



**Caracterización de la conectividad de las redes neurales en el lóbulo temporal medial mediante la teoría de grafos al comparar dos paradigmas de memoria episódica a partir de imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) en sujetos sanos.**

Melissa Guerrero Sánchez

Informe de práctica para optar a título de Bioingeniera

Asesores

John Fredy Ochoa Gómez, PhD. Ingeniería Eléctrica

Claudia Patricia Aponte Restrepo, MSc. Neuropsicología

Daniel Alberto Vieda, Bioingeniero

Universidad de Antioquia

Facultad de Ingeniería

Bioingeniería

Medellín

2023

Cita	Guerrero Sánchez [1]
<b>Referencia</b>	[1] M. Guerrero Sánchez, “Caracterización de la conectividad de las redes neurales en el lóbulo temporal medial mediante la teoría de grafos al comparar dos paradigmas de memoria episódica a partir de imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) en sujetos sanos.”, Trabajo de grado profesional, Bioingeniería, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia, 2023.
Estilo IEEE (2020)	



Centro de Documentación Ingeniería (CENDOI)

**Repositorio Institucional:** <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - [www.udea.edu.co](http://www.udea.edu.co)

**Rector:** John Jairo Arboleda Céspedes.

**Decano/Director:** Julio César Saldarriaga Molina.

**Jefe departamento:** John Fredy Ochoa Gómez.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

## **Dedicatoria**

A mi hermano quien ha sido la mayor inspiración en esta carrera; motor y fortaleza en mi vida con su sonrisa infinita.

A mis padres por su apoyo incondicional para lograr mis metas y sueños, porque han sido las manos que han soportado cada uno de mis pasos, gracias a ellos estoy aquí.

A mi novio, quien me ha alentado a no rendirme, quien ha sido la voz de la razón y el refugio cuando la ansiedad me invadía.

## **Agradecimientos**

A todos los profesores con quienes reí y superé retos, quienes día a día con sus conocimientos y paciencia formaron las bases para la profesional que soy hoy, tanto en conocimientos como persona.

A mis tutores John Fredy Ochoa y Claudia Aponte por su gran disposición, todo su conocimiento y ayuda. Son grandes profesionales y personas.

A la UdeA, porque en sus espacios me conocí y crecí; me permitió conocer a muchas personas en este proceso, todos y cada uno ellos que me han enseñado algo para la vida.

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	9
ABSTRACT	10
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVOS	13
A. Objetivo general	13
B. Objetivos específicos	13
III. MARCO TEÓRICO	14
Resonancia magnética (RM)	14
Resonancia Magnética Funcional (fMRI)	14
Paradigmas	14
Diseño en bloques	14
Lóbulo temporal medial (LTM)	14
Memoria episódica	15
Teoría de grafos	15
Medidas de grafos	15
Grado	15
Grado conjunto	16
Fuerza	16
Densidad	16
Caminos y paseos	16
Distancia y longitud de ruta característica	16
Longitud de ruta característica, eficiencia global, excentricidad, radio, diámetro	16
Probabilidad de ciclo	16
Coeficiente de agrupamiento o Clustering	16

IV. METODOLOGÍA	17
Tipo de estudio	17
Muestra	17
Población de estudio	17
Criterios de elegibilidad	17
Variables	17
Plan de análisis	17
Técnicas y procedimientos	18
Grado de centralidad	20
Coeficiente de Clustering o coeficiente de agrupamiento	20
Shortest path length o camino más corto	20
V. RESULTADOS	22
1. Obtención de métricas	22
2. Resultados prueba t-student	29
VI. ANÁLISIS	31
VII. CONCLUSIONES	33
REFERENCIAS	35

## LISTA DE TABLAS

TABLA I. VARIABLES PRESENTES EN LOS REPOSITARIOS	17
TABLA II. PARADIGMA DOMINANTE EN PROMEDIOS DE CADA MEDIDA Y HEMISFERIO CALCULADOS.	28
TABLA III. PRUEBA ESTADÍSTICA T-STUDENT PARA MÉTRICA DE GRADO DE CENTRALIDAD DE GRAFOS TOMADAS A PARTIR DE MATRICES DE CONECTIVIDAD.	29
TABLA IV. PRUEBA ESTADÍSTICA T-STUDENT PARA MÉTRICA DE COEFICIENTE DE CLUSTERING DE GRAFOS TOMADAS A PARTIR DE MATRICES DE CONECTIVIDAD.	30
TABLA V. PRUEBA ESTADÍSTICA T-STUDENT PARA MÉTRICA DE CAMINO MÁS CORTO DE GRAFOS TOMADAS A PARTIR DE MATRICES DE CONECTIVIDAD.	30

## LISTA DE FIGURAS

- Fig. 1. Matriz de conexión para grupo 1, paradigma aplicado de memoria episódica no verbal. 22
- Fig. 2. Matriz de conexión para grupo 1, paradigma aplicado de memoria episódica no verbal. 23
- Fig. 3. Grado de centralidad para hipocampo izquierdo e hipocampo derecho, para sujetos sanos al aplicar paradigma de memoria no verbal y verbal. 24
- Fig. 4. Grado de centralidad parahipocampo, en cada hemisferio, para sujetos sanos al aplicar paradigma de memoria episódica no verbal y verbal. 25
- Fig. 5. Clustering hipocampo izquierdo y derecho del conjunto de pacientes seleccionados para aplicación de paradigma de memoria episódica no verbal y verbal. 26
- Fig. 6. Clustering en parahipocampo de ambos hemisferios de los grupos 1 y 2, donde se les aplicó paradigma de memoria episódica no verbal y verbal. 26
- Fig. 7. Camino más corto para hipocampo izquierdo y derecho, en sujetos sanos para grupo 1 y grupo 2, al aplicar paradigma de memoria episódica no verbal y verbal. 27
- Fig. 8. Camino más corto parahipocampo izquierdo y derecho en sujetos cuyo paradigma aplicado activa memoria episódica verbal y no verbal. 28

## SIGLAS, ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

<b>RM</b>	Resonancia magnética
<b>fMRI</b>	Resonancia magnética funcional
<b>LTM</b>	Lóbulo temporal medial
<b>ME</b>	Memoria episódica
<b>ROI</b>	Región de interés



---

## RESUMEN

El presente proyecto abarca el procesamiento de imágenes obtenidas a partir de estudios de resonancia magnética funcional (fMRI) en dos repositorios libres, donde se evalúa memoria episódica visual y verbal, en un grupo de 75 sujetos sanos en total. En dichos estudios los sujetos realizaban una serie de estímulos, determinados por pautas llamadas paradigmas, donde se buscaba la activación de las áreas de memoria a evaluar.

Para llegar al cumplimiento de los objetivos planteados la metodología se basa en el procesamiento de dichas imágenes de los dos repositorios luego de un preprocesamiento hasta el nivel de suavizado. Aplicando la toolbox GRETNA, para la construcción de matriz de conectividad con una correlación estática, y la transformada Z de Fisher se llega al cálculo de tres métricas de grafos como lo son grado de centralidad, camino más corto y clustering; dichas medidas se obtuvieron para cada sujeto, agrupándose en matrices por medio de Python y presentándose gráficamente como caja y bigotes con un análisis basado en pruebas estadísticas no paramétricas.

Se confirma por medio de los ROI evaluados la ubicación de la activación de los sujetos como lo son (hipocampo derecho, hipocampo izquierdo y parahipocampal), además de obtenerse diferencias sugestivas entre ambos repositorios, basados en las pruebas y métricas tomadas, lográndose así una caracterización de dichas redes.

Con dos datos significativos en parahipocampo, para medida de grado de centralidad y camino más corto, se sugiere mayor importancia de esta estructura a la hora de codificar la información, para lo cual se requieren más estudios en esta ruta. Además de obtenerse concordancia para activación en hemisferio izquierdo en memoria episódica verbal y para hemisferio derecho en memoria episódica no verbal.

***Palabras clave* — fMRI, redes neurales, teoría de grafos, memoria episódica, grado de centralidad, camino más corto, coeficiente de agrupamiento.**

---

ABSTRACT

The present project covers the processing of images obtained from functional magnetic resonance (fMRI) studies in two free repositories, where visual and verbal episodic memory is evaluated, in a group of 75 healthy subjects in total. In these studies, the subjects performed a series of stimuli, determined by guidelines called paradigms, where the activation of the memory areas to be evaluated was sought.

To achieve the objectives, set the methodology is based on the processing of these images from the two repositories after preprocessing to the smoothing level. Applying the GRETNA toolbox, for the construction of connectivity matrix with a static correlation, and the Fisher Z transform comes to the calculation of three graph metrics such as degree of centrality, shorter path and clustering; These measurements were obtained for each subject, grouped into matrices by means of Python and presented graphically as a box and whiskers with an analysis based on non-parametric statistical tests.

The location of the activation of the subjects as they are (right hippocampus, left hippocampus and parahippocampal) is confirmed by the evaluated ROI, in addition to obtaining suggestive differences between both repositories, based on the tests and metrics taken, a characterisation of these networks.

With two significant data in parahippocampus, for measure of degree of centrality and shorter path, it is suggested that this structure is more important when encoding information, for which more studies are required in this route. In addition to obtaining concordance for activation in the left hemisphere in verbal episodic memory and for the right hemisphere in nonverbal episodic memory.

***Keywords* — fMRI, neural networks, graph theory, episodic memory, degree of centrality, shortest path, clustering coefficient.**

---

## I. INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética como técnica de imagenología se ha convertido en una de las más relevantes, dado el detalle con el cual permite observar los órganos y los tejidos internos facilitando el diagnóstico y tratamiento por imágenes [1].

Una modalidad de la resonancia magnética que aporta desde el conocimiento de la información sensorial, enfocada más en la actividad funcional que, en la estructura, es la resonancia magnética funcional (fMRI), donde se logra un mapeo de la función cerebral, basándose en la realización de tareas, las cuales generan una activación en diversas zonas del cerebro. Bajo esta modalidad de resonancia magnética, se observa la lateralización y la localización funcional de las áreas elocuentes [2].

Para lograr la activación requerida en cada uno de los estudios, en clínica con pacientes o en sujetos sanos en investigación, es necesario un apoyo interdisciplinario, el cual abarca neuropsicología, bioingeniería, bioestadística, neuroradiología, neurología, entre otros. Todos estos conocimientos parten del diseño de un paradigma, o conjunto de tareas que debe realizar el paciente o sujeto durante la adquisición de las imágenes de resonancia magnética, estos estímulos desencadenan un modelo metabólico hemodinámico, donde se presenta consumo de glucosa, consumo de oxígeno e incremento de volumen sanguíneo en la zona de activación [3].

Dado que las zonas de activación varían dependiendo del tipo de estudio, el diseño del paradigma también lo hará. En este caso para evaluación de memoria episódica es necesario un paradigma donde se logra la activación del lóbulo temporal medial, que comprende diversas estructuras como el hipocampo, una parte del cerebro relacionado con los procesos de memoria [4].

Los datos tratados en este proyecto han sido evaluados previamente por medio de un posprocesamiento hasta la etapa de suavizado, con los cuales se comparan estadísticamente al aplicar análisis de primer y segundo nivel, con el objetivo de analizar la activación en las diferentes áreas involucradas en el proceso de memoria episódica como lo describe Monsalve [5].

Para la visualización de la actividad de redes neurales es posible hacer uso de la teoría de grafos, la cual relaciona nodos para generar y explicar los tipos de conexiones existentes [6].

---

Este proyecto busca caracterizar dichas conectividades funcionales por medio de las medidas de esta teoría, al comparar dos paradigmas de memoria episódica verbal y visual, en sujetos sanos, como una base para la eficiencia de aplicación de paradigmas.

---

## II. OBJETIVOS

### *A. Objetivo general*

Caracterizar la conectividad funcional por medio de las medidas de la teoría de grafos al comparar dos paradigmas de memoria episódica en imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) en sujetos sanos.

### *B. Objetivos específicos*

- Describir las características de la conectividad funcional en el lóbulo temporal medial, con dos paradigmas de memoria episódica (verbal y visual).
- Comparar las medidas de la teoría de grafos entre los dos paradigmas de memoria episódica.
- Determinar si hay diferencias en conectividad entre los dos paradigmas de memoria episódica.

---

### III. MARCO TEÓRICO

*Resonancia magnética (RM):* La resonancia magnética es una técnica de imagenología no invasiva con gran capacidad de obtener una caracterización y diferenciación de tejidos blandos en diferentes zonas del cuerpo, a través de campos magnéticos, ondas de radiofrecuencia, grandes imanes y un procesamiento de las imágenes mediante software especializado y computador [7].

*Resonancia Magnética Funcional (fMRI):* Esta modalidad de resonancia magnética es un método avanzado de la resonancia magnética para el estudio de las funciones cerebrales de sujetos sanos y pacientes neuropsiquiátricos, enfocada en fenómenos del metabolismo y actividad neuronal, tanto en reposo como en tareas [8].

Más específicamente aporta información sensorial, de mapeo de la función del cerebro humano, mediante cambios del flujo sanguíneo, como su nombre lo indica esta modalidad se encuentra orientada a la funcionalidad del cerebro [2].

*Paradigmas:* Los paradigmas son diseños de tareas experimentales más complejos que pueden incluir la realización de pruebas motoras o cognitivas durante el registro, en algunas ocasiones con el apoyo de dispositivos electrónicos compatibles con el resonador, con el fin de generar activación en las zonas de interés, este conjunto de tareas requiere en algunos casos mayor tiempo de registro y una curva de aprendizaje más lenta para el investigador y el sujeto [8].

*Diseño en bloques:* Los bloques son representaciones de dos o más condiciones de un mismo evento activado de manera alternada por secuencias periódicas en intervalos del mismo tiempo, con condiciones de control y de reposo. La condición de control o experimental es donde se busca una activación por medio del desarrollo de una tarea. Y la condición de reposo, requiere inactividad por parte del sujeto al no realizar ninguna acción en este periodo de tiempo [9][10].

*Lóbulo temporal medial (LTM):* El LTM se encuentra compuesto de diversas estructuras, como el hipocampo, la corteza parahipocampal, la perirrinal, y la entorrinal, este conjunto facilita el funcionamiento de la memoria declarativa, esta hace parte de la memoria episódica y algunos

autores también la atribuyen que algunas de estas estructuras intervienen en la toma de decisiones al evocar [11].

La estructura que se encuentra mayormente asociada con la memoria episódica es el hipocampo, el cual incluye el giro dentado, la asta de Amón y el subículo, este tiene comunicación con los cuerpos mamilares y el núcleo anterior del tálamo por medio del fórnix. Cualquier alteración en la ME dificultará el almacenamiento de nueva información, es decir, amnesia anterógrada [11].

*Memoria episódica:* La memoria episódica (ME) se define como un sistema neurocognitivo encargado de facilitar el recuerdo de hechos asociados a experiencias vividas diariamente, almacenar y evocar la información relacionada con el tiempo, el espacio y el lugar donde ocurren las vivencias, incluyendo los detalles de los sucesos [11].

Depende del correcto funcionamiento del lóbulo temporal medial (LTM), especialmente del hipocampo, que a su vez se encuentra conectado con redes de la corteza entorrinal, parahipocampal, prefrontal, perirrinal y parietal, y con diferentes redes de asociación cortical [11].

*Teoría de grafos:* Se trata de una teoría en la cual es posible expresar como un conjunto de nodos darse o no presentar unión entre sí y con otros nodos [6]. Esta herramienta se aplica a la conectividad funcional, con un abordaje topológico de la red cerebral, se analiza a partir de la interacción entre conexiones y nodos, con el fin de identificar propiedades globales de integración y segregación de la red, y a su vez determinar propiedades individuales de los nodos en un contexto de la dinámica global, y con esto la asociación con síntomas específicos y valor predictivo [12].

*Medidas de grafos:*

*Grado:* Esta medida hace referencia al número de enlaces conectados al nodo [13]. Permitiendo cuantificar el número de conexiones que posee cada nodo en la red, con ello se clasifican los nodos con mayor conexión o núcleos hub, los que a su vez señalan cuantas vías más cortas pasan por un nodo en específico [14].

---

*Grado conjunto:* Corresponde al número de nodos que tienen conexiones salientes o entrantes [13].

*Fuerza:* Es la suma de los pesos de los enlaces conectados al nodo [13].

*Densidad:* Se refiere a la fracción de conexiones presentes a conexiones posibles [13].

*Caminos y paseos:* Los caminos son secuencias de nodos vinculados que no pasan por un solo nodo más de una vez. Y los paseos son secuencias de nodos vinculados que pueden pasar por un solo nodo más de una vez [13].

*Distancia y longitud de ruta característica:* Esta matriz describe si los pares de nodos están conectados por rutas. Contiene longitudes de los caminos más cortos entre todos los pares de nodos. La longitud de ruta característica hace referencia a la longitud de ruta más corta promedio en la red [13].

*Longitud de ruta característica, eficiencia global, excentricidad, radio, diámetro:* La longitud de ruta característica es la longitud de ruta más corta promedio de la red. La eficiencia global es la longitud de ruta más corta inversa promedio. Excentricidad abarca la longitud máxima del camino más corto entre un nodo y cualquier otro. El radio es la mínima excentricidad y el diámetro la máxima [13].

*Probabilidad de ciclo:* Son caminos que inician y finalizan en el mismo nodo. Su probabilidad para una longitud de trayecto “d” es la fracción de todos los trayectos de longitud “d-1” [13].

*Coefficiente de agrupamiento o Clustering:* Se refiere a la adyacencia local dentro de la red, es decir a la cantidad de conexiones de nodos cercanas en un nodo [14].



#### IV. METODOLOGÍA

*Tipo de estudio:* transversal, observacional y analítico.

*Muestra:* se parte de un análisis de conectividad funcional de imágenes de fMRI para 75 participantes de dos repositorios libres, a los cuales se les ha aplicado dos tipos de paradigmas de memoria episódica [15] [16].

*Población de estudio:* participantes de dos repositorios, con una edad entre 18 a 30 años, provenientes o residentes de la ciudad de New York y de China los cuales no presentan alteraciones cognitivas.

*Criterios de elegibilidad:* Las imágenes procesadas se obtienen de repositorios libres, cuyos paradigmas implementados evalúan memoria episódica tanto visual como verbal, en sujetos sin alteraciones cognitivas ni visuales, con algunos datos demográficos similares, como lo son edad.

*Variables:* Esta se encuentran descritas en la tabla I.

TABLA I.  
VARIABLES PRESENTES EN LOS REPOSITARIOS

Variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Unidad de medida	Valores obtenidos
Edad	Edad en años	Cuantitativa	Continúa de razón	Años	De cero en adelante
Sexo	Sexo del sujeto	Cualitativa	Nominal dicotómica	Categoría	1: Hombre 2: Mujer
Activación hipocampal	Área de activación obtenida	Cuantitativa	Continúa de razón	Categoría	Métricas de grafos
Activación parahipocampal	Área de activación obtenida	Cuantitativa	Continúa de razón	Categoría	Métricas de grafos

VARIABLES DE INTERÉS EN EL INFORME PRESENTE CON RESPECTO A LOS SUJETOS DE AMBOS REPOSITARIOS.

*Plan de análisis:* Se hará comparación entre grupos, en este caso se realizará énfasis en pruebas estadísticas no paramétricas, debido a la naturaleza de los datos tomados de la base de datos. La prueba t-student comparará los tres conjuntos de medidas calculadas de los dos promedios independientes de cada base de datos.

Esta prueba se basa en formular la hipótesis nula y la hipótesis verdadera, donde se parte del supuesto de que no hay diferencia relevante en la media de las dos muestras. El valor de significancia elegido es de  $p < 0.05$ , es decir, este es el rango donde existe la probabilidad de rechazar la hipótesis nula [17]. Logrando así la comparación de los dos grupos de sujetos en cada una de las variables cuantitativas obtenidas de las matrices de conectividad.

Además, se aplicará D-Cohen en los datos significativos para evaluar cuán relevantes son estadísticamente hablando.

*Técnicas y procedimientos:* Estos datos son obtenidos de dos bases de datos de OPEN NEURO. El primero de ellos estudia 31 participantes (de los cuales se incluyen 28, debido a que no tenían el primer corrido con el cual se trabajó el posprocesamiento), de la ciudad de New York, a los cuales se les aplicó un paradigma de memoria episódica no verbal (visual), en 4 bloques de 8m 40s, los cuales se detallan en el artículo: “Multi-echo fMRI replication sample of autobiographical memory, prospection and theory of mind reasoning tasks” Elizabeth DuPre, Wen-Ming Luh, y R. Nathan Spreng doi: 10.1038/sdata.2016.116 [15].

El segundo repositorio es “Multiple interactive memory representations underlie the induction of false memory.” Bi Zhu, Chuansheng Chen, Xuhao Shao, Wenzhi Liu, Zhifang Ye, Liping Zhuang, Li Zheng, Elizabeth F. Loftus, y Gui Xue. doi: 10.1073/pnas.1817925116. Donde se evaluó memoria episódica verbal, a 59 sujetos chinos, de los cuales se preprocesan un total de 47 sujetos, debido a que faltaban algunas imágenes estructurales o funcionales, necesarias para el posprocesamiento [16].

Ambos repositorios han sido elegidos luego de una revisión donde se evalúan los paradigmas aplicados y su pertinencia en sujetos sanos.

Así mismo dichos datos tuvieron un preprocesamiento, por medio de la toolbox CONN [18] alojada en Matlab con lenguaje SPM, donde se le aplican los respectivos pasos de limpieza y organización de las imágenes. Como el slice timing, o corrección de movimiento de cabeza de los pacientes, de cada volumen de imágenes obtenidas por paciente con base a un volumen de referencia. Así mismo estas imágenes cuentan con una realineación, realizada por medio de mínimos cuadrados y una transformación espacial tipo cuerpo rígido. A dichos datos se les llevó a un mismo espacio MNI, por medio de la normalización, también a una segmentación, para la separación de cada uno de los tejidos del sistema

---

nervioso (materia gris, blanca, líquido cefalorraquídeo y hueso) y como último paso se le aplicó un suavizado, con un FWHM, para una matriz simétrica [19]. Dicho filtro es de 0.01 Hz [15]. Otros parámetros que se tuvieron en cuenta para dicho procesamiento de las imágenes, fue el del orden de los cortes como interleaved bottom-up, dada la marca del resonador donde las imágenes fueron tomadas (General Electric), los outlier se presentaron en el nivel más alto de 99 percentiles, dando un movimiento máximo de cabeza de 2mm y un valor de z de threshold de 9.

Uno de los parámetros que se revisaron del posprocesamiento es que todos los sujetos no superaran un movimiento máximo de cabeza de 2mm, garantizando así calidad en los datos.

A partir de este paso se tomaron los datos y se llevaron a la toolbox GREYNA [20], la cual también trabaja sobre SPM.

Se estableció el grupo 1 como los 28 sujetos de la base de datos OPEN NEURO a los cuales se les aplicó el paradigma de memoria episódica no verbal y el grupo 2 como los 47 sujetos del segundo repositorio de OPEN NEURO, con paradigma de memoria episódica verbal, detallados anteriormente.

En GREYNA, se procede a crear la matriz de conexión, esta se aplica con una correlación estática y se basa en el atlas 116 de etiquetado anatómico automatizado (AAL116), un histograma de las regiones de interés en el cerebro de 3mm de tolerancia, dicha tolerancia se ha elegido por la gran carga operacional que la tolerancia de 1mm generaba, y para el proyecto, esta no era tan explícitamente necesaria [21]. Esta aplicación permitirá segmentar las zonas de interés (ROI) en las matrices de conexión. Dichas matrices de conexión también trabajan mediante la transformación Z de Fisher, la cual es la base para realizar la discretización de la señal y el siguiente paso en el análisis neural.

Para la construcción de las matrices de conectividad, se tomó cada sujeto de cada base de datos independientemente, por medio de GREYNA aplicando una correlación estática, pasando por diferentes métricas de transformación de las imágenes, hasta la transformación Z de Fisher.

Dando como resultado en cada caso cierta cantidad de matrices dependiente de las corridas aplicadas a los sujetos, las cuales variaban la intensidad y gama de colores dependiendo de la conectividad en cada ROI.

A partir de las matrices de conexión se procedió a calcular las métricas de análisis nodales de las redes neurales. Las medidas elegidas fueron grados de centralidad, camino más corto, y coeficiente de clustering, basadas en la importancia que se tienen en la teoría de grafos. Estas métricas fueron aplicadas a cada sujeto individualmente y para cada corrida de paradigma aplicada a cada paciente. Se calcularon nuevamente a partir de la toolbox GRETNA, y 3 métricas nodales, las cuales se describen a continuación.

*Grado de centralidad:* el cual describe el número de conexiones que posee cada nodo en la red. Y dicho valor, aporta conocimiento sobre los nodos altamente conectados o núcleos hub, los que a su vez señalan cuantas vías más cortas pasan por un nodo en específico [14].

*Coefficiente de Clustering o coeficiente de agrupamiento:* determina el nivel de adyacencia local dentro de la red o cantidad de conexiones de nodos adyacentes en un nodo [14].

*Shortest path length o camino más corto:* indica la proximidad con la que cierto nodo se encuentra más conectado que con los demás, dando una idea de la conectividad de la red y su el camino más eficiente de comunicación [14].

Con el fin de aplicar un tratamiento de datos idóneo para la cantidad de métricas a evaluar, se procedió a ejecutar una técnica de agrupación de los datos en matrices bidimensionales, con la cantidad de subregiones o ROI obtenidos del atlas vs la cantidad de sujetos en cada base de datos, para cada promedio de grado de centralidad, camino más corto y coeficiente de agrupamiento. Y posterior a ello se les aplicaron pruebas estadísticas de t-student, todo lo anterior por medio del lenguaje de programación Python.

Para lograr una organización de los datos de cada medida de centralidad de los grafos, estos fueron agrupados en 6 matrices, es decir, una matriz por cada medida de cada hemisferio, donde se almacenó el promedio de cada medida, por cada sujeto, por cada base de datos por medio de Python.

Estas a su vez fueron subdivididas según los ROI de interés, como lo son hipocampo tanto en el hemisferio izquierdo como derecho, los cuales en el atlas AAL116 están representados por los ROI 37 y 38 en ese orden y parahipocampal izquierdo y derecho en los ROI 39 y 40 respectivamente.

---

Finalmente dado que se obtuvieron dos datos significativos a partir de la prueba de t-student, se aplicó por medio del paquete estadístico Pingouin de Python, la prueba de d-cohen, para obtener la relación de importancia de las diferencias obtenidas en los datos con un  $p < 0.05$ .

## V. RESULTADOS

### 1. Obtención de métricas.

Se presentan las matrices de algunos sujetos de ambas bases de datos (véase en figura 1 y 2) donde se observan los cambios en las gamas de colores según los ROI activados basados en el atlas AAL116. Para mayor o menor actividad en las filas y columnas entre la 37 y la 40.

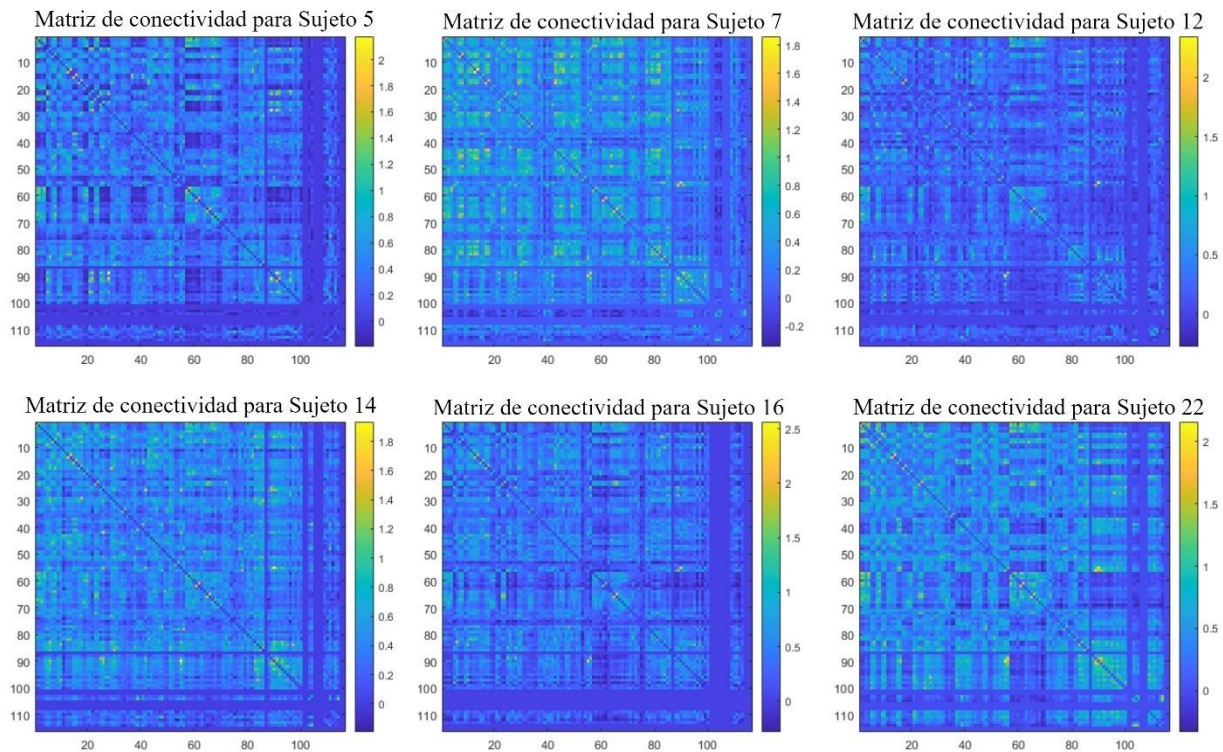


Fig. 1. Matriz de conexión para grupo 1, paradigma aplicado de memoria episódica no verbal.

Matriz de conexión de algunos sujetos seleccionados de la base de datos para el grupo 1 y activación en memoria episódica no verbal donde se evidencian cambios de activación entre sujetos, en los ROI 37 al 40, ubicados en cada eje de las gráficas.

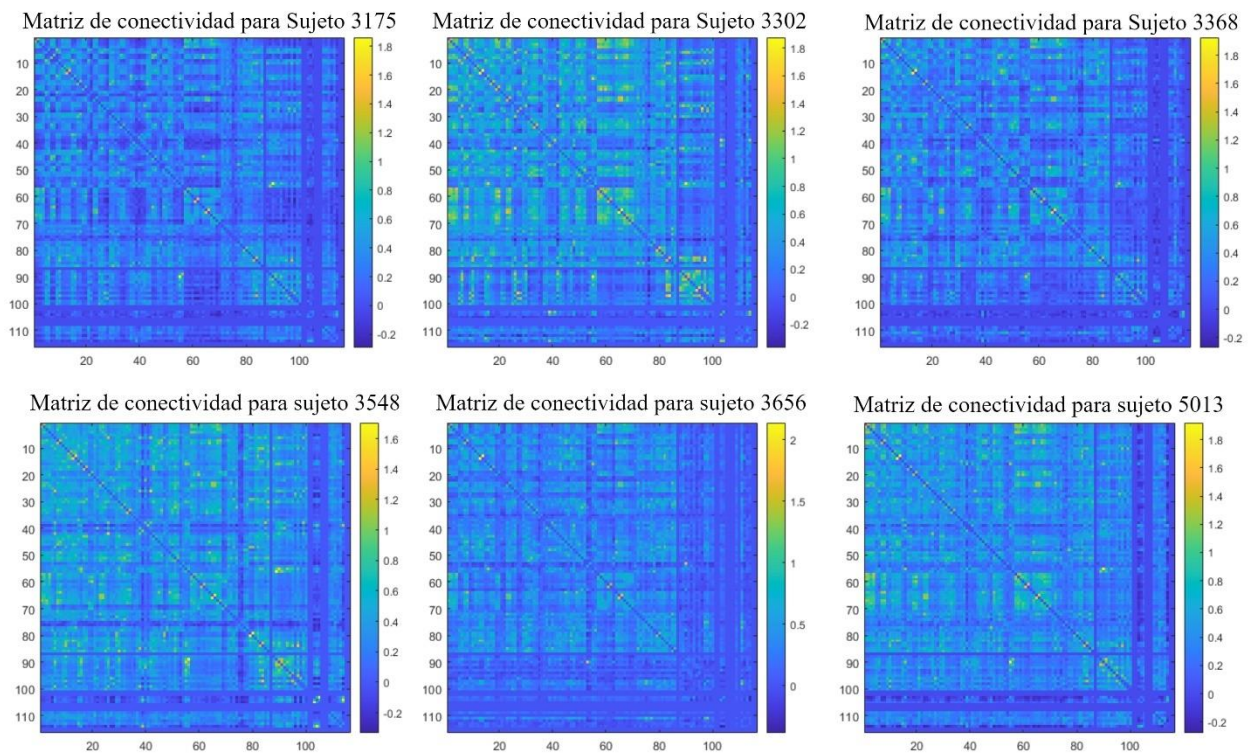


Fig. 2. Matriz de conexión para grupo 1, paradigma aplicado de memoria episódica no verbal.

Matriz de conexión de algunos sujetos seleccionados de la base de datos para el grupo 2 y activación en memoria episódica verbal donde se evidencian cambios de activación entre sujetos, en los ROI 37 al 40, ubicados en cada eje de las gráficas.

A partir del grado de centralidad (véase en figura 3) del hipocampo izquierdo se puede observar que el promedio es de 18.75 para el grupo 1, mientras que para el grupo 2 es de 17.5, la distribución de los datos en general es más uniforme en el grupo 2 que en el grupo 1, donde se encuentran dos datos atípicos en valores cercanos a 6.25. Para el hipocampo derecho el promedio es de 11.25 en el grupo 1 y aproximadamente un 0.05 menor que en el grupo 2. En este conjunto de datos se encuentra mayor diferencia en cuanto a distribución, donde en el grupo 1, del 25% al 75% de los datos oscilan entre 5.05 y 12.5, mientras que en el grupo 2, el 25% se encuentra en 7.5 mientras que el 75% se encuentra en el mismo 12.5.

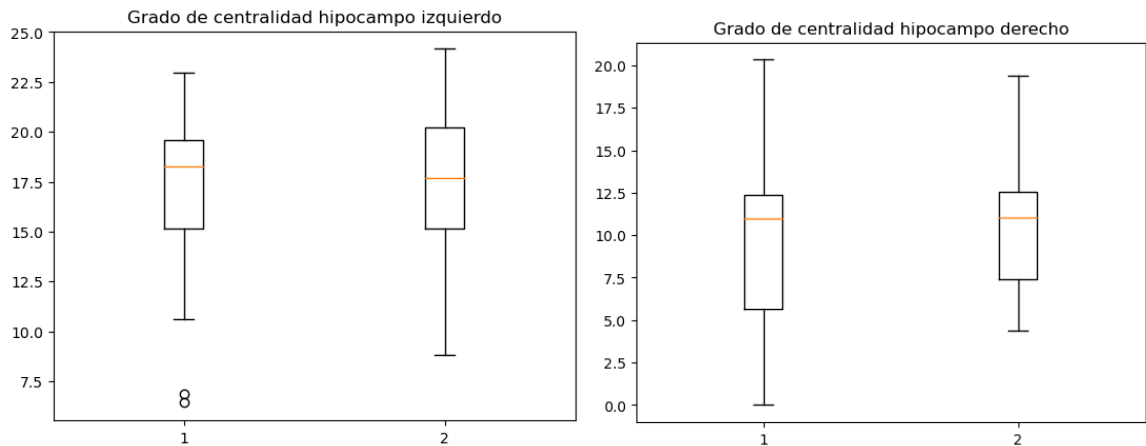


Fig. 3. Grado de centralidad para hipocampo izquierdo e hipocampo derecho, para sujetos sanos al aplicar paradigma de memoria no verbal y verbal.

Gráfico donde se encuentra el grado de centralidad en hipocampo izquierdo (izq.) para grupo 1 a la izquierda vs grupo 2 a la derecha. E Hipocampo derecho (der.) para grupo 1 a la izquierda vs grupo 2 a la derecha. Los datos para los sujetos del grupo de memoria no verbal se encuentran en el lado izquierdo de cada para de gráficos y para memoria verbal se encuentran en el lado derecho.

En la figura 4 se presentan los gráficos de caja y bigotes aplicados al parahipocampo el promedio es de 9.5 en el grupo 1 y de 11.25 para el grupo 2, en el hemisferio izquierdo. En comparación con 12.9 aproximadamente para el grupo 1 y de 11.5 en el grupo 2 para el hemisferio derecho. Las distribuciones del 25% y del 75% en el hemisferio izquierdo se encuentran entre 6.25 y 12, en el grupo 1 y entre 7 y 13 para el grupo 2 en el parahipocampo izquierdo. Para el hemisferio derecho las distribuciones muestran una diferencia considerable, ya que para el grupo de memoria episódica verbal el 25% de los datos se encuentra en 7 y el 75% de los mismos en 15, en contraste con los del grupo 2, que son de aproximadamente 9.8 y 14.5 respectivamente. En este grupo de datos no se evidencian datos atípicos.



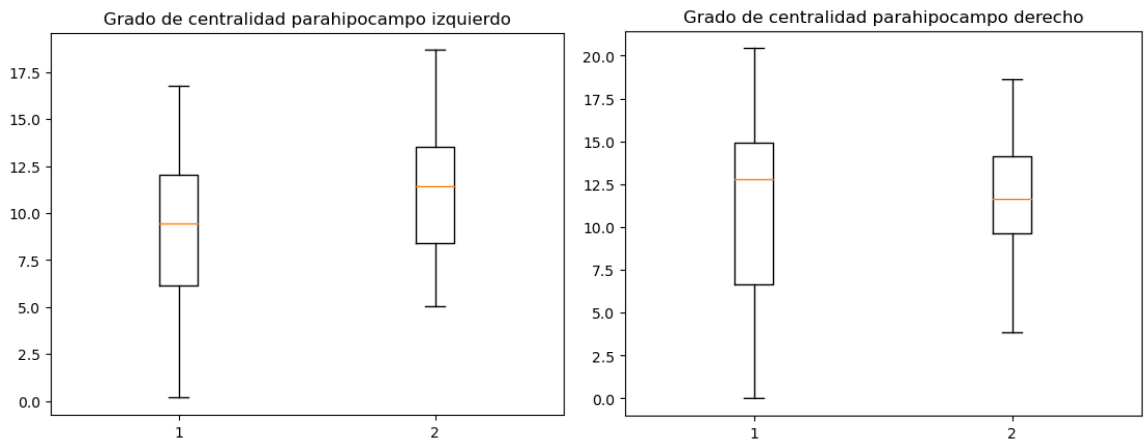


Fig. 4. Grado de centralidad parahipocampo, en cada hemisferio, para sujetos sanos al aplicar paradigma de memoria episódica no verbal y verbal.

Gráfico donde se encuentra el grado de centralidad en parahipocampo izquierdo (izq.) para grupo 1 a la izquierda vs grupo 2 a la derecha. E Hipocampo derecho (der.) para grupo 1 a la izquierda vs grupo 2 a la derecha. Los datos para los sujetos del grupo de memoria no verbal se encuentran en el lado izquierdo de cada para de gráficos y para memoria verbal se encuentran en el lado derecho.

La representación del coeficiente de Clustering para el hipocampo izquierdo (véase en figura 5) presenta 3 valores atípicos en el grupo de memoria no verbal y 1 para el grupo de memoria verbal, sus promedios son de 0.283 y de 0.270 en cada caso. Las distribuciones varían 0.248 y 0.292 en sus cuartiles superior e inferior en el grupo 2 y en el grupo 1 el intervalo es de 0.2625 y 0.0302 respectivamente. En el caso del hemisferio derecho los valores promedio son de 0.3 para el grupo 1 y de 0.28 para el grupo 2.

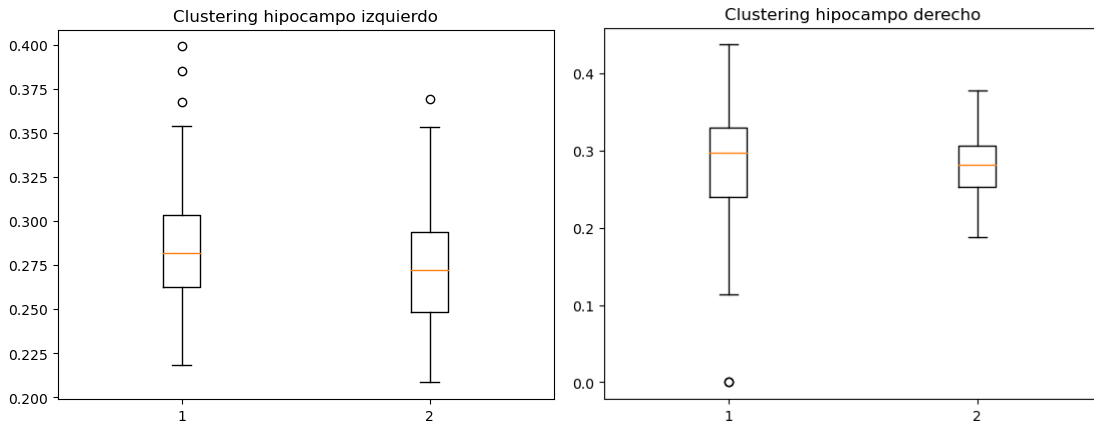


Fig. 5. Clustering hipocampo izquierdo y derecho del conjunto de pacientes seleccionados para aplicación de paradigma de memoria episódica no verbal y verbal.

Gráfico donde se encuentra el coeficiente de clustering en hipocampo izquierdo (izq.) para grupo 1 a la izquierda vs grupo 2 a la derecha. E Hipocampo derecho (der.) para grupo 1 a la izquierda vs grupo 2 a la derecha. Los datos para los sujetos del grupo de memoria no verbal se encuentran en el lado izquierdo de cada para de gráficos y para memoria verbal se encuentran en el lado derecho.

Ahora bien, para el parahipocampo en el hemisferio izquierdo se observan valores de 0.3 para el grupo 1 y para grupo 2 de 0.32 en promedio. En el hemisferio derecho el promedio es de 0.34 en el grupo 1 y de 0.32 en el grupo 2. Los datos en el grupo 2 se encuentran más cercanamente distribuidos que en comparación con el grupo 1, ya que el 25% y 75% del grupo 1 en el hemisferio izquierdo son de 0.25 y 0.36 respectivamente, de 0.28 y 0.33 en dicho orden en el grupo 2. Mientras que para el hemisferio derecho es de 0.28 y 0.35 en el grupo 1 y de 0.28 y 0.33 en el 2.

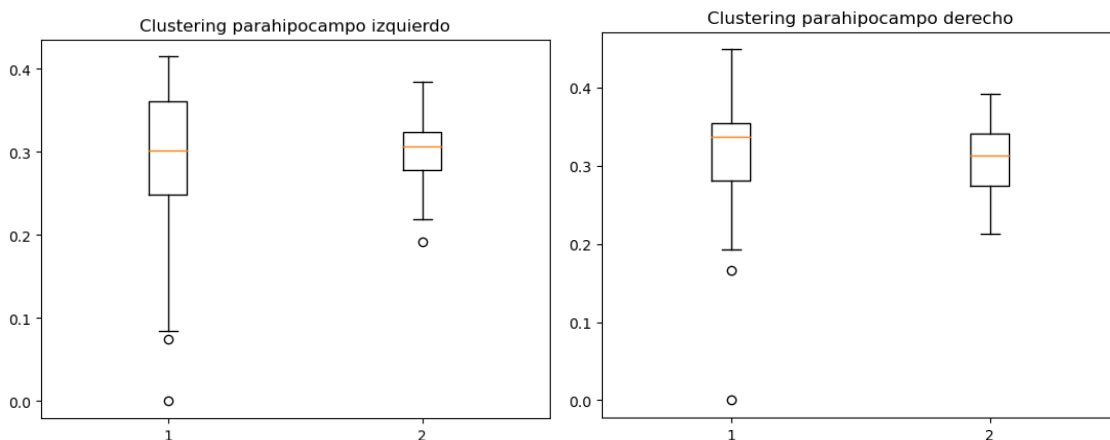


Fig. 6. Clustering en parahipocampo de ambos hemisferios de los grupos 1 y 2, donde se les aplicó paradigma de memoria episódica no verbal y verbal.

Gráfico donde se encuentran el coeficiente de clustering en parahipocampo izquierdo (izq.) para grupo 1 a la izquierda vs grupo 2 a la derecha. Y Parahipocampo derecho (der.) para grupo 1 a la izquierda vs grupo 2 a la derecha.

Para la medida de grafos que mide el camino más corto en el hipocampo izquierdo los valores son de 0.8 en el grupo 1 y de 0.7 en el grupo 2. Los datos del grupo 1, tienen 3 datos atípicos y su agrupación del 25% están en 0.505 y el 75% en 0.9 mientras que para el grupo 2, estos se encuentran en 0.25 y 0.9 respectivamente. Y posee un dato atípico a la misma altura de uno del grupo 1.

Los datos atípicos son 6 para el grupo 1 distribuidos a lo largo de intervalo del gráfico y 7 datos atípicos para el grupo 2 los cuales se encuentran más cercanos al 75% de la distribución, el promedio se aprecia igual en ambos grupos, pero la distribución se encuentra más acoplada en el grupo 2, donde los cuartiles están entre 0.9 y 0.6, y estos porcentajes para el grupo 1 se encuentran entre 1.1 y 0.85.

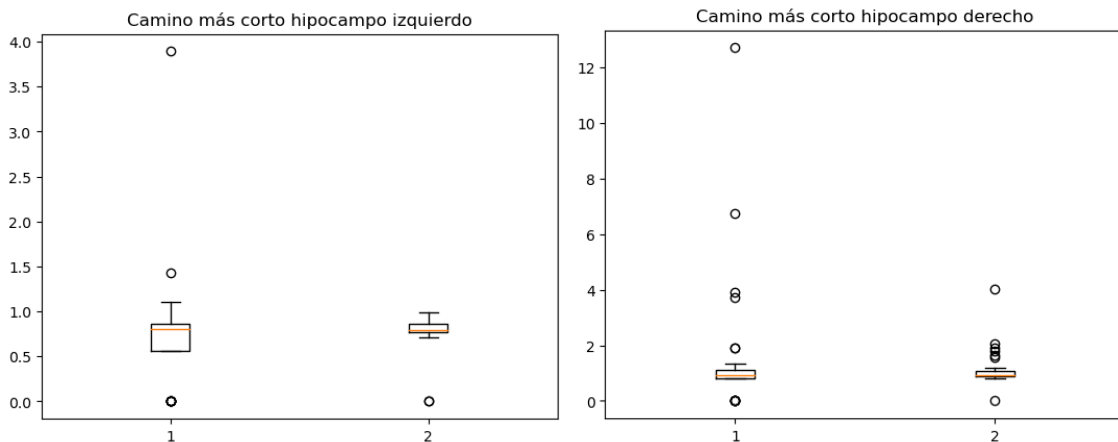


Fig. 7. Camino más corto para hipocampo izquierdo y derecho, en sujetos sanos para grupo 1 y grupo 2, al aplicar paradigma de memoria episódica no verbal y verbal.

Gráfico en el cual se representa la métrica de camino más corto en hipocampo izquierdo (izq.) para grupo 1 a la izquierda vs grupo 2 a la derecha. E Hipocampo derecho (der.) para grupo 1 a la izquierda vs grupo 2 a la derecha. Con distribuciones más pequeñas comparadas con las anteriores.

Finalmente, la medida de camino más corto en el parahipocampo izquierdo se encuentra evidentemente con diferencias de distribución de los datos para el grupo 1, se evidencia un gran intervalo en comparación con el grupo 2. Es decir, el intervalo del grupo 1 está entre 0.0 y 1.001 (promedio de 0.985) mientras que el del grupo 2 es de 0.85 y 0.99 (promedio de 0.98).

Los promedios entre el grupo 1 y el grupo 2 son muy estrechos, así como el rango de datos, donde predomina el promedio del grupo 1, por aproximadamente 0.1, (promedio grupo memoria no verbal = 0.9 y promedio grupo memoria verbal = 1). Aunque en el grupo 1 se presentan mayor cantidad de datos atípicos, con un número de 6 los datos atípicos en el grupo 2 se encuentran agrupados cerca al 75% de la distribución de estos datos.

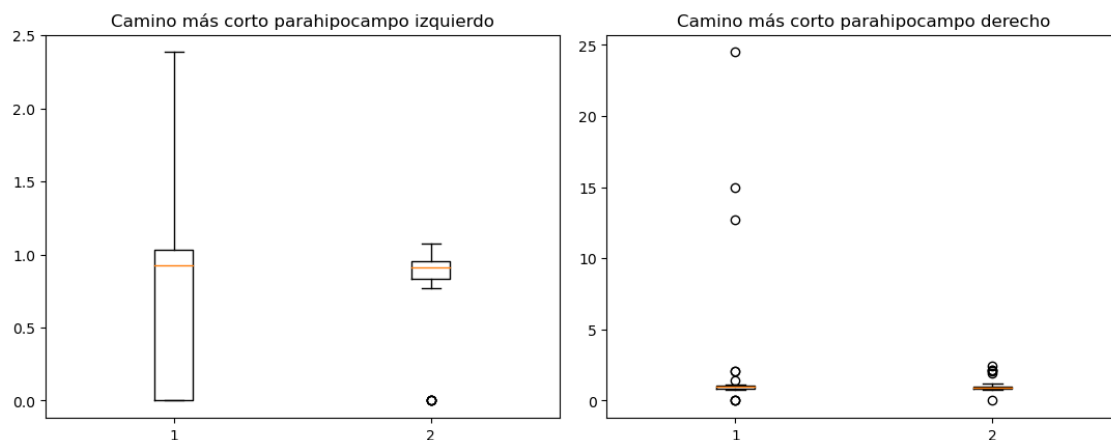


Fig. 8. Camino más corto parahipocampo izquierdo y derecho en sujetos cuyo paradigma aplicado activa memoria episódica verbal y no verbal.

Gráfico donde se representa la métrica de camino más corto en parahipocampo izquierdo (izq.) para grupo 1 a la izquierda vs grupo 2 a la derecha. Y Parahipocampo derecho (der.) para grupo 1 a la izquierda vs grupo 2 a la derecha. Y se observan diferencias de distribución de las métricas.

TABLA II.  
PARADIGMA DOMINANTE EN PROMEDIOS DE CADA MEDIDA Y HEMISFERIO CALCULADOS.

Métrica	Hemisferio	Dominancia
Grado de centralidad Hipocampo	Izquierdo	Memoria episódica no verbal
	Derecho	Memoria episódica no verbal
Grado de centralidad Parahipocampo	Izquierdo	Memoria episódica verbal
	Derecho	Memoria episódica no verbal
Coeficiente de Clustering Hipocampo	Izquierdo	Memoria episódica no verbal
	Derecho	Memoria episódica no verbal
Coeficiente de Clustering Parahipocampo	Izquierdo	Memoria episódica verbal
	Derecho	Memoria episódica no verbal

<b>Camino más corto Hipocampo</b>	Izquierdo	Memoria episódica no verbal
	Derecho	Aproximadamente iguales
<b>Camino más corto Parahipocampo</b>	Izquierdo	Memoria episódica no verbal
	Derecho	Memoria episódica no verbal

Toda la información anterior se puede sintetizar en la tabla II, donde se centra en el predominio de los promedios de cada medida en comparación de los grupos.

## 2. Resultados prueba t-student

Con el fin de reforzar los datos obtenidos se procedió a sintetizar la información de las pruebas estadísticas, t de student en las tablas III a la V, según la métrica obtenida.

En la tabla III se observan las medidas de p para el grado de centralidad, donde en ambos hemisferios del hipocampo no se obtienen valores significativos, en el hemisferio izquierdo un valor de  $p = 0.29$  y en el derecho de  $p = 0.38$ . Ahora para el parahipocampo las medidas difieren entre hemisferios, dando como resultado un valor no significativo de p en el derecho de  $p = 0.67$  pero en el parahipocampo izquierdo se obtiene un valor de  $p = 0.02$ , lo que se encuentra por debajo de 0.05, lo que hace este dato uno relevante por lo cual es seleccionado para realizar D de Cohen. La cual es calculada por medio del paquete estadístico de Python, Pingouin y da como resultado  $d\text{-Cohen} = 0.552891 \approx 0.6$  lo que puede interpretarse como una diferencia con un efecto medianamente significativo.

TABLA III.  
PRUEBA ESTADÍSTICA T-STUDENT PARA MÉTRICA DE GRADO DE CENTRALIDAD DE GRAFOS  
TOMADAS A PARTIR DE MATRICES DE CONECTIVIDAD.

<b>Estructura</b>	<b>Valor de p</b>
Hipocampo izquierdo	0.29
Hipocampo derecho	0.38
Parahipocampo izquierdo	0.02*
Parahipocampo derecho	0.67

En la tabla se observan los valores de p de la prueba estadística de t-student de grado de centralidad para cada hemisferio y estructura analizada. Además, los valores significativos se resaltan con un \*.

Para la medida de coeficiente de Clustering (véase en tabla IV), los datos no son menores a  $p = 0.05$ , en el hipocampo izquierdo y derecho son de 0.11 y de 0.82 respectivamente. Así mismo parahipocampo son de 0.30 y 0.77, respectivamente para hemisferio izquierdo y derecho.

TABLA IV.  
PRUEBA ESTADÍSTICA T-STUDENT PARA MÉTRICA DE COEFICIENTE DE CLUSTERING DE GRAFOS TOMADAS A PARTIR DE MATRICES DE CONECTIVIDAD.

Estructura	Valor de p
Hipocampo izquierdo	0.11
Hipocampo derecho	0.82
Parahipocampo izquierdo	0.30
Parahipocampo derecho	0.77

En la tabla se observan los valores de p de la prueba estadística de t-student del coeficiente de clustering por cada hemisferio y estructura analizada. En ella no se obtienen valores significativos.

Ahora bien, se encuentra nuevamente un valor significativo en el parahipocampo derecho con un  $p = 0.04$ . Los valores de p para el parahipocampo izquierdo son de 0.82, y del hipocampo, son 0.15 y 0.93 para hemisferio derecho e izquierdo en ese orden, como puede observarse en la tabla V. La D de Cohen para el valor de  $p = 0.04$  es  $0.495606 \approx 0.5$ , dicho valor tiene un efecto mediano, es decir, que la diferencia entre el parahipocampo derecho para camino más corto es medianamente significativo.

TABLA V.  
PRUEBA ESTADÍSTICA T-STUDENT PARA MÉTRICA DE CAMINO MÁS CORTO DE GRAFOS TOMADAS A PARTIR DE MATRICES DE CONECTIVIDAD.

Estructura	Valor de p
Hipocampo izquierdo	0.93
Hipocampo derecho	0.15
Parahipocampo izquierdo	0.82
Parahipocampo derecho	0.04*

En la tabla se observan los valores de p de la prueba estadística de t-student de camino más corto por cada hemisferio y estructura analizada. Además, los valores significativos se resaltan con un \*.

---

## VI. ANÁLISIS

Luego del procesamiento de las imágenes se obtuvieron dos resultados significativos. Para el grado de centralidad se obtuvo un  $p$  de 0.02 en el parahipocampo izquierdo, y para el parahipocampo derecho en la métrica de camino más corto un  $p$  de 0.04.

El grado de centralidad de la red neural representa el número de conexiones que la red tiene en un nodo específico, donde los nodos con mayor grado se denominan núcleos hub dentro de la red. Estos a su vez describen la cantidad de caminos más cortos dentro de la red que pasan por dicho nodo [22]. La importancia de este radica en que a medida que se presente mayor número de grado de centralidad en un nodo, este será más importante en la eficiencia de la comunicación de la red [22]. Otra medida de centralidad que proporciona información importante de la eficiencia de la conectividad es el camino más corto, altamente relacionado con el grado de centralidad, dado que a mayor sea este, se conocerá cuántos caminos más cortos pasan por dicho nodo, es decir, que tan próximo en promedio se encuentra de los demás nodos [22]. Por último, el coeficiente de clustering o de agrupamiento, demuestra el nivel de adyacencia local del nodo con respecto a los nodos cercanos [22].

Al igual que en estudios anteriores se comprueba la importancia del LTM específicamente del hipocampo y el parahipocampo en la red neural, donde es posible asociarlo directamente al desempeño independientemente paradigmas usados para la activación de la memoria episódica, sea verbal o no verbal [23]. Lo que en este estudio se corrobora por medio de las métricas obtenidas, en cada uno de los sujetos y en conjunto para cada grupo. Que dan idea de una estrecha red neural entre el hipocampo y el parahipocampo, entre otras estructuras [24].

Es evidente que existen diferencias entre individuos y entre grupos (paradigmas) para cada red obtenida, representada en los variables resultados de cada una de las medidas obtenidas. Las cuales representan que las propiedades topológicas de las redes cerebrales neurales están íntimamente relacionadas con las capacidades cognitivas que cada paciente presente, como nivel de afinidad con la prueba y la memoria episódica tanto verbal como no verbal [25] e influye a la hora de la activación en cada uno de los sujetos su memoria autobiográfica. Cada una de dichas diferencias están evidenciadas desde la distribución de los datos, que son en gran medida

dependientes de la calidad de la activación obtenida, esto a su vez de la concentración, y comprensión de los paradigmas por parte de los sujetos de ambos repositorios.

Se evidencia que en el grupo de sujetos a los cuales se les aplicó el paradigma de memoria episódica no verbal se obtiene una mayor respuesta en las redes neurales (véase en tabla II), dando lugar a una respuesta más consistente de las estructuras implicadas en el LTM y dicho volumen está relacionado con el rendimiento en las tareas por parte de los sujetos [23].

Para el coeficiente de clustering, se observan diferencias pequeñas entre hemisferios, pero en el parahipocampo izquierdo se lateraliza con mayor intensidad en promedio para el paradigma verbal y parahipocampo derecho para evaluación de memoria no verbal, las diferencias entre hemisferios para una misma estructura son pequeños, pero en conjunto con mapas de activación estas diferencias pueden ser cuantificadas, y aportar para identificar la lateralización de la actividad funcional en dichas estructuras, aportando en el éxito de procedimientos quirúrgicos, por ejemplo para epilepsia, donde se calcula que con una adecuada lateralización reduce las crisis epilépticas dentro de los 3 años siguientes es de un 87% contra un 45% cuando no se realiza una adecuada lateralización de la zona lesionada [26].

El parahipocampo mostró diferencias, tanto en promedios como entre grupos, esta estructura es muy importante en la memoria episódica no verbal [23]. Presentando respuesta en el hemisferio izquierdo con mayor activación en paradigmas de memoria episódica verbal y en paradigmas de memoria episódica no verbal para el hemisferio derecho; la información codificada por estas estructuras es enviada al hipocampo, dando como hipótesis la correspondencia de la conectividad del hipocampo, ya que allí se integrarían las funciones de la red [27].



---

## VII. CONCLUSIONES

La caracterización de la conectividad funcional en el lóbulo temporal medial por medio de redes neurales resulta ser muy precisa en cuanto a lograr evidencias de que se presenta una activación tanto en paradigmas de memoria episódica no verbal como verbal. Es allí donde las medidas de la teoría de grafos presentan su relevancia en identificar cuales estructuras presentan una mayor importancia en las redes.

Aunque no fue posible determinar firmemente cual de los dos paradigmas es más adecuado para obtener una mayor activación o donde las métricas fueran dominantes en todas las estructuras presentes en la activación, si se rectifica que con ambos paradigmas es posible obtener una activación considerable y la cual aunque es variable posiblemente debido a factores presentes para cada sujeto como lo son concentración y entendimiento en las pruebas, y memoria bibliográfica del cada sujeto, es posible cuantificar las redes presentes y establecer diferencias entre ellos.

Es así como esta revisión abre un gran interrogante ante los valores significativos obtenidos, para grado de centralidad de parahipocampo derecho y camino más corto en parahipocampo izquierdo, donde es necesario realizar una investigación más detallada y con respecto a otros repositorios, con el objetivo de encontrar una relación significativa para el parahipocampo y así plantear un precedente, el cual puede ser de gran ayuda en el área médica, a tener en cuenta para posibles procedimientos quirúrgicos en el LTM.

Algunas limitaciones del estudio son encontrar cuál de los dos paradigmas y en qué medida tuvieron una mejor activación. Ya que si bien por medio de la teoría de grafos es posible determinar en qué nodos se presenta una mejor conectividad, no es posible una comparación directa, la cual, si es posible realizar por medio de mapas de activación, donde se puede hacer un cálculo más cuantitativo de las medidas. Así mismo el coeficiente de clustering requiere para mayor claridad y cuantificación una articulación con los mapas de activación, y los voxels activados.

Aun así, en definitiva, la teoría de grafos es muy útil para identificar la estructura de una red neural, y así identificar diferencias con respecto a sujetos sanos, en enfermedades donde se presenten problemas de conectividad neural y con ello una herramienta para tener en cuenta al momento de una planeación quirúrgica.



---

## REFERENCIAS

- [1] N.J Cohen y H. Eichenbaum, “*Memory, amnesia, and the hippocampal system*”, p. 330, 1993.
- [2] S. Buck y M. K. Sidhu, “*A Guide to Designing a Memory fMRI Paradigm for Pre-surgical Evaluation in Temporal Lobe Epilepsy*”, *Front. Neurol.*, vol. 10, p. 1354, ene. 2020.
- [3] J. Olivares, E. Juárez, y F. García, “*El hipocampo: neurogénesis y aprendizaje*”, *Res. Gate*, jun. 2015.
- [4] “Neuropsicología de la atención, la memoria y las funciones ejecutivas”. [En línea]. Disponible en: <https://cutt.ly/w9EoUNI>
- [5] L. Monsalve Cartagena, “Determinar el área de actividad hipocampal que se obtiene a través del análisis estadístico combinado de un paradigma de memoria episódica visual y un paradigma de memoria episódica autobiográfica en imágenes de fMRI en sujetos sin alteraciones cognitivas.”, Trabajo de grado profesional, Bioingeniería, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia, 2022.
- [6] Universidad de Cantabria, 2021. *Aplicación de la teoría de grafos al estudio de la enfermedad de Alzheimer*. [online] pp.4 - 19. Disponible en: < <https://cutt.ly/k9Eo4Ky>>.
- [7] O. Caicedo y C. Aldana, «Resonancia magnética funcional: evolución y avances en clínica», 2009. [En línea]. Disponible en: <https://cutt.ly/S9EpmBZ>.
- [8] T. Labbé Atenas, E. Ciampi Díaz, J.P. Cruz Quiroga, S. Uribe Arancibia, C. Cárcamo Rodríguez *Functional magnetic resonance imaging: Basic principles and application in the neurosciences* Radiología (English Edition), Volume 60, Issue 5, September–October 2018, Pages 368-377.
- [9] D. Cadme, *Revisión sistemática de la valoración neuropsicológica en Memoria de Trabajo en Resonancia Magnética Funcional (RMf)*. Universidad del Azuay, Cuenca, 2020.
- [10] L.F.Shunta “REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LITERATURA SOBRE PARADIGMAS DE RAZONAMIENTO ABSTRACTO PARA RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (RMf)”, Universidad del Azuay, Cuenca - Ecuador, 2020.
- [11] Henao-Arboleda, Eiana, & Pineda, David. (2021). Memoria episódica en las etapas preclínicas de la enfermedad de Alzheimer genética. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 30(1), 104-114. <https://doi.org/10.46997/revecuatneuro130100104>
- [12] Sedeño, L., 2022. *La Teoría de Grafos en el estudio de la conectividad funcional en las enfermedades neuropsiquiátricas*. [online] Ri.conicet.gov.ar. Available at: <<https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/83345>> [Accessed 19 August 2022].
- [13] Sites.google.com. 2022. *Brain Connectivity Toolbox - List of measures*. [online] Available at: <<https://sites.google.com/site/bctnet/list-of-measures>> [Accessed 19 August 2022].

---

[14] Golby AJ, Poldrack RA, Brewer JB, Spencer D, Desmond JE, Aron AP, Gabrieli JD. Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain*. 2001 Sep;124(Pt 9):1841-54. doi: 10.1093/brain/124.9.1841. PMID: 11522586.

[15] DuPre, E., Luh, WM. & Spreng, R. Multi-echo fMRI replication sample of autobiographical memory, prospection and theory of mind reasoning tasks. *Sci Data* **3**, 160116 (2016). <https://doi.org/10.1038/sdata.2016.116>.

[16 no verbal]

[17] Sánchez, R. (2015) “t-Student. Usos y abusos,” *Revista mexicana de cardiología*, 26(1).

[18] Nieto, A. *CONN functional connectivity toolbox*. Available at: <https://web.conn-toolbox.org/> (Accessed: January 26, 2023).

[19] J. Ashburner et al., «SPM12 Manual The FIL Methods Group (and honorary members), 2021.

[19] *NITRC: Greta: Tool/resource info NITRC Neuro Imaging Tools & Resources Collaboratory*. Available at: <https://www.nitrc.org/projects/gretna/> (Accessed: January 26, 2023).

[20] Shi D, Zhang H, Wang S, Wang G and Ren K (2021) Application of Functional Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Parkinson’s Disease: A Histogram Analysis. *Front. Aging Neurosci.* 13:624731 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2021.624731/full>

[21] Van den Heuvel, M. P., & Pol, H. E. H. (2011). *Exploración de la red cerebral: una revisión de la conectividad funcional en la RMf en estado de reposo. Psiquiatría Biológica*, 18(1), 28–41. doi:10.1016/j.psiq.2011.05.001

[22] Matyi MA, Spielberg JM. The structural brain network topology of episodic memory. *PLoS One*. 2022 Jun 24;17(6):e0270592. doi: 10.1371/journal.pone.0270592. PMID: 35749536; PMCID: PMC9232126.

[23] Dickerson, B., Eichenbaum, H. The Episodic Memory System: Neurocircuitry and Disorders. *Neuropsychopharmacol* **35**, 86–104 (2010). <https://doi.org/10.1038/npp.2009.126>

[24] Geib BR, Stanley ML, Dennis NA, Woldorff MG, Cabeza R. From hippocampus to whole-brain: The role of integrative processing in episodic memory retrieval. *Hum Brain Mapp*. 2017 Apr;38(4):2242-2259.

[25] C.A. Restrepo Bravo, J.F. Zapata Berruecos, J.M. Gloria Escobar, Volumen de activación hipocampal como factor determinante para la lateralización del foco epileptogénico en pacientes con epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial, *Neurología*, 2022, ISSN 0213-4853, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.02.005>.

[26] Buckner RL, Logan J, Donaldson DI, Wheeler ME. Cognitive neuroscience of episodic memory encoding. *Acta Psychol (Amst)*. 2000 Dec;105(2-3):127-39. doi: 10.1016/s0001-6918(00)00057-3. PMID: 11194408.