. *Experimental Brain Research*, 167(4), 587-594. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-0059-1>
- Deco, G., & Jirsa, V. K. (2012). Ongoing Cortical Activity at Rest: Criticality, Multistability, and Ghost Attractors. *Journal of Neuroscience*, 32(10), 3366-3375. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2523-11.2012>

- Deco, G., Jirsa, V. K., & McIntosh, A. R. (2011). Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *12*(1), 43-56. <https://doi.org/10.1038/nrn2961>
- Deco, G., Kringelbach, M. L., Jirsa, V. K., & Ritter, P. (2017). The dynamics of resting fluctuations in the brain: metastability and its dynamical cortical core. *Scientific Reports*, *7*(1), 3095. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03073-5>
- Deligianni, F., Centeno, M., Carmichael, D. W., & Clayden, J. D. (2014). Relating resting-state fMRI and EEG whole-brain connectomes across frequency bands. *Frontiers in Neuroscience*, *8*(August), 1-16. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00258>
- de Pasquale, F., Della Penna, S., Snyder, A. Z., Lewis, C., Mantini, D., Marzetti, L., Belardinelli, P., Ciancetta, L., Pizzella, V., Romani, G. L., & Corbetta, M. (2010). Temporal dynamics of spontaneous MEG activity in brain networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(13), 6040-6045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0913863107>
- Descoteaux, M., Angelino, E., Fitzgibbons, S., & Deriche, R. (2007). Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, *58*(3), 497-510. <https://doi.org/10.1002/mrm.21277>
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, *31*(3), 968-980. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Dirac, P. A. M. (1981). *The Principles of Quantum Mechanics*. Clarendon Press.
- Dosenbach, N. U. F., Fair, D. A., Miezin, F. M., Cohen, A. L., Wenger, K. K., Dosenbach, R. A. T., Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Raichle, M. E., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(26), 11073-11078. <https://doi.org/10.1073/pnas.0704320104>

- Downing, P. E., & Kanwisher, N. (2009). A Cortical Area Selective for Visual Processing of the Human Body series of fMRI studies that provide the first. *Science*, 2470(2001). <https://doi.org/10.1126/science.1063414>
- Dronkers, N. F., Wilkins, D. P., Van Valin, R. D., Redfern, B. B., & Jaeger, J. J. (2004). Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension. *Cognition*, 92(1-2), 145-177. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2003.11.002>
- Edelman, G. M. (1978). *Group selection and phasic reentrant signaling: a theory of higher brain function*, in *The Mindful Brain: Cortical Organization and the Group-Selective Theory of Higher Brain Function*, eds Edelman, G. M., Mountcastle, V. B. (M. Press, Ed.). Cambridge: MIT Press.
- Einstein, A. (1905). Zur Elektrodynamik bewegter Körper. (German) [On the electrodynamics of moving bodies]. *Annalen der Physik*, 322(10), 891-921. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1002/andp.19053221004>
- Endres, D., & Schindelin, J. (2003). A new metric for probability distributions. *IEEE Transactions on Information Theory*, 49(7), 1858-1860. <https://doi.org/10.1109/TIT.2003.813506>
- Farahani, F. V., Karwowski, W., & Lighthall, N. R. (2019). Application of Graph Theory for Identifying Connectivity Patterns in Human Brain Networks: A Systematic Review. *Frontiers in Neuroscience*, 13(585). <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00585>
- Finn, E. S., Shen, X., Scheinost, D., Rosenberg, M. D., Huang, J., Chun, M. M., Papademetris, X., & Constable, R. T. (2015). Functional connectome fingerprinting: Identifying individuals using patterns of brain connectivity. *Nature Neuroscience*, 18(11), 1664-1671. <https://doi.org/10.1038/nn.4135>
- Flexer, A., Gruber, G., & Dorffner, G. (2002). Improvements on continuous unsupervised sleep staging. *Neural Networks for Signal Processing - Proceedings of the IEEE Workshop, 2002-Janua*, 687-695. <https://doi.org/10.1109/NNSP.2002.1030080>
- Fox, E. B., Sudderth, E. B., Jordan, M. I., & Willsky, A. S. (2011). A sticky HDP-HMM with application to speaker diarization. *The Annals of Applied Statistics*, 5(2A). <https://doi.org/10.1214/10-AOAS395>

- Fox, M. D. (2010). Clinical applications of resting state functional connectivity. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4(June). <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00019>
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(26), 10046-10051. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604187103>
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27), 9673-9678. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>
- FRAZIER, C. H. (1936). TUMOR INVOLVING THE FRONTAL LOBE ALONE. *Archives of Neurology Psychiatry*, 35(3), 525. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1936.02260030097005>
- Freeman, W. J. (2009). Deep analysis of perception through dynamic structures that emerge in cortical activity from self-regulated noise. *Cognitive Neurodynamics*, 3(1), 105-116. <https://doi.org/10.1007/s11571-009-9075-3>
- Freeman, W. (1975). *Mass Action in the Nervous System*. Academic Press.
- Freyer, F., Roberts, J. A., Becker, R., Robinson, P. A., Ritter, P., & Breakspear, M. (2011). Biophysical Mechanisms of Multistability in Resting-State Cortical Rhythms. *Journal of Neuroscience*, 31(17), 6353-6361. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6693-10.2011>
- Freyer, F., Roberts, J. A., Ritter, P., & Breakspear, M. (2012). A Canonical Model of Multistability and Scale-Invariance in Biological Systems (T. Behrens, Ed.). *PLoS Computational Biology*, 8(8), e1002634. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002634>
- Friston, K., Harrison, L., Daunizeau, J., Kiebel, S., Phillips, C., Trujillo-Barreto, N., Henson, R., Flandin, G., & Mattout, J. (2008). Multiple sparse priors for the M/EEG inverse problem. *NeuroImage*, 39(3), 1104-1120. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.048](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.048)

- Friston, K. J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 2(1-2), 56-78. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020107>
- Friston, K. J. (2001). Book Review: Brain Function, Nonlinear Coupling, and Neuronal Transients. *The Neuroscientist*, 7(5), 406-418. <https://doi.org/10.1177/107385840100700510>
- Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13-36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Friston, K., Harrison, L., & Penny, W. (2003). Dynamic causal modelling. *NeuroImage*, 19(4), 1273-1302. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00202-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00202-7)
- Friston, K., Stephan, K., Heather, J., Frith, C., Ioannides, A., Liu, L., Rugg, M., Vieth, J., Keber, H., Hunter, K., & Frackowiak, R. (1996). A Multivariate Analysis of Evoked Responses in EEG and MEG Data. *NeuroImage*, 3(3), 167-174. <https://doi.org/10.1006/nimg.1996.0018>
- Fuchs, M., Wagner, M., & Kastner, J. (2001). Boundary element method volume conductor models for EEG source reconstruction. *Clinical Neurophysiology*, 112(8), 1400-1407. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00589-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00589-2)
- Fukushima, M., Yamashita, O., Knösche, T. R., & Sato, M. (2013). MEG source reconstruction constrained by diffusion MRI based whole brain dynamical model. *2013 IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging*, 1002-1005. <https://doi.org/10.1109/ISBI.2013.6556646>
- Fukushima, M., Yamashita, O., Kanemura, A., Ishii, S., Kawato, M., & Sato, M.-a. (2012). A State-Space Modeling Approach for Localization of Focal Current Sources From MEG. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 59, 1561-1571. <https://doi.org/10.1109/TBME.2012.2189713>
- Fukushima, M., Yamashita, O., Knösche, T. R., & Sato, M.-A. (2015). MEG source reconstruction based on identification of directed source interactions on whole-brain anatomical networks. *NeuroImage*, 105, 408-427. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.066>
- Fuster, J. (2003). *Cortex and Mind: Unifying Cognition*. Oxford University Press.

- Gadie, A., Shafto, M., Leng, Y., Cam, C. A. N., & Kievit, R. A. (2016). Age-related differences in self-reported sleep quality predict healthy ageing across multiple domains: A multi-modal cohort of 2406 adults. *bioRxiv*, 60145. <https://doi.org/10.1101/060145>
- Galka, A., Yamashita, O., Ozaki, T., Biscay, R., & Valdés-Sosa, P. (2004). A solution to the dynamical inverse problem of EEG generation using spatiotemporal Kalman filtering. *NeuroImage*, 23(2), 435-453. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.02.022>
- Gambetti, L. (2011). *Time Series and Forecasting* (Master Thesis). Universitat Autònoma de Barcelona. <https://www.uab.cat>
- Garcia, D., Science, S. D., Garcia, D., & Systems, C. (2018). 1. Introduction. <https://doi.org/doi.org/10.1101/346569>
- Geng, H., Deng, X., & Ali, H. H. (2011). Applications of Hidden Markov Models in Microarray Gene Expression Data. En P. Dymarski (Ed.), *Hidden Markov Models*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/15194>
- Ghazanfar, A. A., & Schroeder, C. E. (2006). Is neocortex essentially multisensory? *Trends in Cognitive Sciences*, 10(6), 278-285. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.04.008>
- Ghosh, A., Rho, Y., McIntosh, A. R., Kötter, R., & Jirsa, V. K. (2008). Noise during rest enables the exploration of the brain's dynamic repertoire. *PLoS Computational Biology*, 4(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000196>
- Godfrey, K. R., & DiStefano, J. J. (1985). Identifiability of Model Parameter. *IFAC Proceedings Volumes*, 18(5), 89-114. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1474-6670\(17\)60544-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1474-6670(17)60544-5)
- Goldman-Rakic, P. S. (1988). Topography of Cognition: Parallel Distributed Networks in Primate Association Cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 11(1), 137-156. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.11.030188.001033>
- Gollo, L. L., & Breakspear, M. (2014). The frustrated brain: from dynamics on motifs to communities and networks. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1653), 20130532. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0532>

- Gonzalez-Moreira, E., Paz-Linares, D., Martinez-Montes, E., & Valdes-Sosa, P. A. (2018). Third Generation MEEG Source Connectivity Analysis Toolbox (BC-VARETA 1.0) and Validation Benchmark. <http://arxiv.org/abs/1810.11212>
- Gorodnitsky, I. F., George, J. S., & Rao, B. D. (1995). Neuromagnetic source imaging with FOCUSS: a recursive weighted minimum norm algorithm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 95(4), 231-251. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)00107-A](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00107-A)
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(1), 253-258. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., & Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(13), 4637-4642. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308627101>
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R. F. (2009). Resting-state Functional Connectivity reflects Structural Connectivity in the Default Mode Network. *Cereb Cortex*, 19(1), 72-78. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn059>  
1460-2199
- Gschwind, M., Michel, C. M., & Van De Ville, D. (2015). Long-range dependencies make the difference—Comment on “A stochastic model for EEG microstate sequence analysis”. *NeuroImage*, 117, 449-455. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.062>
- Guédon, Y. (2007). Exploring the state sequence space for hidden Markov and semi-Markov chains. *Computational Statistics Data Analysis*, 51(5), 2379-2409. <https://doi.org/10.1016/j.csda.2006.03.015>
- Guerra, V. D. (2017). *Modelado de Conectividad Cerebral en Reposo con Modelos Autorregresivos Multivariados y Estimación Eficiente de su Orden* (Memoria de Titulación). Universidad Técnica Federico Santa María. <https://repositorio.usm.cl>

- Guevara, P., Poupon, C., Rivière, D., Cointepas, Y., Descoteaux, M., Thirion, B., & Mangin, J. F. (2011). Robust clustering of massive tractography datasets. *NeuroImage*, *54*(3), 1975-1993. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.028>
- Gutiérrez, Ligdamis, Ramírez, Javier, Ibañez, Jesús, Benítez & Carmen. (2011). Volcano-Seismic Signal Detection and Classification Processing Using Hidden Markov Models - Application to San Cristóbal and Telica Volcanoes, Nicaragua. En P. Dymarski (Ed.), *Hidden Markov Models*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/14312>
- Hagmann, P. (2005). From diffusion MRI to brain connectomics. *3230*. <https://doi.org/10.5075/epfl-thesis-3230>
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Wedeen, V. J., & Sporns, O. (2008). Mapping the Structural Core of Human Cerebral Cortex. *PLoS Biology*, *6*(7), e159. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060159>
- Hallez, H., Vanrumste, B., Grech, R., Muscat, J., De Clercq, W., Vergult, A., D'Asseler, Y., Camilleri, K. P., Fabri, S. G., Van Huffel, S., & Lemahieu, I. (2007). Review on solving the forward problem in EEG source analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, *4*(1), 46. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-4-46>
- Halliday, D. M., Rosenberg, J., Amjad, A. M., Breeze, P., Conway, B., & Farmer, S. (1995). A framework for the analysis of mixed time series/point process data-Theory and application to the study of physiological tremor, single motor unit discharges and electromyograms. *Progress in biophysics and molecular biology*, *64*, 237-278. [https://doi.org/10.1016/S0079-6107\(96\)00009-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6107(96)00009-0)
- Hamilton, J. D. (1994). *Time Series Analysis*. Princeton University Press. <https://doi.org/10.1515/9780691218632>
- Hampson, M., Tokoglu, F., Sun, Z., Schafer, R. J., Skudlarski, P., Gore, J. C., & Constable, R. T. (2006). Connectivity-behavior analysis reveals that functional connectivity between left BA39 and Broca's area varies with reading ability. *NeuroImage*, *31*(2), 513-519. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.040>

- Hansen, E. C., Battaglia, D., Spiegler, A., Deco, G., & Jirsa, V. K. (2015). Functional connectivity dynamics: Modeling the switching behavior of the resting state. *NeuroImage*, *105*, 525-535. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.001>
- Harlow, J. M. (1848). Passage of an Iron Rod through the Head. *The Boston Medical and Surgical Journal*, *39*(20), 389-393. <https://doi.org/10.1056/nejm184812130392001>
- Harrison, L., Penny, W., & Friston, K. (2003). Multivariate autoregressive modeling of fMRI time series. *NeuroImage*, *19*(4), 1477-1491. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00160-5](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00160-5)
- Hassan, M., Benquet, P., Biraben, A., Berrou, C., Dufor, O., & Wendling, F. (2015). Dynamic reorganization of functional brain networks during picture naming. *Cortex*, *73*, 276-288. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.08.019>
- Hassan, M., & Wendling, F. (2018). Electroencephalography Source Connectivity: Aiming for High Resolution of Brain Networks in Time and Space. *IEEE Signal Processing Magazine*, *35*(3), 81-96. <https://doi.org/10.1109/MSP.2017.2777518>
- Hasson, U., Nusbaum, H. C., & Small, S. L. (2009). Task-dependent organization of brain regions active during rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(26), 10841-10846. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903253106>
- Hata, M., Kazui, H., Tanaka, T., Ishii, R., Canuet, L., Pascual-Marqui, R. D., Aoki, Y., Ikeda, S., Kanemoto, H., Yoshiyama, K., Iwase, M., & Takeda, M. (2016). Functional connectivity assessed by resting state EEG correlates with cognitive decline of Alzheimer's disease - An eLORETA study. *Clinical Neurophysiology*, *127*(2), 1269-1278. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.10.030>
- Hayes, M. H. (2009). *Statistical Digital Signal Processing and Modeling*. Wiley India Pvt. Limited. <https://books.google.cl/books?id=z0GqhOe9GNQC>
- He, B. (1999). Brain electric source imaging: scalp Laplacian mapping and cortical imaging. *Critical reviews in biomedical engineering*, *27* 3-5, 149-188.
- He, B. (2005). *Modeling and Imaging of Bioelectrical Activity: Principles and Applications*. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-49963-5>

- Hédou-Rouillier, V. (2004). A finite difference method to solve the forward problem in electroencephalography (EEG). *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 167(1), 35-58. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cam.2003.09.044>
- Hernandez, H., Araya, D., Gonzalez Rodriguez, L. L., Roman, C., Trujillo-Barreto, N., Guevara, P., & El-Deredy, W. (2022). Efficient estimation of time-dependent functional connectivity using Structural Connectivity constraints. *bioRxiv*, 2022.09.21.508847. <https://doi.org/10.1101/2022.09.21.508847>
- Himberg, J., Hyvärinen, A., & Esposito, F. (2004). Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *NeuroImage*, 22(3), 1214-1222. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.027>
- Hindriks, R., Adhikari, M. H., Murayama, Y., Ganzetti, M., Mantini, D., Logothetis, N. K., & Deco, G. (2016). Can sliding-window correlations reveal dynamic functional connectivity in resting-state fMRI? *NeuroImage*, 127, 242-256. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.055>
- Hindriks, R., Adhikari, M., Murayama, Y., Ganzetti, M., Mantini, D., Logothetis, N., & Deco, G. (2016). Can sliding-window correlations reveal dynamic functional connectivity in resting-state fMRI? *NeuroImage*, 127, 242-256. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.055>
- Honey, C. J., Sporns, O., Cammoun, L., Gigandet, X., Thiran, J. P., Meuli, R., & Hagmann, P. (2009). Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(6), 2035. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811168106>
- Hudson, N. (2009). Inference in hybrid systems with applications in neural prosthetics. *Technology*, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.007>
- Huiskamp, G. (1991). Difference formulas for the surface Laplacian on a triangulated surface. *Journal of Computational Physics*, 95(2), 477-496. [https://doi.org/10.1016/0021-9991\(91\)90286-T](https://doi.org/10.1016/0021-9991(91)90286-T)

- Hunyadi, B., Woolrich, M., Quinn, A., Vidaurre, D., & De Vos, M. (2019). A dynamic system of brain networks revealed by fast transient EEG fluctuations and their fMRI correlates. *NeuroImage*, *185*, 72-82. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.09.082>
- Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Allen, E. A., Bandettini, P. A., Calhoun, V. D., Corbetta, M., Della Penna, S., Duyn, J. H., Glover, G. H., Gonzalez-Castillo, J., Handwerker, D. A., Keilholz, S., Kiviniemi, V., Leopold, D. A., de Pasquale, F., Sporns, O., Walter, M., & Chang, C. (2013). Dynamic functional connectivity: Promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*, *80*, 360-378. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.079>
- Iturria-Medina, Y., Sotero, R. C., Canales-Rodríguez, E. J., Alemán-Gómez, Y., & Melie-García, L. (2008). Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MRI and Graph Theory. *NeuroImage*, *40*(3), 1064-1076. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.060>
- Jatoi, M., Kamel, N., Malik, A., Faye, I., & Begum, T. (2013). *Representing EEG source localization using Finite Element Method*. <https://doi.org/10.1109/ICCSCE.2013.6719953>
- Johnston, J. M., Vaishnavi, S. N., Smyth, M. D., Zhang, D., He, B. J., Zempel, J. M., Shimony, J. S., Snyder, A. Z., & Raichle, M. E. (2008). Loss of resting interhemispheric functional connectivity after complete section of the corpus callosum. *J Neurosci*, *28*(25), 6453-6458. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0573-08.2008>  
1529-2401
- Jones, D. T., Vemuri, P., Murphy, M. C., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Machulda, M. M., Przybelski, S. A., Gregg, B. E., Kantarci, K., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2012). Non-stationarity in the resting brain's modular architecture. *PLoS ONE*, *7*(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039731>
- Joyce, J. M. (2011). Kullback-Leibler Divergence. En M. Lovric (Ed.), *International Encyclopedia of Statistical Science* (pp. 720-722). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-04898-2\\_327](https://doi.org/10.1007/978-3-642-04898-2_327)

- Juang, B.-H., & Rabiner, L. R. (1985). A Probabilistic Distance Measure for Hidden Markov Models. *ATT Technical Journal*, 64(2), 391-408. <https://doi.org/10.1002/j.1538-7305.1985.tb00439.x>
- Kamiński, M., Ding, M., Truccolo, W. A., & Bressler, S. L. (2001). Evaluating causal relations in neural systems: Granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance. *Biological Cybernetics*, 85(2), 145-157. <https://doi.org/10.1007/s004220000235>
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The Fusiform Face Area: A Module in Human Extrastriate Cortex Specialized for Face Perception. *The Journal of Neuroscience*, (17), 4302-4311. <https://doi.org/doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-11-04302.1997>
- Kass, R. E., & Raftery, A. E. (1995). Bayes Factors. *Journal of the American Statistical Association*, 90(430), 773-795. <https://doi.org/10.1080/01621459.1995.10476572>
- Kello, C. T., Brown, G. D., Ferrer-i-Cancho, R., Holden, J. G., Linkenkaer-Hansen, K., Rhodes, T., & Van Orden, G. C. (2010). Scaling laws in cognitive sciences. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(5), 223-232. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.02.005>
- Khanna, A., Pascual-Leone, A., Michel, C. M., & Farzan, F. (2015). Microstates in resting-state EEG: Current status and future directions. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 49, 105-113. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.010>
- Kindler, J., Hubl, D., Strik, W. K., Dierks, T., & Koenig, T. (2011). Resting-state EEG in schizophrenia: Auditory verbal hallucinations are related to shortening of specific microstates. *Clinical Neurophysiology*, 122(6), 1179-1182. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.10.042>
- Kiviniemi, V., Kantola, J.-H., Jauhiainen, J., Hyvärinen, A., & Tervonen, O. (2003). Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. *NeuroImage*, 19(2), 253-260. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00097-1](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00097-1)
- Klebanoff, S. G. (1945). Psychological changes in organic brain lesions and ablations. *Psychological Bulletin*, 42(9), 585-623. <https://doi.org/10.1037/h0055166>

- Klein, A., & Tourville, J. (2012). 101 Labeled Brain Images and a Consistent Human Cortical Labeling Protocol. *Frontiers in Neuroscience*, 6(171). <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00171>
- Knuth, D. E. (1973). *Fundamental Algorithms*. Addison-Wesley.
- Koch, M. A., Norris, D. G., & Hund-Georgiadis, M. (2002). An investigation of functional and anatomical connectivity using Magnetic Resonance Imaging. *Neuroimage*, 16(1), 241-250. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.1052>
- Koch, Martin A Norris, David G Hund-Georgiadis, Margret Clinical Trial Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't United States Neuroimage. 2002 May;16(1):241-50. doi: 10.1006/nimg.2001.1052.
- Korvenoja, A., Aronen, H. J., & Ilmoniemi, R. J. (2001). Functional MRI as a constraint in multi-dipole models of MEG data.
- Korvenoja, A., Huttunen, J., Salli, E., Pohjonen, H., Martinkauppi, S., Palva, J. M., Lauronen, L., Virtanen, J., Ilmoniemi, J., R., & Aronen, H. J. (1999). Activation of multiple cortical areas in response to somatosensory stimulation: Combined magnetoencephalographic and functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 8(1), 13-27. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)8:1<13::AID-HBM2>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:1<13::AID-HBM2>3.0.CO;2-B)
- Kullback, S., & Leibler, R. A. (1951). On Information and Sufficiency. *The Annals of Mathematical Statistics*, 22(1), 79-86. <https://doi.org/10.1214/aoms/1177729694>
- Kumar, K., Desrosiers, C., Siddiqi, K., Colliot, O., & Toews, M. (2017). Fiberprint: A subject fingerprint based on sparse code pooling for white matter fiber analysis. *NeuroImage*, 158, 242-259. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.083>
- Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S., & Turner, R. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(12), 5675-5679. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.12.5675>

- Laganaro, M. (2017). Inter-study and inter-Individual Consistency and Variability of EEG/ERP Microstate Sequences in Referential Word Production. *Brain Topography*, 30(6), 785-796. <https://doi.org/10.1007/s10548-017-0580-0>
- Lamus, C., Hämäläinen, M. S., Temereanca, S., Brown, E. N., & Purdon, P. L. (2012). A spatiotemporal dynamic distributed solution to the MEG inverse problem. *NeuroImage*, 63(2), 894-909. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.020>
- Langrock, R., Swihart, B. J., Caffo, B. S., Punjabi, N. M., & Crainiceanu, C. M. (2013). Combining hidden Markov models for comparing the dynamics of multiple sleep electroencephalograms. *Statistics in Medicine*, 32(19), 3342-3356. <https://doi.org/10.1002/sim.5747>
- Larson-Prior, L. J., Power, J. D., Vincent, J. L., Nolan, T. S., Coalson, R. S., Zempel, J., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (2011). Modulation of the brain's functional network architecture in the transition from wake to sleep. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53839-0.00018-1>
- Larzabal, H. H., Araya, D., Gonzalez Rodriguez, L. L., Roman, C., Trujillo-Barreto, N., Guevara, P., & El-Deredy, W. (2022). Efficient estimation of time-dependent functional connectivity using Structural Connectivity constraints. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.09.21.508847>
- Laufs, H., Krakow, K., Sterzer, P., Eger, E., Beyerle, A., Salek-Haddadi, A., & Kleinschmidt, A. (2003). Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(19), 11053-11058. <https://doi.org/10.1073/pnas.1831638100>
- Lawrence, S. (2011). CRC Encyclopedia of Mathematics (3rd edition). *Reference Reviews*, 25(1), 42. <https://doi.org/10.1108/09504121111103245>
- Le Bihan, D. (2003). Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(6), 469-480. <https://doi.org/10.1038/nrn1119>
- Lee, J.-H., Lee, T.-W., Jolesz, F. A., & Yoo, S.-S. (2008). Independent vector analysis (IVA): Multivariate approach for fMRI group study. *NeuroImage*, 40(1), 86-109. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.019>

- Lehmann, D., Ozaki, H., & Pal, I. (1987). EEG alpha map series: brain micro-states by space-oriented adaptive segmentation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *67*(3), 271-288. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0013-4694\(87\)90025-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0013-4694(87)90025-3)
- Leonardi, N., Richiardi, J., Gschwind, M., Simioni, S., Annoni, J.-M., Schlupe, M., Vuilleumier, P., & Van De Ville, D. (2013). Principal components of functional connectivity: A new approach to study dynamic brain connectivity during rest. *NeuroImage*, *83*, 937-950. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.019>
- Leonardi, N., Shirer, W. R., Greicius, M. D., & Van De Ville, D. (2014). Disentangling dynamic networks: Separated and joint expressions of functional connectivity patterns in time. *Human Brain Mapping*, *35*(12), 5984-5995. <https://doi.org/10.1002/hbm.22599>
- Leonardi, N., & Van De Ville, D. (2015). On spurious and real fluctuations of dynamic functional connectivity during rest. *NeuroImage*, *104*, 430-436. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.007>
- Leopold, D. A., Murayama, Y., & Logothetis, N. K. (2003). Very Slow Activity Fluctuations in Monkey Visual Cortex: Implications for Functional Brain Imaging. *Cerebral Cortex*, *13*(4), 422-433. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.4.422>
- Li, Q., Becker, B., Jiang, X., Zhao, Z., Zhang, Q., Yao, S., & Kendrick, K. M. (2019). Decreased interhemispheric functional connectivity rather than corpus callosum volume as a potential biomarker for Autism Spectrum Disorder. *Cortex*, *119*, 258-266. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.05.003>
- Li, S.-J., Li, Z., Wu, G., Zhang, M.-J., Franczak, M., & Antuono, P. G. (2002). Alzheimer Disease: Evaluation of a Functional MR Imaging Index as a Marker. *Radiology*, *225*(1), 253-259. <https://doi.org/10.1148/radiol.2251011301>
- Li, X.-B., Wang, L.-B., Xiong, Y.-B., Bo, Q.-J., He, F., Li, F., Hou, W.-P., Wen, Y.-J., Wang, X.-Q., Yang, N.-B., Mao, Z., Dong, Q.-H., Zhang, F.-F., Yang, R., Wang, D., Xiang, Y.-T., Zhu, Y.-Y., Tang, Y.-L., Yang, Z., & Wang, C.-Y. (2019). Altered resting-state Functional Connectivity of the insula in individuals with clinical high-risk and patients with first-episode Schizophrenia. *Psychiatry Research*, *282*, 112608. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112608>

- Li, Z., & Tian, T. (2011). A Spatio-Temporal solution for the EEG/MEG inverse problem using group penalization methods. *Statistics and its interface*, 4, 521-533. <https://doi.org/10.4310/SII.2011.v4.n4.a10>
- Linke, A. C., Kinnear, M. K., Kohli, J. S., Fong, C. H., Lincoln, A. J., Carper, R. A., & Müller, R.-A. (2020). Impaired motor skills and atypical Functional Connectivity of the sensorimotor system in 40- to 65-year-old adults with Autism Spectrum disorders. *Neurobiology of Aging*, 85, 104-112. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.018>
- Linkenkaer-Hansen, K., Nikouline, V. V., Palva, J. M., & Ilmoniemi, R. J. (2001). Long-Range Temporal Correlations and Scaling Behavior in Human Brain Oscillations. *The Journal of Neuroscience*, 21(4), 1370-1377. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-04-01370.2001>
- Little, S., Bonaiuto, J., Meyer, S. S., Lopez, J., Bestmann, S., & Barnes, G. (2018). Quantifying the performance of MEG source reconstruction using resting state data. *NeuroImage*, 181, 453-460. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.030>
- Liu, J., Zhang, C., & Zheng, C. (2010). EEG-based estimation of mental fatigue by using KPCA-HMM and complexity parameters. *Biomedical Signal Processing and Control*, 5(2), 124-130. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2010.01.001>
- Liu, Z., Ding, L., & He, B. (2006). Integration of EEG/MEG with MRI and fMRI. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine : the quarterly magazine of the Engineering in Medicine Biology Society*, 25(4), 46-53. <https://doi.org/10.1109/memb.2006.1657787>
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843), 150-157. <https://doi.org/10.1038/35084005>
- López-López, N., Vázquez, A., Houenou, J., Poupon, C., Mangin, J.-F., Ladra, S., & Guevara, P. (2020). From Coarse to Fine-Grained Parcellation of the Cortical Surface Using a Fiber-Bundle Atlas. *Frontiers in Neuroinformatics*, 14(32). <https://doi.org/10.3389/fninf.2020.00032>

- Lord, L.-D., Expert, P., Atasoy, S., Roseman, L., Rapuano, K., Lambiotte, R., Nutt, D. J., Deco, G., Carhart-Harris, R. L., Kringelbach, M. L., & Cabral, J. (2019). Dynamical exploration of the repertoire of brain networks at rest is modulated by psilocybin. *NeuroImage*, *199*, 127-142. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.05.060>
- Lu, J., Liu, H., Zhang, M., Wang, D., Cao, Y., Ma, Q., Rong, D., Wang, X., Buckner, R. L., & Li, K. (2011). Focal pontine lesions provide evidence that intrinsic functional connectivity reflects polysynaptic anatomical pathways. *J Neurosci*, *31*(42), 15065-15071. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2364-11.2011>  
1529-2401
- Luria, A. (1962). *Higher Cortical Functions in Man*.
- Mardia, K. V., Kent, J. T., & Bibby, J. M. (1979). *Multivariate analysis*. Academic Press London. <http://www.loc.gov/catdir/toc/els031/79040922.html>
- Markram, H. (2006). The Blue Brain Project. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(2), 153-160. <https://doi.org/10.1038/nrn1848>
- Matsuura, K., & Okabe, Y. (1995). Selective minimum-norm solution of the biomagnetic inverse problem. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *42*(6), 608-615. <https://doi.org/10.1109/10.387200>
- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houdé, O., Crivello, F., Marc, J., Petit, L., & Tzourio-Mazoyer, N. (2001). Cortical networks for working memory and executive function sustain the conscious resting state in man. *Brain research bulletin*, *54*, 287-298. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(00\)00437-8](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(00)00437-8)
- McIntosh, A. (2000). Towards a network theory of cognition. *Neural Networks*, *13*(8-9), 861-870. [https://doi.org/10.1016/S0893-6080\(00\)00059-9](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(00)00059-9)
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*, *214*(5-6), 655-667. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- Mesulam, M.-M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology*, *28*(5), 597-613. <https://doi.org/10.1002/ana.410280502>

- Mheich, A., Hassan, M., Khalil, M., Berrou, C., & Wendling, F. (2015). A new algorithm for spatiotemporal analysis of brain functional connectivity. *Journal of Neuroscience Methods*, 242, 77-81. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.01.002>
- Michel, C. M., & Koenig, T. (2018). EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. *NeuroImage*, 180, 577-593. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.062>
- Michel, C. M., Murray, M. M., Lantz, G., Gonzalez, S., Spinelli, L., & Grave de Peralta, R. (2004). EEG source imaging. *Clinical Neurophysiology*, 115(10), 2195-2222. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.06.001>
- Miller, R. L., Yaesoubi, M., Turner, J. A., Mathalon, D., Preda, A., Pearlson, G., Adali, T., & Calhoun, V. D. (2016). Higher Dimensional Meta-State Analysis Reveals Reduced Resting fMRI Connectivity Dynamism in Schizophrenia Patients. *PLOS ONE*, 11(3), e0149849. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149849>
- Miloserdov, K., Schmidt-Samoa, C., Williams, K., Weinrich, C. A., Kagan, I., Bürk, K., Trenkwalder, C., Bähr, M., & Wilke, M. (2020). Aberrant functional connectivity of resting state networks related to misperceptions and intra-individual variability in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 25, 102076. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102076>
- Moezzi, B., Pratti, L. M., Hordacre, B., Graetz, L., Berryman, C., Lavrencic, L. M., Ridding, M. C., Keage, H. A. D., McDonnell, M. D., & Goldsworthy, M. R. (2019). Characterization of Young and Old Adult Brains: An EEG Functional Connectivity Analysis. *Neuroscience*, 422, 230-239. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.08.038>
- Möller, T., & Trumbore, B. (2005). Fast, Minimum Storage Ray-Triangle Intersection. *Journal of Graphics Tools*, 2. <https://doi.org/10.1145/1198555.1198746>
- Morcom, A. M., & Fletcher, P. C. (2007). Does the brain have a baseline? Why we should be resisting a rest. *NeuroImage*, 37(4), 1073-1082. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.013>

- Mori, S., Wakana, S., van Zijl, P. C. M., & Nagae-Poetscher, L. M. (2005). *MRI Atlas of Human White Matter*. Elsevier Science. <https://books.google.cl/books?id=ltwRYlvFNLIC>
- Mountcastle, V. (1979). *An organizing principle for cerebral function: the unit module and the distributed system*. (M. Press, Ed.). MIT Press.
- Murphy, K. (2002). Hidden semi-markov models (hsmms).
- Navarro, G. (2001). A guided tour to approximate string matching. *ACM Computing Surveys*, 33(1), 31-88. <https://doi.org/10.1145/375360.375365>
- Ninla Elmawati Falabiba. (2019). No Title No Title No Title.
- Olier, I., Trujillo-Barreto, N. J., & El-Deredy, W. (2013). A switching multi-scale dynamical network model of EEG/MEG. *NeuroImage*, 83, 262-287. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.046>
- O'Neill, G. C., Tewarie, P., Vidaurre, D., Liuzzi, L., Woolrich, M. W., & Brookes, M. J. (2018). Dynamics of large-scale electrophysiological networks: A technical review. *NeuroImage*, 180, 559-576. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.003>
- O'Neill, G. C., Tewarie, P. K., Colclough, G. L., Gascoyne, L. E., Hunt, B. A., Morris, P. G., Woolrich, M. W., & Brookes, M. J. (2017). Measurement of dynamic task related functional networks using MEG. *NeuroImage*, 146, 667-678. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.061>
- Opper, M., & Saad, D. (Eds.). (2001). *Advanced Mean Field Methods*. The MIT Press. <https://doi.org/10.7551/mitpress/1100.001.0001>
- Parisi, G. (1980). Mean field theory for spin glasses. *Physics Reports*, 67(1), 25-28. [https://doi.org/10.1016/0370-1573\(80\)90075-7](https://doi.org/10.1016/0370-1573(80)90075-7)
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 24 Suppl D, 5-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12575463>
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. (1995). Segmentation of brain electrical activity into microstates: Model estimation and validation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 42(7), 658-665. <https://doi.org/10.1109/10.391164>

- Pascual-Marqui, R., Michel, C., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18(1), 49-65. [https://doi.org/10.1016/0167-8760\(84\)90014-X](https://doi.org/10.1016/0167-8760(84)90014-X)
- Paudel, B. K. (2017). Critical Analysis of Press Freedom in Nepal after the Peace Agreement 2006. *Advances in Journalism and Communication*, 05(04), 218-235. <https://doi.org/10.4236/ajc.2017.54013>
- Pauli, W. M., Nili, A. N., & Tyszka, J. M. (2018). A high-resolution probabilistic in vivo atlas of human subcortical brain nuclei. *Scientific Data*, 5(1), 180063. <https://doi.org/10.1038/sdata.2018.63>
- Pavlov, I. (1949). *In Complete Collected Works (Vol. 3) (Vol. Vol. 3)*.
- Paz-linares, D., Gonzalez-moreira, E., Martinez-montes, E., & Valdes-hernandez, P. A. (s.f.). Caulking the “Leakage Effect” in MEEG Source Connectivity Analysis 1 Introduction.
- Paz-Linares, D., Vega-Hernández, M., Rojas-López, P. A., Valdés-Hernández, P. A., Martínez-Montes, E., & Valdés-Sosa, P. A. (2017). Spatio Temporal EEG Source Imaging with the Hierarchical Bayesian Elastic Net and Elitist Lasso Models. *Frontiers in Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00635>
- Pedersen, P. M., Stig Jørgensen, H., Nakayama, H., Raaschou, H. O., & Olsen, T. S. (1995). Aphasia in acute stroke: Incidence, determinants, and recovery. *Annals of Neurology*, 38(4), 659-666. <https://doi.org/10.1002/ana.410380416>
- Penny, W., & Roberts, S. (2002). Bayesian multivariate autoregressive models with structured priors. *IEE Proceedings - Vision, Image, and Signal Processing*, 149(1), 33. <https://doi.org/10.1049/ip-vis:20020149>
- Penny, W. D., Trujillo-Barreto, N. J., & Friston, K. J. (2005). Bayesian fMRI time series analysis with spatial priors. *NeuroImage*, 24(2), 350-362. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.034>
- Pernier, J., Perrin, F., & Bertrand, O. (1988). Scalp current density fields: concept and properties. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 69(4), 385-389. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(88\)90009-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(88)90009-0)

- Ponten, S., Daffertshofer, A., Hillebrand, A., & Stam, C. (2010). The relationship between structural and functional connectivity: Graph theoretical analysis of an EEG neural mass model. *NeuroImage*, 52(3), 985-994. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.049>
- Potvin-Desrochers, A., Mitchell, T., Gisiger, T., & Paquette, C. (2019). Changes in Resting-State Functional Connectivity Related to Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Neuroscience*, 418, 311-317. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.08.042>
- Preti, M. G., Bolton, T. A., & Van De Ville, D. (2017). The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives. *NeuroImage*, 160, 41-54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.061>
- Rabiner, L. (1989). A tutorial on hidden Markov models and selected applications in speech recognition. *Proceedings of the IEEE*, 77(2), 257-286. <https://doi.org/10.1109/5.18626>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 676-682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Raichle, M. E., Macleod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). 2001-PNAS-A default mode of brain function..pdf. 98(2), 676-682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Raichle, M. E., & Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea. *NeuroImage*, 37(4), 1083-1090. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.041>
- Ranasinghe, K. G., Hinkley, L. B., Beagle, A. J., Mizuiri, D., Dowling, A. F., Honma, S. M., Finucane, M. M., Scherling, C., Miller, B. L., Nagarajan, S. S., & Vessel, K. A. (2014). Regional functional connectivity predicts distinct cognitive impairments in Alzheimer's disease spectrum. *NeuroImage: Clinical*, 5, 385-395. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.07.006>

- Richard P. Feynman. (1998). *Statistical Mechanics* (1st Editio). <https://doi.org/Feynman,R.P.,1972.StatisticalMechanics.Benjamin,ReadingMA,USA>
- Ritter, P., Jirsa, V., McIntosh, A. R., & Breakspear, M. (2015). Editorial: State-dependent brain computation. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 9(77). <https://doi.org/10.3389/fncom.2015.00077>
- Ritter, P., Jirsa, V. K., McIntosh, A. R., & Breakspear, M. (2015). Editorial: State-dependent brain computation. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncom.2015.00077>
- Roberts, J. A., Boonstra, T. W., & Breakspear, M. (2015). The heavy tail of the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 31, 164-172. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.10.014>
- Roberts, J. A., Gollo, L. L., Abeysuriya, R. G., Roberts, G., Mitchell, P. B., Woolrich, M. W., & Breakspear, M. (2019). Metastable brain waves. *Nature Communications*, 10(1), 1056. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08999-0>
- Robinson, P. A., Rennie, C. J., Rowe, D. L., O'Connor, S. C., & Gordon, E. (2005). Multiscale brain modelling. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360(1457), 1043-1050. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1638>
- Rosazza, C., & Minati, L. (2011). Resting-state brain networks: Literature review and Clinical applications. *Neurological Sciences*, 32(5), 773-785. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0636-y>
- Rukat, T., Baker, A., Quinn, A., & Woolrich, M. (2016). Resting state brain networks from EEG: Hidden Markov states vs. classical microstates. <http://arxiv.org/abs/1606.02344>
- Sakkalis, V. (2011). Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG. *Computers in Biology and Medicine*, 41(12), 1110-1117. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2011.06.020>
- Samar, K., Kaïs, O., & Noureddine, E. (2011). Using Hidden Markov Models for ECG Characterisation. En P. Dymarski (Ed.), *Hidden Markov Models*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/13916>

- Sato, M.-A., Yoshioka, T., Kajihara, S., Toyama, K., Goda, N., Doya, K., & Kawato, M. (2004). Hierarchical Bayesian estimation for MEG inverse problem. *NeuroImage*, 23(3), 806-826. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.06.037>
- Saygin, Z. M., Osher, D. E., Koldewyn, K., Reynolds, G., Gabrieli, J. D. E., & Saxe, R. R. (2012). Anatomical connectivity patterns predict face selectivity in the fusiform gyrus. *Nature Neuroscience*, 15(2), 321-327. <https://doi.org/10.1038/nn.3001>
- Schoffelen, J. M., & Gross, J. (2009). Source connectivity analysis with MEG and EEG. *Human Brain Mapping*, 30(6), 1857-1865. <https://doi.org/10.1002/hbm.20745>
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., & Greicius, M. D. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349-2356. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5587-06.2007>
- Sekihara, K., Nagarajan, S., Poeppel, D., Marantz, A., & Miyashita, Y. (2001). Reconstructing spatio-temporal activities of neural sources using an MEG vector beamformer technique. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 48(7), 760-771. <https://doi.org/10.1109/10.930901>
- Silva, F., Guevara, M., Poupon, C., Mangin, J.-F., Hernandez, C., & Guevara, P. (2019). *Cortical Surface Parcellation Based on Graph Representation of Short Fiber Bundle Connections*. <https://doi.org/10.1109/ISBI.2019.8759580>
- Smit, D. J. A., Stam, C. J., Posthuma, D., Boomsma, D. I., & de Geus, E. J. C. (2008). Heritability of “small-world” networks in the brain: A graph theoretical analysis of resting-state EEG functional connectivity. *Human Brain Mapping*, 29(12), 1368-1378. <https://doi.org/10.1002/hbm.20468>
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R., & Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain’s functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(31), 13040-13045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106>

- Sotero, R. C., Bortel, A., Martínez-Cancino, R., Neupane, S., O'Connor, P., Carbonell, F., & Shmuel, A. (2010). Anatomically-constrained effective connectivity among layers in a cortical column modeled and estimated from local field potentials. *Journal of Integrative Neuroscience*, *09*(04), 355-379. <https://doi.org/10.1142/S0219635210002548>
- Sotiropoulos, S. N., & Zalesky, A. (2019). Building connectomes using diffusion MRI: why, how and but. *NMR in Biomedicine*, *32*(4), e3752. <https://doi.org/10.1002/nbm.3752>
- Sourty, M., Thoraval, L., Roquet, D., Armspach, J.-P., Foucher, J., & Blanc, F. (2016). Identifying Dynamic Functional Connectivity Changes in Dementia with Lewy Bodies Based on Product Hidden Markov Models. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *10*(June), 1-11. <https://doi.org/10.3389/fncom.2016.00060>
- SPORNS, O., CHIALVO, D., KAISER, M., & HILGETAG, C. (2004). Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(9), 418-425. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.07.008>
- Sporns, O., Tononi, G., & Edelman, G. (2000). Connectivity and complexity: the relationship between neuroanatomy and brain dynamics. *Neural Networks*, *13*(8-9), 909-922. [https://doi.org/10.1016/S0893-6080\(00\)00053-8](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(00)00053-8)
- Stephan, K. E., Hilgetag, C.-C., Burns, G. A. P. C., O'Neill, M. A., Young, M. P., & Kotter, R. (2000). Computational analysis of functional connectivity between areas of primate cerebral cortex (M. P. Young, Ed.). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *355*(1393), 111-126. <https://doi.org/10.1098/rstb.2000.0552>
- Stevens, W. D., Buckner, R. L., & Schacter, D. L. (2010). Correlated Low-Frequency BOLD Fluctuations in the Resting Human Brain Are Modulated by Recent Experience in Category-Preferential Visual Regions. *Cerebral Cortex*, *20*(8), 1997-2006. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp270>
- Stimberg, M., Brette, R., & Goodman, D. F. (2019). Brian 2, an intuitive and efficient neural simulator. *eLife*, *8*. <https://doi.org/10.7554/eLife.47314>

- Tafreshi, T. F., Daliri, M. R., & Ghodousi, M. (2019). Functional and effective connectivity based features of EEG signals for object recognition. *Cognitive Neurodynamics*, *13*(6), 555-566. <https://doi.org/10.1007/s11571-019-09556-7>
- Tarantola, A. (2005). *Inverse Problem Theory and Methods for Model Parameter Estimation*. Society for Industrial; Applied Mathematics. <https://doi.org/doi:10.1137/1.9780898717921>  
doi:10.1137/1.9780898717921
- Tononi, G., & Edelman, G. M. (1998). Consciousness and complexity. *Science (New York, N.Y.)*, *282*(5395), 1846-51. <https://doi.org/10.1126/science.282.5395.1846>
- Tononi, G., Sporns, O., & Edelman, G. M. (1994). A measure for brain complexity: Relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*(11), 5033-5037. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.11.5033>
- Tournier, J. D., Calamante, F., & Connelly, A. (2007). Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*, *35*(4), 1459-1472. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.016>
- Trujillo-Barreto, N. J., Araya, D., & El-Deredy, W. (2019). The discrete logic of the Brain - Explicit modelling of Brain State durations in EEG and MEG. *bioRxiv*, 635300. <https://doi.org/10.1101/635300>
- Trujillo-Barreto, N. J., Aubert-Vázquez, E., & Penny, W. D. (2008). Bayesian M/EEG source reconstruction with spatio-temporal priors. *NeuroImage*, *39*(1), 318-335. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.062>
- Trujillo-Barreto, N. J., Aubert-Vázquez, E., & Valdés-Sosa, P. A. (2004). Bayesian model averaging in EEG/MEG imaging. *NeuroImage*, *21*(4), 1300-1319. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.11.008>
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., & Joliot, M. (2002). Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject

- Brain. *NeuroImage*, 15(1), 273-289. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Uutela, K., Hämäläinen, M., & Somersalo, E. (1999). Visualization of Magnetoencephalographic Data Using Minimum Current Estimates. *NeuroImage*, 10(2), 173-180. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0454>
- Valdes-Sosa, P. A., Roebroeck, A., Daunizeau, J., & Friston, K. (2011). Effective connectivity: Influence, causality and biophysical modeling. *NeuroImage*, 58(2), 339-361. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.058>
- Valdés-Sosa, P. A., Vega-Hernández, M., Sánchez-Bornot, J. M., Martínez-Montes, E., & Bobes, M. A. (2009). EEG source imaging with spatio-temporal tomographic nonnegative independent component analysis. *Human Brain Mapping*, 30(6), 1898-1910. <https://doi.org/10.1002/hbm.20784>
- Van De Ville, D., Britz, J., & Michel, C. M. (2010). EEG microstate sequences in healthy humans at rest reveal scale-free dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(42), 18179-18184. <https://doi.org/10.1073/pnas.1007841107>
- Van Den Heuvel, M., Mandl, R., & Hulshoff Pol, H. (2008). Normalized Cut Group Clustering of Resting-State fMRI Data. *PLoS ONE*, 3(4), e2001. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002001>
- Van Essen, D. C., Smith, S. M., Barch, D. M., Behrens, T. E. J., Yacoub, E., & Ugurbil, K. (2013). The WU-Minn Human Connectome Project: An overview. *NeuroImage*, 80, 62-79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.041>
- Vidaurre, D., Abeysuriya, R., Becker, R., Quinn, A. J., Alfaro-Almagro, F., Smith, S. M., & Woolrich, M. W. (2018). Discovering dynamic brain networks from big data in rest and task. *NeuroImage*, 180, 646-656. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.077>
- Vidaurre, D., Quinn, A. J., Baker, A. P., Dupret, D., Tejero-Cantero, A., & Woolrich, M. W. (2016). Spectrally resolved fast transient brain states in electrophysiological data. *NeuroImage*, 126, 81-95. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.047>

- Vidaurre, D., Smith, S. M., & Woolrich, M. W. (2017). Brain network dynamics are hierarchically organized in time. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(48), 12827-12832. <https://doi.org/10.1073/pnas.1705120114>
- von Wegner, F., Tagliazucchi, E., & Laufs, H. (2017). Information-theoretical analysis of resting state EEG microstate sequences - non-Markovianity, non-stationarity and periodicities. *NeuroImage*, *158*(June), 99-111. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.062>
- von Wegner, F., & Laufs, H. (2018). Information-Theoretical Analysis of EEG Microstate Sequences in Python. *Frontiers in Neuroinformatics*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fninf.2018.00030>
- von Wegner, F., Laufs, H., & Tagliazucchi, E. (2018). Mutual information identifies spurious Hurst phenomena in resting state EEG and fMRI data. *Physical Review E*, *97*(2), 022415. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.97.022415>
- Wang, J., Jiang, Y., Tang, Y., Xia, M., Curtin, A., Li, J., Sheng, J., Zhang, T., Li, C., Hui, L., Zhu, H., Biswal, B. B., Jia, Q., Luo, C., & Wang, J. (2020). Altered functional connectivity of the thalamus induced by modified electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.12.044>
- Wang, X., Nagarajan, M. B., Abidin, A. Z., DSouza, A., Hobbs, S. K., & Wismüller, A. (2015). Investigating the use of mutual information and non-metric clustering for functional connectivity analysis on resting-state functional MRI. En B. Gimi & R. C. Molthen (Eds.). <https://doi.org/10.1117/12.2082565>
- Wendling, F., Ansari-Asl, K., Bartolomei, F., & Senhadji, L. (2009). From EEG signals to brain connectivity: A model-based evaluation of interdependence measures. *Journal of Neuroscience Methods*, *183*(1), 9-18. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2009.04.021>
- Wernicke, C. (1874). Der aphasische Symptomencomplex: eine psychologische Studie auf anatomischer Basis. In Wernicke's Works on Aphasia: A Sourcebook and Review, pp. 91-145, Mouton.

- Wipf, D., & Nagarajan, S. (2009). A unified Bayesian framework for MEG/EEG source imaging. *NeuroImage*, *44*(3), 947-966. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.02.059>
- Wipf, D. P., Owen, J. P., Attias, H. T., Sekihara, K., & Nagarajan, S. S. (2010). Robust Bayesian estimation of the location, orientation, and time course of multiple correlated neural sources using MEG. *49*(1), 641-655. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.083>
- Woodman, M. M., Pezard, L., Domide, L., Knock, S. A., Sanz-Leon, P., Mersmann, J., McIntosh, A. R., & Jirsa, V. (2014). Integrating neuroinformatics tools in TheVirtualBrain. *Frontiers in Neuroinformatics*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fninf.2014.00036>
- Woolrich, M. W., Baker, A., Luckhoo, H., Mohseni, H., Barnes, G., Brookes, M., & Rezek, I. (2013). Dynamic state allocation for MEG source reconstruction. *NeuroImage*, *77*, 77-92. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.036>
- Xu, P., Tian, Y., Chen, H., & Yao, D. (2007). Lp Norm Iterative Sparse Solution for EEG Source Localization. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *54*(3), 400-409. <https://doi.org/10.1109/TBME.2006.886640>
- Yaesoubi, M., Allen, E. A., Miller, R. L., & Calhoun, V. D. (2015). Dynamic coherence analysis of resting fMRI data to jointly capture state-based phase, frequency, and time-domain information. *NeuroImage*, *120*, 133-142. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.002>
- Yaesoubi, M., Miller, R. L., & Calhoun, V. D. (2015). Mutually temporally independent connectivity patterns: A new framework to study the dynamics of brain connectivity at rest with application to explain group difference based on gender. *NeuroImage*, *107*, 85-94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.054>
- Yamashita, O., Galka, A., Ozaki, T., Biscay, R., & Valdes-Sosa, P. (2004). Recursive penalized least squares solution for dynamical inverse problems of EEG generation. *Human Brain Mapping*, *21*(4), 221-235. <https://doi.org/10.1002/hbm.20000>
- Yeh, C.-H., Smith, R. E., Dhollander, T., Calamante, F., & Connelly, A. (2019). Connectomes from streamlines tractography: Assigning streamlines to brain parcellations is not

- trivial but highly consequential. *NeuroImage*, 199, 160-171. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.05.005>
- Ying, X. (2019). An Overview of Overfitting and its Solutions. *Journal of Physics: Conference Series*, 1168, 22022. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1168/2/022022>
- Yu, S. Z. (2010). Hidden semi-Markov models. *Artificial Intelligence*, 174(2), 215-243. <https://doi.org/10.1016/j.artint.2009.11.011>
- Yu, S. Z. (2015). *Hidden Semi-Markov Models: Theory, Algorithms and Applications*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2014-0-02508-7>
- Zoltowski, D. M., Bernat, E. M., & Aviyente, S. (2014). A graph theoretic approach to dynamic functional connectivity tracking and network state identification. *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 6004-6007. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2014.6944997>
- Zonneveld, H. I., Pruijm, R. H. R., Bos, D., Vrooman, H. A., Muetzel, R. L., Hofman, A., Rombouts, S. A. R. B., van der Lugt, A., Niessen, W. J., Ikram, M. A., & Vernooij, M. W. (2019). Patterns of functional connectivity in an aging population: The Rotterdam Study. *NeuroImage*, 189, 432-444. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.041>