



**Clasificación de perturbaciones focalizadas empleando conectividad funcional variante en el tiempo con rs-fmri**

Catalina Andrea Bustamante Arcila

Trabajo de investigación para optar al título de Magíster en Ingeniería

Asesor

Julián David Arias Londoño, Doctor (PhD)

Universidad de Antioquia  
Facultad de Ingeniería  
Maestría en Ingeniería  
Medellín, Antioquia, Colombia  
2022

Cita	Bustamante Arcila [1]
<b>Referencia</b>	[1] C. A Bustamante Arcila, "Clasificación de perturbaciones focalizadas empleando conectividad funcional variante en el tiempo con rs-fmri", Tesis de maestría, Maestría en Ingeniería, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia, 2022.
Estilo IEEE (2020)	



Maestría en Ingeniería, Cohorte Seleccione cohorte posgrado.

Grupo de Investigación Intelligent Information Systems Lab..

Centro de Investigación Ambientales y de Ingeniería (CIA).



Seleccione biblioteca, CRAI o centro de documentación UdeA (A-Z)

**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:** Jesús Francisco Vargas Bonilla.

**Jefe departamento:** Sara Cristina Vieira Agudelo.

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 la vida y la incertidumbre...

## **Agradecimientos**

Quiero agradecer principalmente a SURA por la financiación de esta maestría; me siento muy orgullosa de trabajar en una empresa que invierte en la educación de sus empleados y espero poder retribuir con ideas y proyectos que contribuyan a que esto continúe.

Muchas gracias a mi asesor, el profesor Julián David Arias quien me brindó asesoría y orientación en todo el proceso y supo comprender los retos personales que complicaron el desarrollo del trabajo de investigación.

A mis compañeros de trabajo, especialmente a Gabriel Castrillón quien con su creatividad y conocimientos inspiró el tema del proyecto y me ayudó a salir de dificultades técnicas de las que no encontraba solución.

Finalmente quiero agradecer a mi esposo, mis padres y mis hermanas, quienes me motivaron a seguir intentando a pesar de las dificultades y me alimentaron cuando no tenía tiempo de cocinar.  
Gracias Sebas por aguantar tantos fines de semana y noches de abandono.

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN .....	8
ABSTRACT .....	9
1 INTRODUCCIÓN .....	10
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	13
3 ESTADO DEL ARTE.....	17
4 OBJETIVOS .....	26
4.1 Objetivo general .....	26
4.2 Objetivos específicos.....	26
5 PREPROCESAMIENTO DE LOS DATOS .....	27
5.1 DESCRIPCIÓN DE LOS DATOS .....	27
5.1.1 Imágenes fmri.....	27
5.1.2 Conectividad funcional .....	27
5.1.3 Dataset empleado .....	27
5.2 PROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES.....	28
6 MODELO DE TVFC A PARTIR DE HMM .....	31
6.1 MODELOS OCULTOS DE MARKOV .....	32
6.1.1 Los tres problemas básicos en HMM.....	33
6.2 IMPLEMENTACIÓN DEL MODELO HMM.....	34
6.3 CONECTIVIDAD FUNCIONAL VARIANTE EN EL TIEMPO .....	34
6.3.1 Selección del número de estados.....	35
6.3.2 Entrenamiento del modelo HMM .....	36
6.3.3 Característica del modelo HMM entrenado .....	36
6.3.4 Secuencia de estados ocultos.....	40
6.3.5 Propiedades del la secuencia de estados más probable .....	40

6.3.5.1	Fracción de ocupación.....	41
6.3.5.2	Tiempo de vida media.....	41
6.3.5.3	Promedio de intervalo entre visitas.....	41
6.3.5.4	Número de visitas.....	41
6.3.5.5	Matriz de probabilidad de transición.....	42
6.4	Análisis estadístico de las diferencias entre grupos.....	42
6.4.1	Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.....	43
6.4.2	Corrección de FDR Benjamini & Hochberg.....	43
7	MODELO DE CLASIFICACIÓN DE PERTURBACIONES FOCALIZADAS.....	49
7.1	MODELO DE CLASIFICACIÓN GENERATIVO.....	49
7.2	ESCALAMIENTO DE LOS DATOS.....	50
7.3	REDUCCIÓN DE LA DIMENSIÓN.....	51
7.4	VALIDACIÓN.....	51
7.5	MODELOS BASADOS EN LA SEÑAL PURA.....	52
7.5.1	MODELO BASADO EN LDA.....	52
7.5.1.1	Modelo PRE vs OCC.....	52
7.5.1.2	Modelo PRE vs FRO.....	53
7.5.1.3	Modelo FRO vs OCC.....	54
7.5.2	MODELO BASADO EN PCA.....	54
7.5.2.1	Modelo PRE vs OCC.....	55
7.5.2.2	Modelo PRE vs FRO.....	55
7.5.2.3	Modelo FRO vs OCC.....	56
7.6	MODELO BASADO EN CARACTERÍSTICAS DE COMPLEJIDAD.....	57
7.6.1	Entropía de permutación.....	58
7.6.2	Entropía de permutación multiescalar.....	59

7.6.3	Selección del tamaño de la ventana y el valor de solapamiento .....	59
7.6.4	Selección de los parámetros de PE.....	60
7.6.5	Modelos de clasificación.....	61
7.6.5.1	Modelo PRE vs OCC .....	61
7.6.5.2	Modelo PRE vs FRO.....	62
7.6.5.3	Modelo FRO vs OCC.....	63
7.7	RESUMEN DEL DESEMPEÑO DE LOS MODELOS ENTRENADOS .....	63
8	DISCUSIÓN .....	65
9	CONCLUSIONES .....	69

## SIGLAS, ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

<b>HMM</b>	Modelos ocultos de Markov
<b>MRI</b>	Imágenes de resonancia magnética
<b>fMRI.</b>	Resonancia magnética funcional
<b>rs-fMRI</b>	Resonancia magnética funcional en estado de reposo
<b>TVFC</b>	Conectividad funcional variante en el tiempo
<b>ROI</b>	Región de interés
<b>BOLD</b>	Activación dependiente del nivel de oxígeno

## RESUMEN

Las perturbaciones focales de la actividad cerebral moduladas por la estimulación magnética transcraneal (TMS), producen alteraciones en la conectividad cerebral a nivel global. Esos efectos se pueden estudiar utilizando conectividad funcional variable en el tiempo (TVFC) basada en imágenes de resonancia magnética funcional en reposo (rs-fMRI). Las características de estas alteraciones podrían modelarse utilizando algoritmos de aprendizaje automático para la clasificación de pacientes. Este estudio utilizó modelos ocultos de Markov (HMM) para evaluar las variaciones temporales en la conectividad funcional después de la estimulación de dos áreas cerebrales diferentes (pre-frontal y occipital). Se modeló la dinámica de 15 redes en estado de reposo en 12 estados, mediante el cálculo de la ocupación fraccional, la vida útil media, el tiempo de intervalo de cada estado y el número de visitas a cada estado. Posteriormente se compararon las diferencias entre las sesiones de fMRI, PRE y POST-estímulo, observando diferencias significativas para la estimulación pre-frontal. Finalmente, se entrenaron modelos generativos basados en HMM, para clasificar PRE-estímulo y estímulo Occipital con una precisión del 83%; PRE-estímulo y estímulo Pre-Frontal con una precisión del 85%, y estímulo Occipital y Pre-Frontal con una precisión del 65%. Este hallazgo podría extenderse a la caracterización de patologías donde las alteraciones locales tienen un impacto global en la conectividad funcional como la Epilepsia.

***Palabras clave*** — TVFC, conectividad funcional variante en el tiempo, HMM, Modelos ocultos de Markov, Epilepsia, rs-fmri, resonancia funcional en estado de reposo, conectividad funcional, estimulación transcraneal magnética, TMS

## ABSTRACT

Focal disturbances in cerebral activity modulated by transcranial magnetic stimulation (TMS) produce alterations in brain connectivity at the global level. Those effects can be studied using time- varying functional connectivity (TVFC) based on functional magnetic resonance imaging at rest (rs-fMRI). The characteristics of these alterations could be modeled using machine learning algorithms for patient classification. This study used hidden Markov models (HMM) to evaluate temporal variations in functional connectivity after stimulation of two different brain areas (Prefrontal and Occipital). We modeled the dynamics of 15 resting-state networks in 12 states by calculating the fractional occupancy, mean lifetime, and interval time of each state. We then compared the difference between fMRI sessions, PRE, and POST- stimulus, observing significant differences for prefrontal stimulation. Finally, generative models based on HMM were trained, to classify PRE-stimulus and Occipital stimulus with an accuracy of 83%, PRE-stimulus and Prefrontal stimulus with an accuracy of 85%, and Occipital and Prefrontal stimulus with 65% accuracy. This finding could be extended to the characterization of pathologies where local disturbances have a global impact on functional connectivity such as Epilepsy.

***Keywords*** — TVFC, Time-varying functional connectivity, HMM, Hidden Markov Models, Epilepsy, rs-fmri, resting state functional magnetic resonance, functional connectivity, transcranial magnetic stimulation, TMS.

## 1 INTRODUCCIÓN

El diagnóstico correcto de la epilepsia es esencial en el proceso de tratamiento y la evaluación prequirúrgica de estos pacientes; proporcionar una mejor comprensión de las redes cerebrales alteradas por una perturbación localizada, podría mejorar el diagnóstico y la identificación de posibles biomarcadores y objetivos para el tratamiento [1]. Las perturbaciones focales en la actividad cerebral generan alteraciones en la conectividad funcional global [2] que se puede medir utilizando imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo (Rs-fMRI), y analizarse dinámicamente durante el tiempo utilizando técnicas de análisis de la correlación entre las series de tiempo como la conectividad funcional variable en el tiempo (TVFC). Debido a la dificultad actual de obtener imágenes de calidad Rs-fMRI de pacientes con epilepsia, que puedan permitir un análisis de los métodos que se pueden emplear, en este trabajo se propone el uso de imágenes de estimulación transcraneal magnética (TMS) disponibles de forma libre.

TMS es una técnica no invasiva que cuando se aplica sobre el cráneo, induce una actividad eléctrica en los tejidos cerebrales, generando una perturbación temporal en el procesamiento localizado de la información cortical; esto crea una lesión virtual de corta duración [3], que puede permitir la modulación experimental de la sincronización neuronal interregional y el estudio de funciones especializadas de regiones corticales segregadas [4].

Los cambios en el estado cognitivo o desempeño comportamental, que se inducen de forma experimental modulando la conectividad funcional por medio de TMS, pueden proveer evidencia causal de la relevancia de TVFC [5], en la que se alteran de manera selectiva los patrones de la conectividad funcional en sistemas cerebrales relacionados, así como la interacción entre diferentes redes [4]. TMS por lo tanto ofrece una oportunidad de perturbar el procesamiento de la información neuronal y medir sus efectos, adicionalmente presenta la ventaja de que los participantes pueden ser sus mismos controles, minimizando la variabilidad entre sujetos [3] y aislar el efecto de las alteraciones focales en la conectividad funcional cerebral que podría producir modelos optimizados para la detección de enfermedades como la epilepsia.

Los métodos más comunes para estimar TVFC se basan en ventanas deslizantes, en las que la conectividad funcional se calcula dentro de las ventanas de tiempo a lo largo de toda la serie temporal [5]; Sin embargo, este enfoque impone suposiciones sobre el tamaño óptimo de la ventana [5]. Por el contrario, los métodos generativos, como los modelos ocultos de Markov (HMM),

pueden evaluar los estados de conectividad de manera diferente sin definir una ventana de análisis. Además, HMM evalúa las variaciones temporales en la conectividad funcional, lo que podría detectar diferencias en la actividad cerebral en diferentes condiciones.

Los HMM son modelos probabilísticos en los que se supone que los datos observados se generan mediante un proceso que se mueve a través de estados no observables [5]. El ajuste de un HMM implica evaluar la probabilidad de una secuencia de observaciones dada un modelo, determinando la mejor secuencia de estados del modelo que puede explicar las observaciones, así como estimar y ajustar los parámetros de este modelo [6]. En el análisis de fMRI, los estados HMM se podrían interpretar como una aproximación a la representación una red cerebral, con un patrón único de conectividad funcional [7]; Las probabilidades de transición representan qué tan probable es una transición entre diferentes estados cerebrales, y la estimación del estado activo representa qué estado se manifiesta en cada unidad de tiempo [5]. Estos parámetros pueden proporcionar una visión general de la dinámica temporal entre las áreas del cerebro y los estados cerebrales. Por lo tanto, la selección y comparación de diferentes parámetros del modelo, permite la evaluación de la capacidad del modelo para describir los datos y en consecuencia, tener hipótesis sobre su proceso de generación [5].

El desarrollo de este proyecto de investigación parte del procesamiento inicial de las imágenes de TMS rs-fmri, para extraer las señales dependientes de la oxigenación sanguínea BOLD (blood-oxygenation-level-dependent); para esto se definieron los procesos que mejor se ajustaran para hacer el análisis de conectividad funcional. Posteriormente se entrenó un modelo HMM sobre las series de tiempo generadas y se realizaron análisis de las características de este modelo y de la dinámica de la secuencia de estados más probable, haciendo comparaciones entre los grupos de las sesiones antes de la estimulación (PRE) y cada una de las sesiones POST después de la estimulación en las zonas cerebrales prefrontal (FRO) y occipital (OCC), en estos análisis se encontraron diferencias significativas entre las características de las secuencias de estado de los grupos PRE y FRO.

Finalmente, con el fin de evaluar el desempeño de los modelos HMM para la diferenciación a nivel individual, se entrenaron modelos generativos para clasificar entre los grupos PRE y POST, así como la clasificación entre las dos zonas de estimulación. Se emplearon métodos de reducción de la dimensión como Análisis de componentes principales (PCA) y Análisis discriminante lineal (LDA) y se realizaron diferentes entrenamientos para ajustar los hiperparámetros del modelo.

Además de la señal pura, se emplearon técnicas de análisis de complejidad, específicamente entropía de la permutación multiescala multivariada (MMSPE) en diferentes ventanas, con lo cual se generaron series de tiempo de características de complejidad, que fueron los datos de entrada para entrenar modelos de clasificación basados en HMM. A partir de estos modelos es posible la clasificación entre un sujeto que ha sido sometido a un procedimiento de estimulación cerebral y los datos del mismo sujeto antes de la aplicación de la estimulación; así como la diferenciación entre diferentes áreas de perturbación. Este hallazgo podría extenderse a la evaluación de los efectos en la conectividad funcional global a lo largo del tiempo, en escenarios de perturbación causadas por patologías como la epilepsia.

## 2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El análisis de la conectividad funcional basado en rs-fMRI ha sido tradicionalmente enfocado en su componente estático; sin embargo en los últimos años, se ha identificado que estos patrones de conectividad, varían en el tiempo y las diferencias en los patrones de activación, están generando gran interés como una posibilidad de identificar y describir patologías complejas como la epilepsia.

La epilepsia afecta a 65 millones de personas en todo el mundo [8]. En Colombia aproximadamente 6 de cada 1000 (0.57%) personas están siendo tratadas con diagnóstico de epilepsia, de acuerdo al informe del ministerio de salud de 2018 y el 2% de la población tiene síntomas sugestivos de epilepsia de los cuáles solamente el 75% está recibiendo tratamiento médico (Ministerio de salud, 2018). El diagnóstico preciso de la epilepsia es esencial, ya que muchos pacientes pueden ser mal diagnosticados mientras que otros pueden recibir un diagnóstico incorrecto [8]. El tratamiento inicial de la epilepsia se realiza por medio de prescripción de medicamentos.

Cuando no es posible controlar las crisis por medio de medicamentos, se emplean otros tratamientos como la cirugía resectiva; la evaluación prequirúrgica es por lo tanto primordial en este proceso, para la clasificación del tipo de epilepsia, la lateralización y localización de la zona a intervenir, establecer la seguridad y predecir el desempeño cognitivo del paciente después de la cirugía, evaluando los riesgos de generar déficits neurocognitivos principalmente de lenguaje y memoria.

Las características clínicas de la epilepsia, han llevado al estudio y entendimiento de la patología como una anomalía en la funcionalidad de una red de estructuras corticales y subcorticales; definiéndose como una enfermedad de redes neuronales [9] por lo tanto, el entendimiento de las características y alteraciones cerebrales involucradas en la epilepsia, a partir de análisis de conectividad funcional y estructural podría aportar mucha información en el diagnóstico, identificación de biomarcadores y potenciales objetivos terapéuticos [1].

En los últimos años se han presentado varios estudios, que muestran que a partir de imágenes de fmri se pueden encontrar características que son significativamente diferentes entre pacientes con epilepsia y controles. Las técnicas de conectividad funcional han mostrado buenos resultados tanto en análisis por medio de áreas predefinidas, como a nivel de voxels; así mismo

diversas mediciones de las características espectrales, temporales y espaciales de las señales de rs-fmri muestran una alta capacidad de discriminación entre pacientes y controles [10], [11], [12]. Estos análisis se han basado en su mayoría en el concepto de conectividad funcional estática, en la cual se evalúa un único valor obtenido de toda la duración del tiempo de adquisición; sin embargo, algunos estudios han mostrado que el análisis a través del tiempo puede aportar información adicional para la clasificación [13]. En este sentido, los análisis sobre la dinámica del cerebro humano, han mostrado que se trata de un sistema complejo de transiciones entre diferentes estados de forma suave y continua, esta actividad se ha visto relacionada con el soporte de las funciones cognitivas y sus alteraciones se han encontrado en estrecha relación con diversas patologías neurológicas [14]; las características temporales como los patrones recurrentes de conectividad funcional y la organización jerárquica de los estados cerebrales sólo pueden ser analizadas desde un enfoque dinámico [15]. La epilepsia es una enfermedad caracterizada por descargas que varían en el tiempo, cambiando entre estados normales y patológicos y alterando la organización normal de las redes cerebrales. El análisis temporal de la epilepsia permite por lo tanto la caracterización de los mecanismos de inicio, mantenimiento y terminación de las crisis [16].

Las aproximaciones basadas en conectividad funcional variante en el tiempo (TVFC) en las cuales se estudia la correlación de la señal BOLD entre diferentes áreas cerebrales, teniendo en cuenta las variaciones temporales, son recientes; la mayoría están basadas en técnicas clásicas de caracterización dinámica de señales por medio de ventanas deslizantes [16] o modelos de volatilidad de series de tiempo, pero su estudio es aún muy limitado y su impacto en la capacidad de diagnóstico de la epilepsia ha sido poco explorado. Las características temporales de la epilepsia y la posibilidad de analizarlas por medio de las técnicas de TVFC muestran un potencial de aplicación de estas técnicas para la clasificación y caracterización de la enfermedad; permitiendo la interpretación fisiológica de los resultados y facilitando su implementación en aplicaciones clínicas. Las bases de datos disponibles de rs-fmri para el diagnóstico de la epilepsia son escasas, por lo que es necesario que los desarrollos en el campo estén basados en métodos capaces de trabajar en condiciones de bajo número de muestras, en lugar de técnicas con mucha flexibilidad pero que requieren miles o cientos de miles de muestras para su correcto entrenamiento. Las bases de datos de rs-fmri disponibles de forma libre con un volumen de datos alto, está limitado a sujetos controles sin patologías [17] y por lo tanto por el momento no es posible usar técnicas como transfer learning para la clasificación entre sujetos y controles.

Debido al limitado acceso a la información de imágenes de rs-fMRI de pacientes con epilepsia y localización de la lesión bien caracterizada; una alternativa para explorar los métodos de conectividad dinámica, es usar otro tipo de experimentos como un primer acercamiento al comportamiento variante en el tiempo del cerebro humano ante perturbaciones. En particular, la estimulación transcraneal magnética (TMS) es una técnica en la que es posible simular una lesión virtual de corta duración en el cerebro de los participantes, esta estimulación modula la conectividad funcional, alterando de forma selectiva patrones de conectividad funcional en sistemas cerebrales relacionados, simulado en cierta forma lo que ocurre en un cerebro con epilepsia; debido a que esta estimulación es exactamente localizada y bien caracterizada, podría ser un buen punto de partida para desarrollar algoritmos sobre un grupo homogéneo de sujetos, que puedan servir para el mejoramiento de las técnicas de clasificación en epilepsia.

Tradicionalmente, se ha enfocado el análisis de conectividad funcional rs-fMRI ante una perturbación con TMS en análisis estáticos; sin embargo las alteraciones que produce TMS sobre el cerebro se han observado estar relacionadas no solo con el área estimulada sino con la red funcional involucrada, estos cambios adicionalmente cambian en el tiempo. Algunos estudios se han realizado para identificar los patrones de activación que cambian en el tiempo ante una estimulación, sin embargo únicamente a partir de ventanas deslizantes y estos métodos no se han empleado para hacer clasificación entre cerebros antes y después de una estimulación[18]. Esta observación se presenta como una posibilidad de explorar un campo poco estudiado y evaluar la pertinencia de la información adicional que puede generarse.

Varios aspectos se deben abordar desde la ingeniería para responder la necesidad planteada. Al dividir el cerebro en áreas de interés se debe definir si se emplean estas señales como entrada o se hacen promedios por las redes funcionales a las que pertenece. Así mismo se debe definir la estrategia de análisis de conectividad funcional; a partir de pequeños intervalos o de modelos que permitan la construcción con toda la serie de tiempo. Los modelos de clasificación podrían enfocarse en aproximaciones discriminativas que busquen directamente los patrones dinámicos que generan las diferencias entre los grupos, o por medio de aproximaciones generativas que intenten encontrar una relación estadística entre los ROIs o redes neuronales y su interacción en el tiempo.

Si bien la técnica de TMS puede permitir explorar el comportamiento dinámico del cerebro ante perturbaciones focalizadas, es claro que los resultados obtenidos no podrán ser extrapolados a pacientes con epilepsia, ya que los procesos cerebrales en ambos casos son muy diferentes; sin

embargo, serán un punto de partida para la aplicación de métodos dinámicos y la construcción de modelos que permitan la clasificación de estos pacientes en trabajos futuros.

De acuerdo al problema planteado y los recursos disponibles para su exploración, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cómo puede modelarse la conectividad funcional variante en el tiempo, en resonancia funcional magnética en estado de reposo; de tal forma que permita la discriminación entre sujetos bajo una perturbación local y sujetos controles?

### 3 ESTADO DEL ARTE

#### 3.1 *La epilepsia como enfermedad de redes cerebrales*

El cerebro humano está conformado por regiones organizadas, que participan simultáneamente en diferentes redes formando la actividad cerebral, la cual emerge desde la organización e interacción de estas grandes redes hasta interacciones complejas entre poblaciones neuronales interconectadas [19]. El cerebro permanece activo en todo momento, inclusive en estados de reposo, con variación de la prominencia de las diferentes redes en el tiempo.

Los avances en el entendimiento de las funciones cerebrales han permitido un mejor diagnóstico y tratamiento de diversas patologías como la epilepsia, en la cual se emplea principalmente la resonancia magnética (MRI), con el fin de identificar lesiones que puedan explicar el origen y difusión de las crisis presentadas [20]. En este sentido, se ha demostrado un mejor pronóstico tras la cirugía en pacientes que tienen un hallazgo claro de una lesión en imágenes médicas, que en la epilepsia no lesional [21]. Se considera que se identifica una zona epileptogénica cuando hay una congruencia con una confiabilidad mayor al 80% entre las manifestaciones clínicas, el EEG y los hallazgos en neuroimágenes [22]. Sin embargo, no siempre las lesiones estructurales se correlacionan bien con la semiología clínica y el EEG, y no todas las lesiones son epileptogénicas, es posible la presencia de otras patologías conjuntas que también pueden desencadenar en crisis [23].

Los estudios de neuroimagen y electrofisiología han sugerido que las crisis focales se relacionan más con una función anormal de una red de estructuras corticales y subcorticales que con una única zona epileptogénica [24], la zona conocida como foco epileptogénico de acuerdo con esta teoría, podría corresponder a uno de los nodos de esta red [9]. Esta hipótesis de la epilepsia como una enfermedad de redes neuronales, conlleva a que el análisis prequirúrgico debería incluir la identificación de la red epileptogénica relacionada con zonas con actividad neuronal anormal conectadas entre sí [1]. El entendimiento de las características y alteraciones de estas redes a partir de análisis de conectividad funcional y estructural podría aportar mucha información en el diagnóstico, identificación de biomarcadores y potenciales objetivos terapéuticos [1].

Las crisis epilépticas focales se originan en una zona delimitada en la que las neuronas se activan de una forma excesiva e híper sincronizada, correspondiente a la zona de inicio ictal; esta

actividad puede propagarse a otras regiones del cerebro, a través de redes neuronales más complejas que permiten la generación y permanencia de la crisis [25]; estos hallazgos sugieren que las crisis y la epilepsia están relacionadas con una funcionalidad anormal entre una red de estructuras corticales y subcorticales más que una disfunción de un área específica [9]. Dichas redes epilépticas incluyen diferentes estructuras involucradas en la propagación de la actividad epileptogénica desde la zona de inicio ictal, el incremento o disminución de la sincronización patológica o representación de una reacción a la actividad epiléptica en regiones funcionales remotas [25]. Estos conceptos, definen la epilepsia, fundamentalmente como una enfermedad de redes neuronales y por lo tanto el entendimiento de las alteraciones de la estructura y dinámica de las redes involucradas, así como de las consecuencias funcionales de las crisis epilépticas, puede mejorar el pronóstico del tratamiento y generar nuevos biomarcadores y potenciales objetivos en la terapia [1].

### 3.2 *Conectividad funcional*

La conectividad funcional, hace referencia a la asociación estadística entre series de tiempo neurológicas distribuidas espacialmente, puede obtenerse a partir de fuentes de señales como EEG y MEG, así como con resonancia magnética funcional (fmri) [26], ambas técnicas pueden ayudar a identificar la interacción entre la actividad epileptogénica y las redes fisiológicas en diferentes escalas [24]. En fmri, la señal BOLD es empleada para inferir la actividad neuronal basado en un modelo de acoplamiento neurovascular; la resolución temporal de rs-fmri es del orden de los segundos, sin embargo, su resolución espacial se da en milímetros y permite la exploración de todo el cerebro [26]. Los métodos de EEG y fmri se usan de forma complementaria en la práctica clínica; si bien EEG es mucho más económico y tiene una resolución temporal mayor, no permite la identificación de actividad epiléptica profunda con un límite de 6 cm desde la corteza cerebral y usualmente tampoco permite la identificación de focos en epilepsia no lesional [27], adicionalmente su resolución espacial es muy limitada. Los avances en las aplicaciones de rs-fmri en el diagnóstico de la epilepsia, permitirán su incorporación dentro de los protocolos de imágenes actuales, sin implicar costos altos adicionales debido a que es una técnica sencilla que no requiere colaboración del paciente ni conocimientos avanzados por parte de los técnicos en resonancia magnética.

A partir de las imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fmri), es posible obtener diferente tipo de información sobre la conectividad funcional de acuerdo con el post procesamiento que se realiza a partir de la señal BOLD. Rs-fmri se presenta como una técnica con gran potencial en la caracterización de las áreas cerebrales involucradas en el inicio y propagación de las crisis epilépticas. En la rs-fmri las adquisiciones se realizan mientras el paciente permanece despierto, sin realizar ninguna actividad específica, esta técnica ha sido fundamental en el entendimiento de la arquitectura macroscópica de las redes que soportan las funciones cerebrales [4] y estimar los patrones de las interacciones neuronales interregionales de forma no invasiva [5]. El estudio del cerebro en estado de reposo tiene varias ventajas: hay una dependencia mínima de los participantes en el estudio, permite flexibilidad analítica al no tener una tarea específica y puede proveer potencialmente una mejor caracterización de la actividad cerebral que los estudios con tareas [5].

En el estudio de la epilepsia desde la conectividad funcional por medio de rs-fmri, se han encontrado diversas alteraciones [19],[28] y esta información se ha empleado para la clasificación entre pacientes y sujetos sanos [10],[11]; esto sugiere que la información obtenida por medio de estos análisis podría ser de gran utilidad como complemento al análisis prequirúrgico de pacientes con epilepsia.

Tradicionalmente, la conectividad funcional (FC) es calculada sobre el total de una adquisición (Conectividad funcional estática) como una dependencia estadística bajo el supuesto de que esta no varía en función del tiempo; sin embargo, en los últimos años se ha incrementado el interés por el estudio de las fluctuaciones de la conectividad a través del tiempo (conectividad funcional dinámica o conectividad funcional variante en el tiempo TVFC [5]. Se ha demostrado que el cerebro humano cambia frecuentemente entre diferentes estados metaestables y su modelación como un sistema dinámico, puede permitir identificar características adicionales de procesos cerebrales subyacentes [29].

Las diferencias entre individuos en TVFC se han visto asociadas con un amplio rango de rasgos cognitivos y comportamentales, con marcadores muchos más sensibles que con la conectividad funcional estática. Las diferencias en TVFC, en relación a sujetos sanos, también se han visto asociadas a diferentes condiciones psiquiátricas y neurológicas como autismo, TDAH, depresión, esquizofrenia, Parkinson, Alzheimer y epilepsia [5]. Tanto los patrones de FC como de TVFC son sensibles a las diferencias individuales entre pacientes sanos y enfermos y los estudios

que se han venido incrementando en esta materia, sugieren que pueden tener una poderosa utilidad como biomarcadores clínicos y como posibles predictores de respuesta a tratamientos [5]. El estudio TVFC en epilepsia tiene una gran relevancia ya que esta enfermedad es caracterizada por un intercambio continuo entre estados cerebrales normales y epileptogénicos; con técnicas como EEG-fMRI, empleando ventanas deslizantes Abreu y colaboradores [30], identificaron los estados relacionados con la actividad epileptogénica y encontraron una mejor caracterización de la dinámica funcional de estas redes que con los estudios tradicionales.

### *3.3 Métodos para estimar la conectividad funcional variante en el tiempo*

Los métodos empleados para estimar la TVFC son diversos, así como sus aplicaciones [31]; la técnica más común es a través de ventanas deslizantes, en la cual la conectividad es estimada a través de una ventana de tiempo más corta que la serie de tiempo completa, este proceso puede tener algunas variaciones con ponderaciones graduales de los puntos de tiempo dentro de la ventana. A través de las ventanas deslizantes se puede estimar la conectividad funcional cambiante en el tiempo, correspondiente a la conectividad en cada ventana [5]; existen parámetros a definir en esta técnica, incluidos el tipo de ventana a usar (cuadrada, cónica o con decaimiento exponencial), así como el tamaño de la ventana a emplear [5]; sin embargo debido a que el tamaño de las ventanas es fijo, las señales de varios estados pueden aparecer combinadas en una sola ventana apareciendo contaminación o inclusive cancelación de la señales [29]. Otras técnicas hacen estimaciones de la FC sin asumir la localidad de los puntos de tiempo vecinos, o utilizando métodos de tiempo-frecuencia para estimar la FC instantánea usando sincronización de fases. La TVFC también puede ser calculada con métodos descriptivos o métodos que identifiquen estados de conectividad funcional, a través de clustering o modelos ocultos de Markov (HMMs) [5] y modelos ocultos de Markov con inferencia variacional Bayesiana [31], [32]; estos métodos pueden explicar los datos sin emplear supuestos biológicos como la definición de la longitud o forma de una ventana [5].

Otras técnicas de modelado temporal se han empleado, como los grafos multicapa (Multilayer graph) que se basa en los grafos de los puntos de tiempo vecinos; el filtrado de Kalman y los enfoques de mínimos cuadrados flexibles que evalúan el acoplamiento instantáneo entre dos puntos de tiempo [16], así como la correlación condicional dinámica (DCC) que es un método de volatilidad multivariante usado ampliamente con series de tiempo financieras y que se ha

presentado como una técnica con potencial para el uso en neuroimágenes, permitiendo la estimación de todos los parámetros del modelo de TVFC [33]. El creciente interés por el estudio de la variación en la conectividad funcional a través del tiempo también se ha visualizado con el uso de otras técnicas de aprendizaje de máquinas, con el fin de obtener características con poder discriminante en la señal hemodinámica. Así por ejemplo, las redes neuronales recurrentes (RNN) se han empleado en la generación de modelos cerebrales [34], [35], [36]; así como para la clasificación de algunas patologías [37], [38], [39], adicionalmente, otras técnicas a partir de modelos autoregresivos con DCC [40] y modelos gaussianos con autoencoder variacional [41] se han explorado, mostrando buenos resultados tanto en datos simulados como en imágenes; con estas nuevas técnicas aunque han sido hasta el momento poco empleadas, se espera que los avances en la interpretación espacial, así como las iniciativas para adquirir grandes volúmenes de datos de pacientes, posibilitará su estudio y aplicación en estudios de conectividad funcional.

Dentro de los métodos mencionados, es de gran interés el uso de los modelos ocultos de Markov, incluso por encima de otros métodos más recientes y con mayor potencial de discriminación. Los HMMs son modelos probabilísticos en los que los datos observados se asumen como generados por un proceso que se mueve a través de estados no observables [5]; ajustar un HMM involucra la evaluación de la probabilidad de una secuencia de observaciones dado un modelo, la determinación de la mejor secuencia de estados del modelo que puedan explicar las observaciones, así como la estimación y ajuste de los parámetros de este modelo [6]. En aplicaciones de TVFC con rs-fmri a través de HMM, es posible discretizar la variación temporal en una secuencia temporal de estados ocultos [42], en la aplicación más clásica de HMM, los datos de la serie de tiempo de rs-fmri se modelan como observaciones muestreadas de una función gaussiana multivariada [42]. El potencial de los HMM en este contexto es debido a que un estado de HMM representa una red cerebral única con un patrón diferente de actividad y conectividad funcional [7], caracterizado por un vector de medias y una matriz de covarianzas únicas que representa una red cerebral. Estos estados ocultos pueden corresponder a procesos cognitivos como la consolidación de la memoria, así como ser desencadenados o estímulos internos o externos [42]. Las probabilidades de transición explicarían como el cerebro cambia en el tiempo de un estado a otro y la determinación del estado activo puede dar estimaciones en el tiempo de cuál red está activo en cada momento [5]. La dinámica de estos estados, el tiempo de ocupación de cada estado, la probabilidad de transición entre los estados etc., puede proveer un panorama detallado y con

mayor potencial de interpretación de cómo las relaciones funcionales se reorganizan a través del tiempo; la selección de los modelos y las comparaciones usando criterios de información, permite la evaluación de cuál modelo describe mejor los datos y por lo tanto permite tener hipótesis sobre su proceso de generación [5]. Adicionalmente, la posibilidad de usar aproximaciones Bayesianas en los modelos de tipo probabilístico, como los HMMs, tienen ventajas sobre otros métodos de clasificación de series de tiempo, en el uso de bases de datos pequeñas [43], [44], lo cual es una gran ventaja en los estudios de rs-fmri.

Los estudios realizados sobre sujetos sanos, empleando fmri tanto en estado de reposo como en tareas, han demostrado que el HMM es capaz de identificar la reorganización dinámica de las redes cerebrales en diferentes escalas de tiempo y por lo tanto la resolución temporal que se emplea en las técnicas de fmri permite identificar estados de actividad cuasi-estacionarios [14], que se repiten constantemente en una población [7]. Se ha encontrado que las transiciones entre esos estados no son aleatorias y sus propiedades dinámicas, como las probabilidades de transición y los tiempos de ocupación de cada estado, varían entre sujetos [14]. La alta dimensionalidad de los datos cerebrales es un reto que se debe asumir al emplear HMM en fmri; las investigaciones han empleado algunas estrategias como asumir supuestos estructurales fuertes en la matriz de conectividad, concatenar los sujetos en el dominio del tiempo antes de la estimación del modelo y utilizar técnicas de regularización que promuevan modelos dispersos [45][46].

Adicionalmente, los HMM en rs-fmri, han sido empleados en la clasificación de pacientes en diversas patologías como Autismo [32], deterioro cognitivo leve [47], esquizofrenia [48]. En epilepsia se ha reportado su aplicación en la detección de puntas epilépticas en las señales de EEG [49], [50]. Estos datos sugieren que puede ser de gran utilidad extrapolar estos métodos en el uso de rs-fmri con análisis de conectividad funcional variante en el tiempo, empleando HMM con el fin de hacer clasificación de pacientes con alteraciones eléctricas localizadas como en el caso de la epilepsia focal.

El uso de diferentes técnicas y la identificación a priori de áreas de interés de acuerdo con lo que se ha reportado en la literatura, podría mejorar los resultados obtenidos hasta el momento y acercar su confiabilidad y reproducibilidad para aplicaciones clínicas. La lenta inclusión de la técnica de rs-fmri en la práctica clínica puede deberse a la dificultad de acceder a un gran número de pacientes bien caracterizados y un grupo igual de controles sanos bajo las mismas condiciones de análisis; así como a los altos costos de esta técnica. En la actualidad no existe una base de datos

de acceso público de rs-fmri en pacientes con epilepsia y debido a que no corresponde a una técnica que se emplee por rutina en los diagnósticos clínicos; los estudios que se realizan en este aspecto son limitados. Algunas iniciativas como el “Epilepsy Connectome Project (ECP)” [51] permitirá a la comunidad científica tener más herramientas para la implementación de algoritmos de detección automática de pacientes con epilepsia y avanzar en el desarrollo de herramientas para la lateralización y caracterización de las redes en estado de reposo.

### *3.4 Perturbaciones focalizadas generadas de forma controlada*

El cerebro humano presenta una organización espacio temporal clara que soporta las funciones cerebrales y que puede ser manipulada mediante estimulación cerebral localizada [4]. La estimulación transcraneal magnética (TMS) es una técnica no invasiva, en la cual se usa una corriente eléctrica cambiante que genera un campo magnético localizado [3]. Cuando se aplica sobre el cráneo, el campo magnético induce una actividad eléctrica en los tejidos cerebrales, generando una perturbación temporal en el procesamiento localizado de la información cortical; esto crea una lesión virtual de corta duración [3], que puede permitir la modulación experimental de la sincronización neuronal interregional y el estudio de funciones especializadas de regiones corticales segregadas [4]; permitiendo un buen escenario para la investigación en TVFC y de los patrones de conectividad funcional en sujetos que permanecen en estado de reposo. Los cambios en el estado cognitivo o desempeño comportamental, que se inducen de forma experimental modulando la conectividad funcional por medio de TMS, pueden proveer evidencia causal de la relevancia de TVFC [5] en la que se alteran de manera selectiva los patrones de la conectividad funcional en sistemas cerebrales relacionados, así como la interacción entre diferentes redes [4]. Un ejemplo extremo de la propagación de la actividad cerebral provocada por estimulación localizada es la generación de crisis epileptogénicas generalizadas; por esta razón se definen de forma estricta los parámetros de estimulación segura que no produzcan crisis debido a la sobre excitación.

Las imágenes de rs-fMRI se han empleado en varios estudios para estudiar los efectos de TMS en el cerebro humano tanto en sujetos sanos, como en pacientes con patologías psiquiátricas y neurológicas [2] [52], [53]. Los análisis respecto a la conectividad funcional se han enfocado en

las propiedades de la matriz de conectividad estática y se han encontrado cambios a nivel regional y global que varían de acuerdo con la zona estimulada y a la frecuencia empleada.

TMS por lo tanto ofrece una oportunidad de perturbar el procesamiento de la información neuronal y medir sus efectos, adicionalmente presenta la ventaja de que los participantes pueden ser sus mismos controles [3] y ser empleada como punto de partida en la implementación de algoritmos de clasificación de pacientes con alteraciones en la conectividad debido a factores patológicos como la epilepsia.

Diferentes técnicas de aprendizaje de máquinas se han explorado para identificar cerebros bajo perturbaciones localizadas a través de TMS con rs-fMRI. concretamente para los datos de TMS empleados en este estudio [2], se hicieron análisis de conectividad funcional estática basado en las propiedades de modularidad y se empleó random forest para clasificar entre las dos áreas de estimulación. Otros estudios también han usado rs-fmri y TMS en sujetos sanos [52] para evaluar diferentes valores de frecuencia de estimulación en un área motora y analizar propiedades de la matriz de conectividad estática como homogeneidad regional (ReHo) y el grado de centralidad (Degree centrality), usando una máquina de soporte vectorial (SVM) como clasificador. Los estudios que se han realizado para analizar el efecto de TMS sobre el cerebro a partir de rs-fMRI [53] han mostrado que los efectos de esta estimulación, tienen inferencia sobre la red funcional de la que hace parte el área estimulada, así como sobre la interacción con otras redes; por lo tanto el estudio de la conectividad funcional variante en el tiempo, podría presentar información adicional que permita caracterizar los efectos sobre las redes funcionales y el cambio en la interacción de estas a través del tiempo. Este campo sin embargo ha sido poco explorado, se han encontrado patrones de estimulación en respuesta TMS por medio de conectividad funcional dinámica con ventanas deslizantes [18], pero no se ha empleado para hacer clasificación entre las condiciones, o identificar cerebros bajo perturbaciones.

El uso de la conectividad funcional por rs-fmri es muy poco usada en el mundo en la evaluación prequirúrgica, en Colombia no hay registro de instituciones que la empleen dentro de los protocolos de evaluación en epilepsia. Debido a la información adicional que puede aportar en el diagnóstico previo y la predicción de la evolución después de la cirugía, se tiene el gran reto de encontrar correlaciones mejores y más precisas entre las alteraciones en la conectividad y los aspectos clínicos de la epilepsia; un mejor entendimiento de estas correlaciones permitirá un mejor entendimiento de las comorbilidades de la epilepsia y una mejor evaluación prequirúrgica y por lo

tanto mejores resultados para el paciente. Rs-fmri podría ser útil como parte integral en el proceso de evaluación prequirúrgica de la epilepsia, permitiendo un mejor estimado del resultado de la cirugía, tanto en la liberación de las crisis como de los efectos cognitivos postquirúrgicos [19].

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 *Objetivo general*

Desarrollar un método de caracterización de alteraciones focalizadas empleando conectividad funcional variante en el tiempo con rs-fmri, que permita la clasificación de patrones de propagación de la actividad cerebral provocada por estimulación localizada.

### 4.2 *Objetivos específicos*

Establecer las fases apropiadas de pre-procesamiento de señales de fmri para la caracterización y clasificación de perturbaciones localizadas, asociadas a la estimulación de la superficie cortical en áreas funcionalmente heterogéneas.

Desarrollar un modelo basado en conectividad funcional variante en el tiempo con rs-fmi, que permita identificar los patrones de activación de las redes cerebrales ante una perturbación focalizada que genera modificaciones en la conectividad cerebral.

Diseñar y entrenar un modelo de detección de perturbaciones focalizadas a partir de la caracterización de las propagaciones de la perturbación a través de conectividad funcional (rs-fmri) variante en el tiempo.

## 5 PREPROCESAMIENTO DE LOS DATOS

### 5.1 DESCRIPCIÓN DE LOS DATOS

#### 5.1.1 Imágenes fmri

La resonancia magnética funcional (fmri), es una técnica de imágenes basada en las fluctuaciones espontáneas de baja frecuencia ( $<0.1$  Hz) en la señal BOLD. Por sus siglas en inglés, BOLD es una señal dependiente de los niveles de oxígeno y se basa en el efecto diamagnético de la oxihemoglobina y el efecto paramagnético de la desoxihemoglobina (sin contenido de oxígeno). Los voxels con una concentración baja de desoxihemoglobina se presentan con un incremento en la señal BOLD, mientras que los que tienen una alta concentración muestran una disminución en esta señal [54]. El consumo de oxígeno está relacionado con la actividad cerebral, y por lo tanto el análisis de esa señal permite identificar las regiones que están metabólicamente activas inclusive en estado de reposo (rs-fmri) [55].

#### 5.1.2 Conectividad funcional

El estudio de la conectividad funcional a partir de rs-fmri, busca establecer la correlación temporal entre dos áreas cerebrales, lo que representa que dichas áreas están relacionadas en las mismas funciones [54]. Tradicionalmente estas mediciones son estáticas, lo que implica la asunción de que las relaciones entre las diferentes áreas son constantes en el tiempo [13]; sin embargo, se ha encontrado que la conectividad funcional varía en el tiempo y su estudio puede aportar más información en la caracterización de ciertas patologías. [13]

#### 5.1.3 Dataset empleado

Para el desarrollo de los métodos se empleó una base de datos disponible de forma libre [2] (<https://openneuro.org/datasets/ds001927/versions/2.0.2>), la cual contiene imágenes de rs-TMS-fmri, así como imágenes anatómicas de 23 participantes sanos (14 mujeres, 25.56 años promedio). Las imágenes fueron adquiridas en tres días diferentes, en cada visita se aplicó una estimulación TMS de baja frecuencia (1HZ) en tres diferentes áreas cerebrales: Pre-frontal (FRO), occipital

(OCC) y temporoparietal (CTR). Se adquirieron las imágenes MRI antes de cada estimulación (PRE) e inmediatamente después (POST). Para comparar los efectos de la estimulación en dos regiones funcionales diferentes, para este estudio se seleccionó un área de funciones somatosensoras (OCC) y otra de funciones cognitivas altas (FRO); las sesiones de CTR no fueron empleadas durante los análisis.

Las imágenes funcionales fueron adquiridas en un resonador Philips Ingenia 3T (40 cortes, TR= 1250 ms, TE= 30ms, FA= 70°, FOV = 192mmx192mm, tamaño de matriz= 64 x 64, tamaño de vóxel = 3mm x 3mm x 3 mm). Se adquirieron 600 volúmenes que corresponden a 12.35 min por cada sesión. Durante la adquisición, se les pidió a los participantes que estuvieran relajados, despiertos y con los ojos abiertos. Adicionalmente adquirieron imágenes anatómicas en cada sesión (170 cortes, TR=9ms, TE= 3.98ms, FA= 8°, FOV = 256 mm x 256 mm, tamaño de la matriz= 256 x 256, tamaño del vóxel= 1mm x 1mm x 1mm).

## 5.2 PROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES

Las imágenes funcionales y anatómicas fueron procesadas usando la herramienta configurable CPAC (C- PAC <https://fcp-indi.github.io/>), la selección de los pasos de procesamiento se realizó basado en el procesamiento estándar y teniendo en cuenta los requerimientos de la aplicación específica. La Figura 1 resume los pasos realizados en el procesamiento de las imágenes anatómicas y funcionales. En el procesamiento de las imágenes anatómicas inicialmente se realizó una extracción del cráneo por medio de AFNI-3dSkullStrip; seguido de una normalización al espacio estándar MNI152 (2mm) y segmentación de los tres tejidos usando FSL-FAST: Materia blanca (WM), Materia gris (GM) y líquido cefalorraquídeo (CSF).

Posteriormente las imágenes funcionales se registraron con las anatómicas, se realizó corrección del desfase en el tiempo de la adquisición de cada corte (slice-timing correction), realineación espacial de todos los volúmenes, corrección de movimiento usando AFNI-3dvolreg teniendo como referencia el promedio de las imágenes y extracción del cráneo; a continuación se hizo una eliminación de las señales artefacto de movimiento y ruido fisiológico y se pasaron las señales por un filtro pasabanda de 0.01 a 0.1 Hz; después se aplicó un suavizado espacial usando un filtro Gaussiano con un fwhm de 4 mm. Finalmente las series de tiempo fueron extraídas como el promedio de la señal en cada una de las regiones de interés (ROI) de una parcelación de 400

regiones definida por Schaeffer [56]. En esta parcelación, cada ROI está asociado a una de 17 redes funcionales que corresponden a grupos de regiones cerebrales sincronizadas, definidas previamente por Yeo [57]. En la Figura 2, se presenta la parcelación de Shaeffer en la cual los colores corresponden a las diferentes redes funcionales; el atlas empleado permite tener ROIS sobre toda la corteza y la asociación a redes funcionales facilita el análisis de la conectividad funcional, por este motivo se eligió el atlas más indicado.

Los ROIs correspondientes a la red límbica (Limbic A, Limbic B) fueron excluidos para el análisis, ya que las señales fmri en estas regiones tienen un alto contenido de ruido y por lo tanto no aportan información útil; se tiene por lo tanto un conjunto de datos de señales en 376 ROIs asociados a 15 redes funcionales.

El procesamiento de las imágenes se optimizó empleando el framework XNAT<sup>1</sup>, el cual permite automatizar y correr en paralelo diferentes procesos. Debido a la alta dimensionalidad de las variables en relación con el número de muestras; se emplearon varias estrategias de reducción de dimensión (PCA, LDA), así como un análisis del promedio de las señales por la red funcional a la que pertenecen.

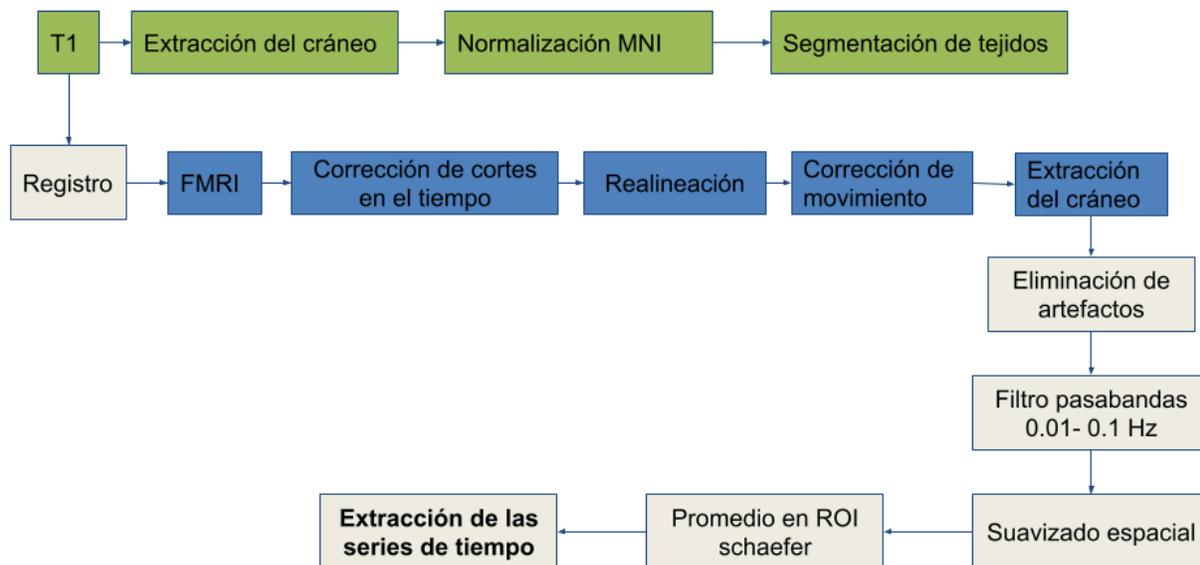


Figura 1. Resumen de los pasos realizados en el procesamiento de las imágenes funcionales y anatómicas. En verde se presentan el procesamiento que se realizó sobre las imágenes anatómicas; en azul el procesamiento específico de

<sup>1</sup> <https://www.xnat.org>

las imágenes funcionales; los otros bloques en color claro indican el procesamiento en el que se involucran los resultados después del registro de ambas imágenes.

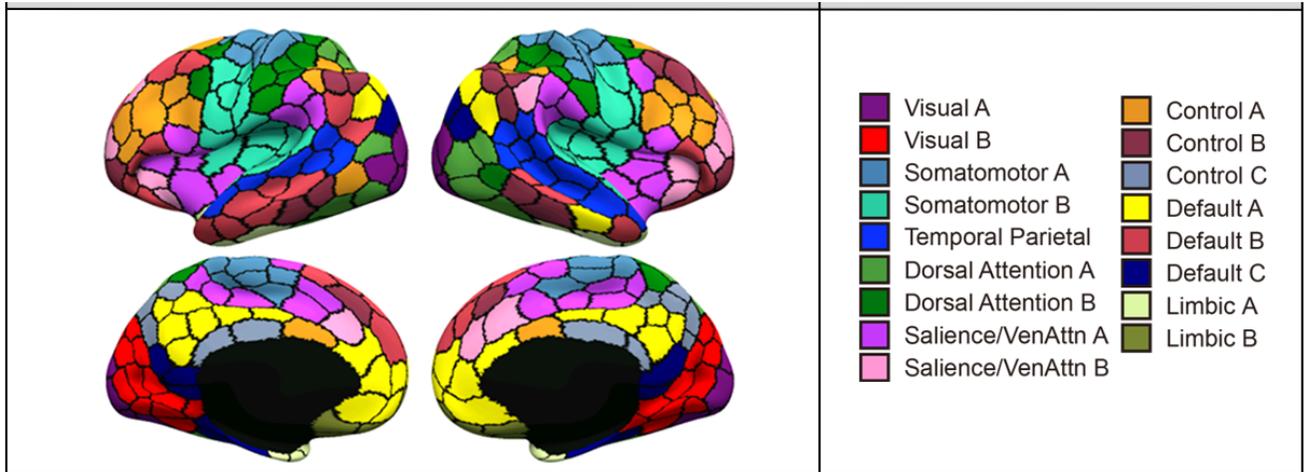


Figura 2. Parcelación de 400 regiones definida por Schaeffer y asociado a 17 redes funcionales. Nota: fuente [https://github.com/ThomasYeoLab/CBIG/tree/master/stable\\_projects/brain\\_parcellation/Schaeffer2018\\_LocalGlobal](https://github.com/ThomasYeoLab/CBIG/tree/master/stable_projects/brain_parcellation/Schaeffer2018_LocalGlobal)

---

## 6 MODELO DE TVFC A PARTIR DE HMM

En esta sección se estudia la capacidad del modelo HMM para identificar y caracterizar las redes activas, a través de la propagación de las series de tiempo BOLD extraídas de las imágenes de fmri. En la Figura 3 se presenta el esquema del flujo de trabajo implementado; inicialmente las series de tiempo de los ROIs extraídos del atlas, se promediaron entre grupos, correspondientes a cada red funcional a la que están asociados. Se tomó como referencia el grupo de las sesiones de PRE-ESTÍMULO para entrenar un modelo único de HMM sobre el que se comparan después, las diferencias entre grupos en las secuencias de estados que se calculan para cada sujeto, a partir de las secuencias de estados más probables proporcionadas por el algoritmo de Viterbi y las probabilidades de activación de cada estado en cada momento del tiempo. Debido a que el número de estados es un parámetro que se debe definir a priori en el entrenamiento de un modelo HMM, Se analizan técnicas de criterios de información, para la selección automática del número de estados, teniendo en cuenta el pequeño tamaño del conjunto de datos empleado. A partir de la secuencia de estados más probable, como se muestra en la Figura 3, se extraen algunas características que describen el comportamiento dinámico de las visitas a estos estados como son la fracción de ocupación (FO), el tiempo de vida media (MLT) y el intervalo de tiempo entre vistas (IT). Sobre estos valores se realizan pruebas estadísticas para evaluar la diferencia entre los grupos y se analizan los estados que presentan diferencias, con el fin de evaluar el patrón de activación de redes cerebrales que representan. A continuación, se presenta un resumen de los métodos empleados y los resultados con el modelo HMM entrenado como un método de analizar la conectividad funcional variante en el tiempo.

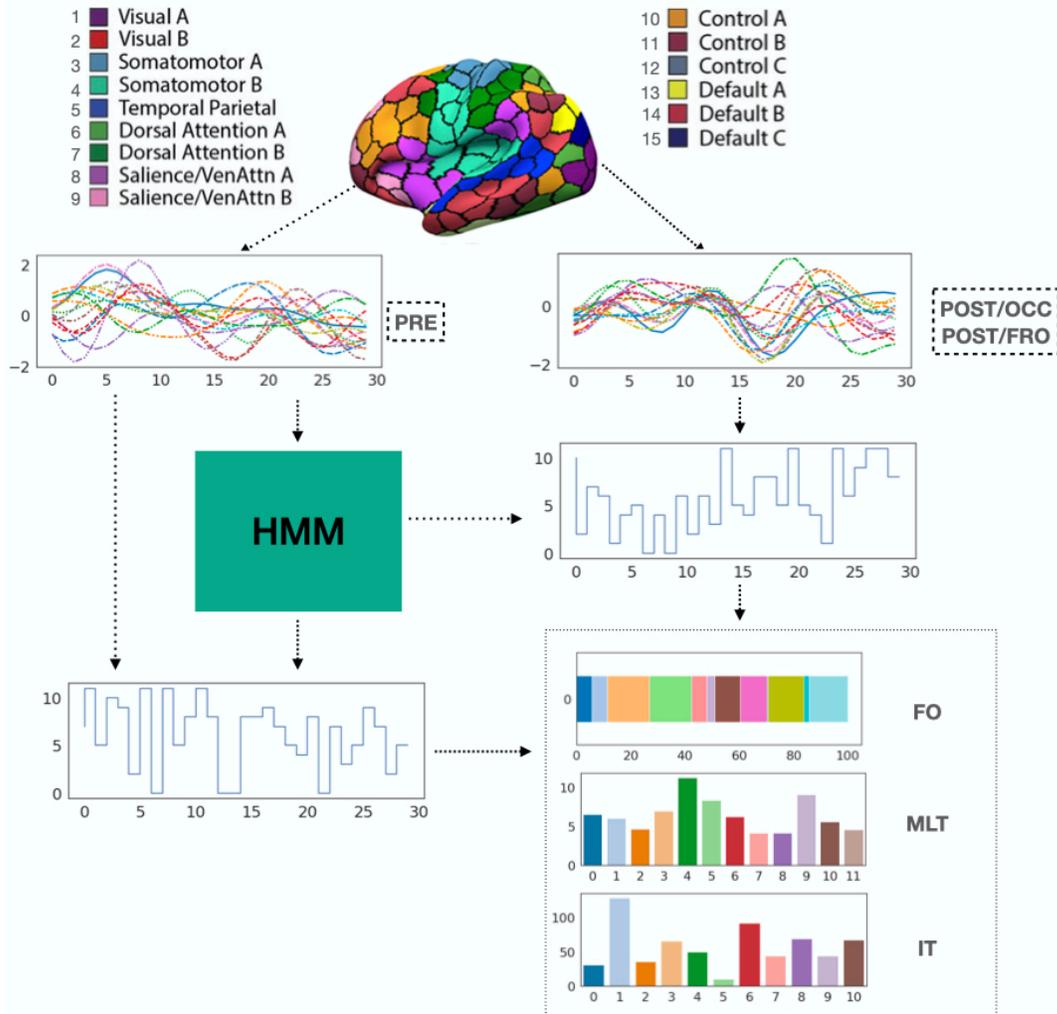


Figura 3 Resumen del flujo de trabajo implementado TVFC

### 6.1 MODELOS OCULTOS DE MARKOV

Los modelos ocultos de Markov (HMM) son modelos estadísticos en los cuales los datos observables se asumen que son generados por un proceso que se mueve a través de estados no observables [5]. A través de HMM con rs-fMRI, se puede generar una representación de la dinámica cerebral, como un sistema moviéndose a través de una secuencia oculta de un número finito de estados discretos [7], esta secuencia no es observable directamente de los datos y es obtenida por medio de modelos probabilísticos [6]. Por lo tanto, si  $X_t$  representa la secuencia de observaciones y  $S_t$  representa los estados ocultos, la probabilidad de la observación  $x_t$  dado su estado  $s_t = k$ , corresponde a una Gaussiana multivariada con parámetros  $\mu_k$  y  $\Sigma_k$  [7][43], dada por (1)

$$P(x_t | s_t = k) \approx \mathcal{N}(\mu_k, \Sigma_k) \quad (1)$$

Donde  $\mu_k$  es un vector de dimensión  $M$ , que corresponde al número de series de tiempo, las cuales dependiendo de la aproximación pueden corresponder al promedio de la activación BOLD en regiones cerebrales definidas, componentes principales, etc.;  $\Sigma_k$  ( $M \times M$ ) representa la matriz de covarianza entre las diferentes regiones cerebrales cuando el estado  $k$  está activo. Esta matriz de covarianza corresponde por lo tanto a la matriz de conectividad funcional que varía en el tiempo de acuerdo con el estado activado; a diferencia de la conectividad funcional estática donde se encuentra una matriz de conectividad global, se tiene una matriz de conectividad para cada tiempo  $t$  y habrá tantas matrices de conectividad diferentes como números de estados; el número de estados  $K$  se debe asumir a priori.

HMM emplea cadenas de Markov que infieren los estados basados en la intensidad de la señal de tal forma que la probabilidad de visitar uno de esos estados depende únicamente del estado anterior  $j$  [58]:

$$P(s_t = k) = \sum_j A_{jk} P(s_{t-1} = j) \quad (2)$$

Donde  $A_{j,k}$  se refiere a la matriz de probabilidad de transición; los componentes de la diagonal de esta matriz  $A_{kk}$  representan la persistencia de cada estado mientras que los elementos por fuera de la diagonal principal  $A_{jk}$  ( $j \neq k$ ) muestran la transición entre diferentes estados. Por último, el parámetro  $\pi_k$  representa la distribución de probabilidades iniciales para cada sesión.

$$P(s_1 = k) = \pi_k \quad (3)$$

### 6.1.1 Los tres problemas básicos en HMM

Para la aplicación de los HMM existen tres problemas básicos a resolver [6]:

Problema 1: Evaluación; Dada una secuencia de observaciones  $X = x_1, x_2, \dots, x_T$  y un modelo HMM  $\lambda$ , se busca calcular la probabilidad  $P(X|\lambda)$  de que la secuencia de observaciones sea generada por el modelo y por lo tanto encontrar el HMM más probable. Para la solución de este problema se usa clásicamente el algoritmo Forward [6].

Problema 2: Decodificación; Dada una secuencia de observaciones  $O = O_1, O_2, \dots, O_T$  y un modelo  $\lambda$ , se pretende encontrar la secuencia de estados ocultos más probable. El método más empleado para la decodificación es el algoritmo de Viterbi [6]

Problema 3: Aprendizaje; Dada una secuencia de observaciones  $O = O_1, O_2, \dots, O_T$ , se requiere ajustar los parámetros del modelo para maximizar  $P(O|\lambda)$ . Para este problema se emplea el algoritmo de Baum-Welch de maximización de expectativa (EM) [6].

## 6.2 IMPLEMENTACIÓN DEL MODELO HMM

Para la implementación del modelo HMM se empleó la librería de Python `hmmlearn` (<https://hmmlearn.readthedocs.io/en/latest/>); con el fin de encontrar diferencias entre grupos se pueden explorar tres alternativas para los datos:

- a. Concatenar las series de los sujetos, especificando la longitud de cada muestra y crear un único modelo HMM, en este caso se modelan unos estados que son comunes a ambos grupos y para cada sujeto se puede calcular la secuencia de estados más probables que muestra su comportamiento individual en el tiempo.
- b. Crear un modelo base de HMM con los sujetos controles y a partir de este, evaluar la secuencia de estados más probables en ambos grupos; esta opción asume un estado basal del comportamiento de la actividad cerebral sin perturbación.
- c. Crear modelos HMM independientes para cada grupo; de esta forma los modelos pueden describir mejor las características particulares del cerebro en reposo y ante una perturbación; sin embargo, al tener un conjunto de estados diferentes, es más complejo hacer comparaciones de las características de la dinámica cerebral entre los grupos; este método sin embargo es el ideal para implementar un modelo de clasificación generativo a partir de HMM.

## 6.3 CONECTIVIDAD FUNCIONAL VARIANTE EN EL TIEMPO

Se realizó el análisis de conectividad funcional variante en el tiempo, de las señales BOLD de los grupos PRE, OCC y FRO, empleando HMM. Inicialmente se definió una única sesión PRE como el promedio entre las sesiones PRE-OCC y PRE-FRO para cada sujeto. Para reducir el

número de canales y simplificar el análisis de los resultados, las señales de los 376 ROIs fueron agrupadas por la red funcional a la que están asociados y se generó una señal promedio para cada red; resultando por lo tanto en 15 variables con 600 puntos de tiempo. Todas las señales fueron normalizadas empleando z-score.

### 6.3.1 Selección del número de estados

Una forma de seleccionar el número de estados del modelo HMM de forma directa, es emplear el criterio de información Bayesiana (BIC) [59], o el criterio de información Akaike (AIC) corregido para tamaño de muestra pequeño [60]; los cuales incluyen un término de penalización para el número de parámetros en la maximización de la verosimilitud, están definidos como:

$$BIC = -2 \ln(L) + k \ln(n) \quad (7)$$

$$AIC_c = -2 \ln(L) + 2k + \frac{2k(k+1)}{n-k-1} \quad (8)$$

Donde  $\ln(L)$  es el logaritmo de la verosimilitud del modelo,  $n$  corresponde al número de observaciones y  $k$  es el número de parámetros del modelo que dependerá del número de estados;

$$k = \dim(\text{means}) + \dim(\text{covars}) + \dim(\text{transmat}) + \dim(\text{startprob})$$

El criterio para seleccionar el número de estado es por lo tanto el que genere el mínimo valor de BIC o AIC. Con los datos de la sesión de PRE se evaluaron ambos criterios para un rango de 2 a 30 estados; la Figura 4 muestra una gráfica de los valores de BIC y AIC; el valor mínimo para BIC se encuentra con 9 estados, mientras que para AIC con 21 estados. Debido a que empleando los criterios de información se obtienen valores diferentes, se optó por usar 12 estados, que es un número entre los dos valores encontrados con los criterios evaluados y corresponde a un número de estados definido por otros autores con un mayor número de datos [7], [48].

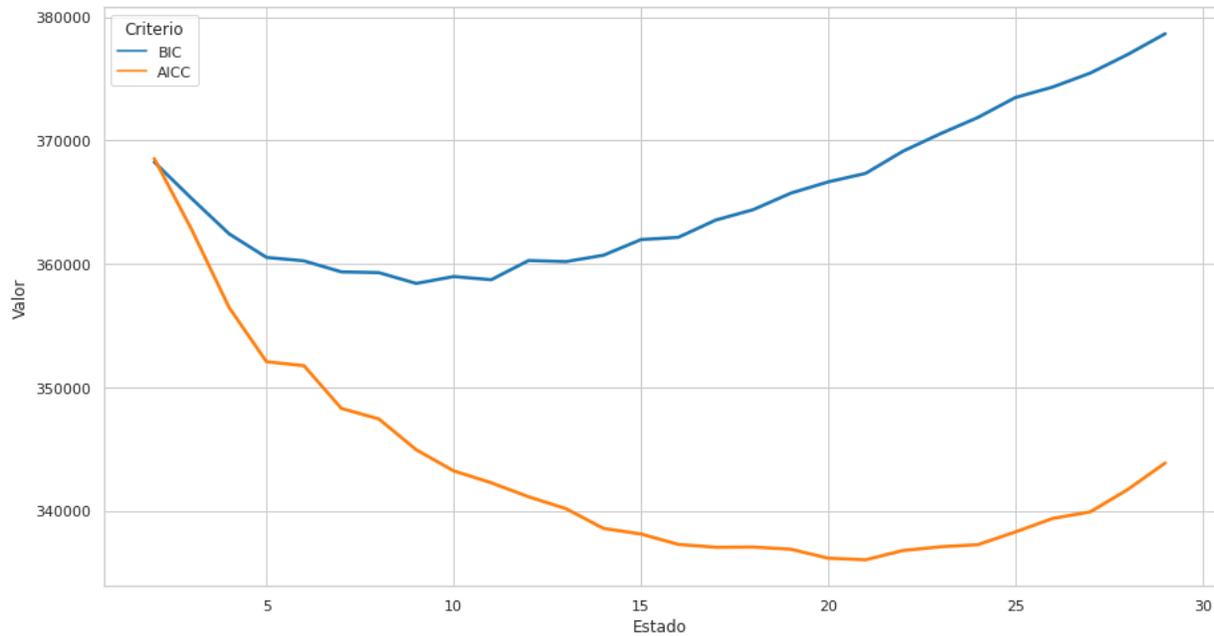


Figura 4 Curvas AIC y BIC.

### 6.3.2 Entrenamiento del modelo HMM

Se entrenó un modelo HMM Gaussiano empleando únicamente las señales de PRE; los datos de todos los sujetos se concatenaron en el tiempo, generando una matriz de entrada de tamaño  $(26 \times 600) \times 15$ . Se empleó una matriz de covarianza full, una matriz de transición ergódica que permite todas las transiciones entre estados y no se generaron restricciones sobre la distribución inicial de probabilidades de ocupación de los estados. Debido a que el modelo puede tender a converger en mínimos locales; se hizo el entrenamiento del modelo 10 veces y se seleccionó el modelo que tuviera el mayor valor de score.

### 6.3.3 Característica del modelo HMM entrenado

A partir del modelo HMM entrenado es posible obtener las características de activación de cada una de las redes funcionales para cada estado; como las señales fueron normalizadas previamente a partir de zscore, un valor cercano a cero muestra una activación promedio, mientras que un valor positivo muestra una mayor activación y un valor negativo una disminución en la activación. A partir de las 15 redes funcionales que corresponden al número de características del modelo, se hizo un promedio para agruparlas por la red correspondiente, resultado en 7 redes

principales (Cont, DMN, DorsAttn, SalVentAttn, SomMot, TempPar, Vis), lo cual facilita los análisis.

Es importante anotar que los números de los estados corresponde específicamente al modelo entrenado ya que es un proceso de entrenamiento no supervisado; al correr múltiples veces el entrenamiento con diferentes parámetros iniciales; se tendrá una distribución diferente de estas asignaciones. Con el fin de hacer análisis sobre los estados, se les asignó un nombre de acuerdo con las características de activación de las redes. La Figura 5 muestra cada uno de los estados (enumerados de 1 a 12) con su respectivo nombre interpretativo y la escala de colores indicando el valor de cada red dentro de la matriz de probabilidad de observaciones que describe las características de activación de la red.

De igual manera, la matriz de probabilidad de transiciones muestra la probabilidad de pasar de un estado a otro, la diagonal principal muestra la probabilidad de permanecer en el mismo estado, cuyos valores son claramente superiores; con el fin de observar mejor las verdaderas transiciones, se presenta también la matriz excluyendo la diagonal; La Figura 6 muestra ambas matrices. De la matriz de transición se pueden tener múltiples interpretaciones, sin embargo se destacan algunas observaciones más notables, los estados 3 y 7 son los que tienen la mayor probabilidad de ser visitados desde otros estados; estos dos estados corresponden a estados basales (Base-low y low) en el que todas las redes están igualmente activadas en una intensidad promedio; esto podría indicar que un cerebro en estado de reposo tiende a pasar por estados basales después de visitar otros estados donde hay mayor activación o inhibición de redes especializadas. De la figura también se destaca la alta probabilidad de transición del estado 10 al 11 (Visual-low y high) con muy baja probabilidad de visitar el estado 11 desde los otros estados, esto podría indicar que el estado con una inhibición en la red visual antecede en la mayoría de las ocasiones al estado hiper-activado en el que todas las redes están activadas en su máxima intensidad de forma generalizada.

El modelo HMM también está caracterizado por una matriz de covarianza para cada estado, que muestra la relación temporal entre las diferentes redes. Estas representan las matrices de conectividad funcional; el estudio de estas matrices está por fuera del objetivo de este trabajo, pero podría presentar un campo muy interesante de análisis sobre todo en el caso de los modelos que se realizan directamente sobre los ROIS de las regiones cerebrales. La Figura 7 muestra la matriz de covarianza para cada uno de los 12 estados, cada nodo de estas matrices corresponde a la covarianza del promedio de las señales de dos redes funcionales, es decir, qué tan relacionadas están las

activaciones de ambas redes; visualmente no se observa ninguna red que esté altamente correlacionada con otra, en ninguno de los estados; esto podría indicar cierta independencia funcional de las redes evaluadas.

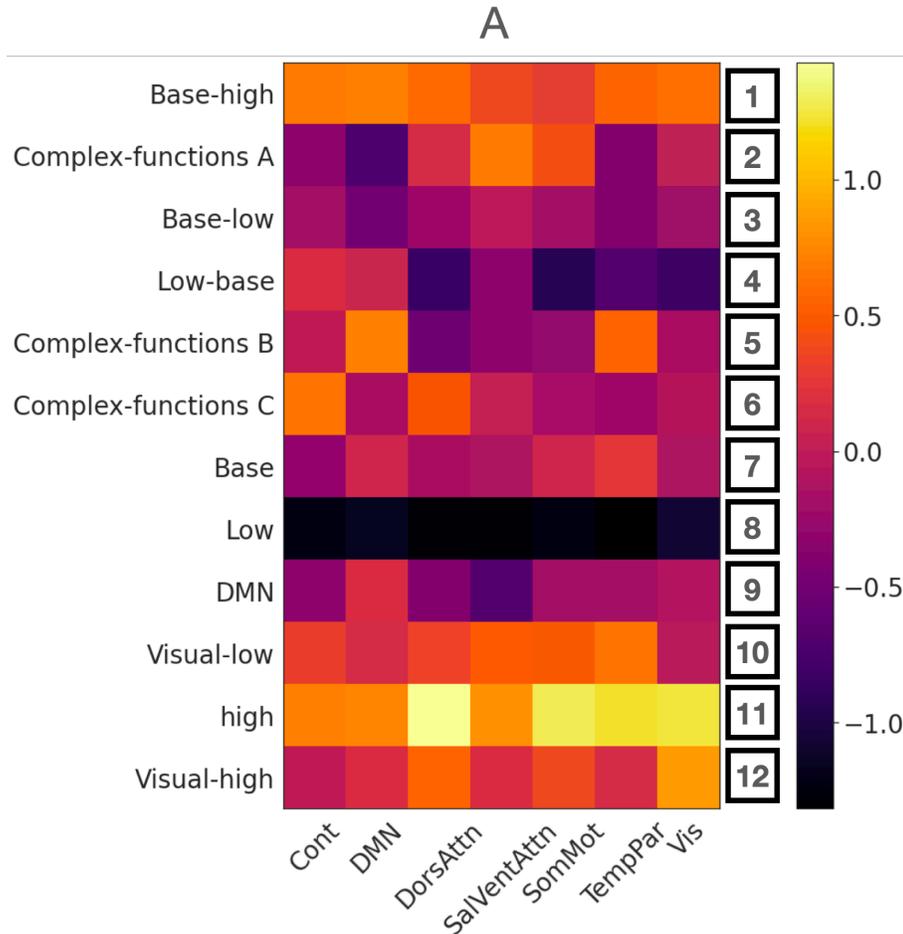


Figura 5 Matriz de probabilidad de las observaciones en cada estado

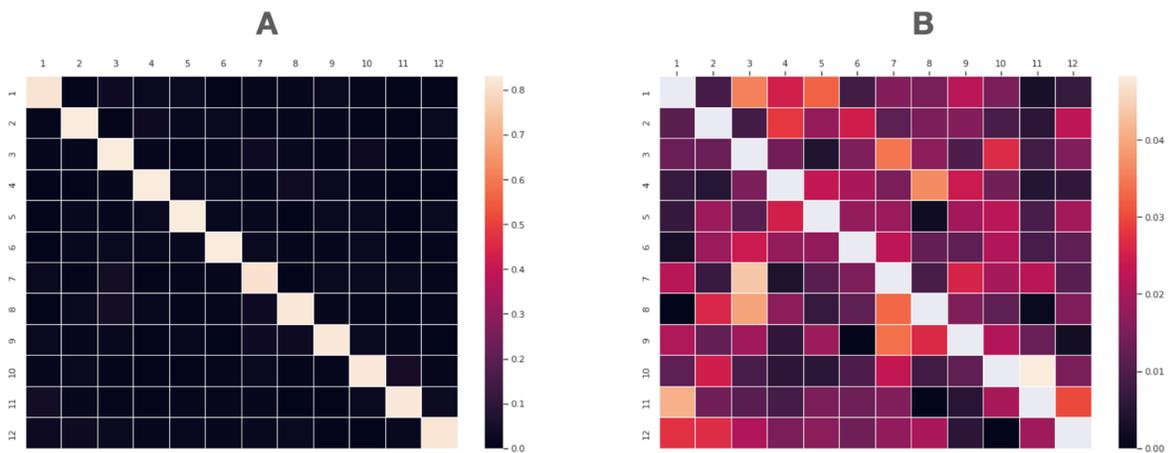


Figura 6 Matriz de probabilidad de transición. A. Con la diagonal principal. B. Excluyendo la diagonal principal.

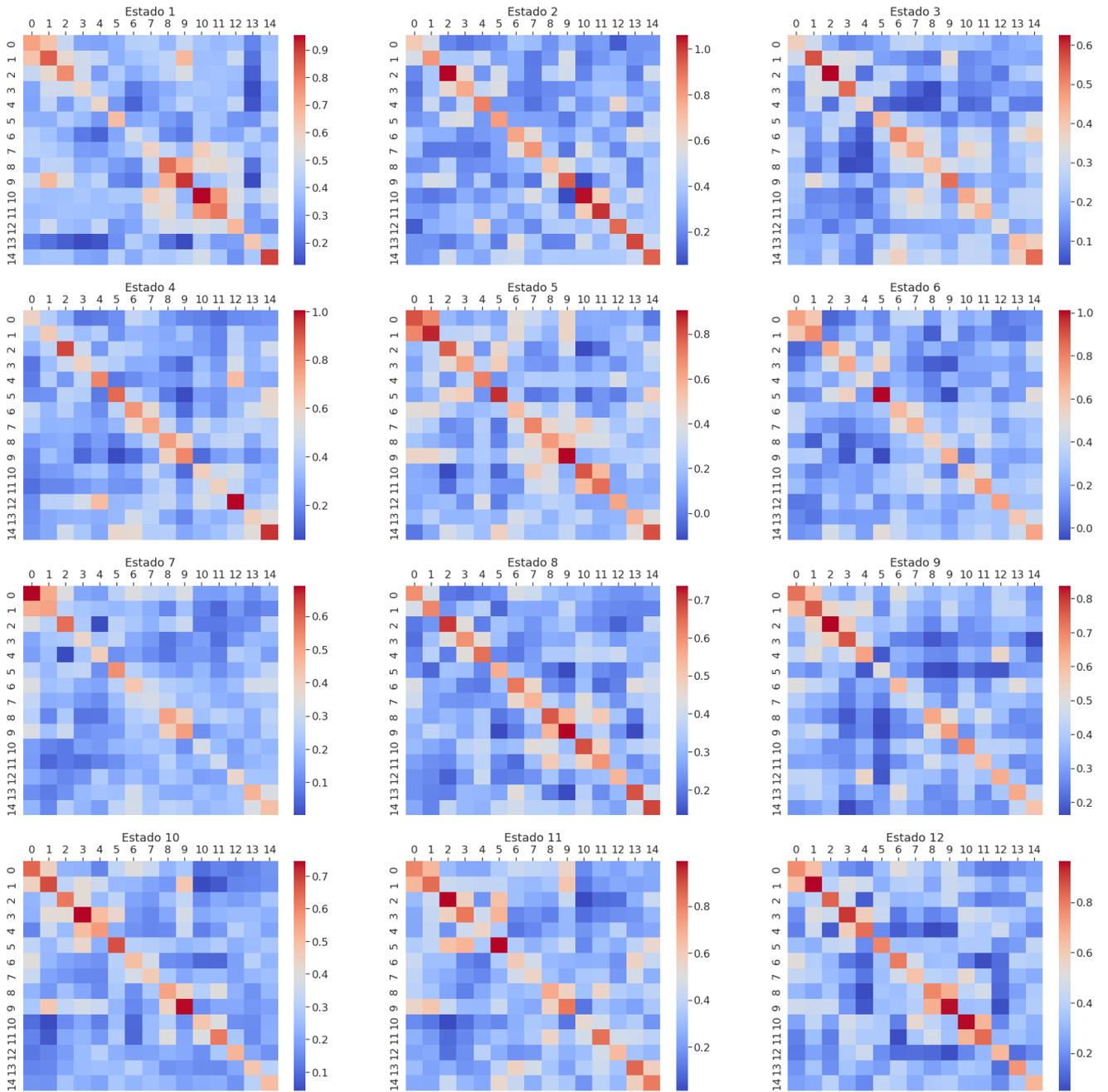


Figura 7 Matriz de covarianza para cada estado

### 6.3.4 *Secuencia de estados ocultos*

Después de aprender los parámetros del modelo con los datos de entrenamiento, se emplea el algoritmo de Viterbi para seleccionar la secuencia de estados más probable, este está basado en algoritmos de programación dinámica para encontrar la mejor secuencia de estados. A partir de la secuencia de Viterbi generada para cada sujeto, es posible calcular una serie de características que permiten la exploración de su comportamiento dinámico.

A partir del modelo único, se hizo el cálculo de la secuencia de estados ocultos más probable para cada sujeto, tanto de la sesión PRE como las secciones POST-OCC y POST-FRO. Este proceso genera como resultado una serie de 600 puntos de tiempo para cada sesión de cada sujeto, donde cada punto corresponde al estado oculto más probable en el que el cerebro se presenta bajo las características del modelo. La Figura 8 representa la con un color cada estado, se muestra el estado en cada punto del tiempo para cada sesión; con la simple inspección visual no se logra identificar un patrón de diferencia entre los grupos.

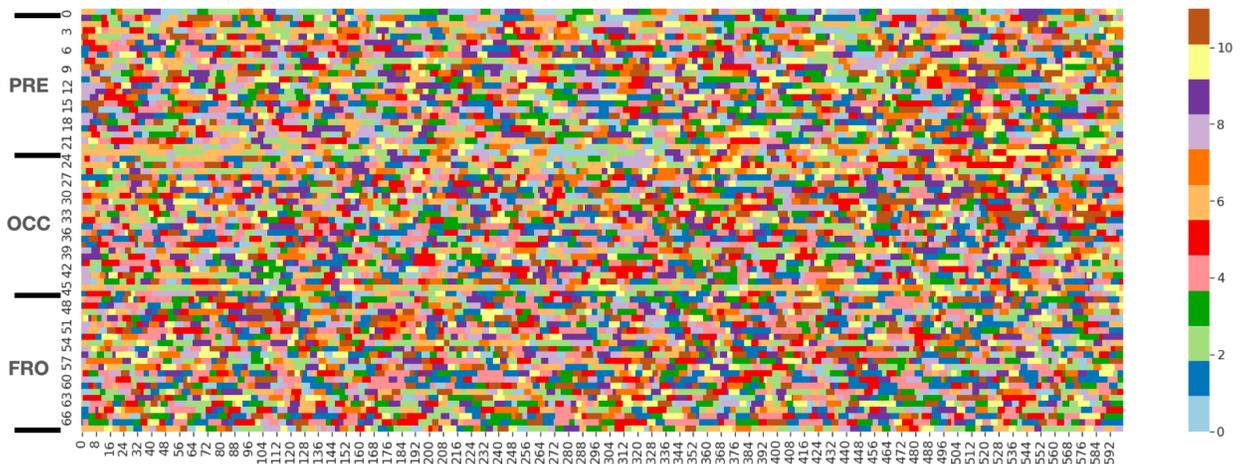


Figura 8 Secuencia de estados más probable para cada sesión

### 6.3.5 *Propiedades de la secuencia de estados más probable*

A partir de la secuencia de estados, se calcularon variables sobre las cuáles se realizaron los análisis estadísticos para verificar las diferencias entre grupos.

### 6.3.5.1 Fracción de ocupación

La fracción de ocupación (FO) de cada estado  $k$ , es la cantidad de tiempo que se visita ese estado, se calcula como la suma de los puntos de tiempo en los que ocurre ese estado, dividido por el total de puntos de la serie de tiempo[43].

$$FO(k) = \frac{\sum_{t=1}^{ST} \delta_{sk}}{ST} \quad \delta_{tk} = \begin{cases} 0 & \text{si } s(t) \neq k \\ 1 & \text{si } s(t) = k \end{cases} \quad (4)$$

### 6.3.5.2 Tiempo de vida media

El tiempo de vida promedio (MLT) de un estado  $k$ , es el tiempo medio en el que ese estado se presenta continuamente, es decir, el promedio de la duración de las visitas.[43]; para obtenerlo, se calcula la longitud de cada visita a ese estado y se hace un promedio.

$$MLT(k) = \frac{\sum_{n=1}^{NV} Len(V_n)}{NV} \quad (5)$$

### 6.3.5.3 Promedio de intervalo entre visitas

El tiempo promedio del intervalo entre visitas (IT) de un estado  $k$ , corresponde a la duración media entre visitas recurrentes a ese estado [61]. Se calcula midiendo la longitud de cada intervalo dividido por el total de intervalos.

$$IT(k) = \frac{\sum_{n=1}^{NI} Len(I_n)}{NI} \quad (6)$$

### 6.3.5.4 Número de vistas

El número de vistas (NV) a un estado  $k$ , es el número de intervalos de tiempo que corresponden a un estado. Se calcula haciendo un conteo de las transiciones que llevan a ese estado.

#### 6.3.5.5 *Matriz de probabilidad de transición*

A partir de la secuencia de estados de cada sujeto, es posible calcular la matriz de probabilidad de transición individual, calculando el número de veces que el estado  $j$  ocurre después del estado  $i$  y la probabilidad de ocurrencia de esa transición.

Se realizaron análisis simples elemento a elemento, para validar las diferencias entre grupos en la matriz de transición, sin embargo, no se encontró ninguna diferencia significativa y por lo tanto no es de interés la presentación de estos resultados.

La Figura 9 muestra gráficas de caja para cada una de las variables (FO, MLT, IT, NV) para los tres grupos. Para la variable FO se observa en general que los estados en los que se tiene activaciones promedio de todas las redes tienen a disminuir el tiempo de ocupación después de la estimulación en ambas áreas siendo más notable para la estimulación FRO; por el contrario, los estados donde hay mayor activación de redes más complejas tienen a aumentar el tiempo de las visitas; esto podría indicar que el tiempo invertido en los estados basales es reemplazado por los estados más complejos. Este comportamiento no se observa sin embargo en el MLT lo que indica que aunque se aumenta el número de visitas pero no la duración de las mismas, el tiempo entre las visitas (IT) tiene a ser un poco más corto para los estados complejos lo que también apoya la idea de mayor frecuencia de visitas y finalmente la variable de NV muestra ese aumento en el número de visitas a los estados complejos principalmente para la estimulación FRO y una tendencia a disminuir el número de visitas a estados más basales y homogéneos en cuanto a la activación de las redes cerebrales. Estos análisis visuales se comprobaron por medio de análisis estadísticos de diferencias.

#### 6.4 *Análisis estadístico de las diferencias entre grupos*

Sobre las variables de FO, MLT, IT y NV; se realizaron pruebas estadísticas para evaluar la diferencia entre las sesiones de Pre y ambas regiones de estimulación (OCC y FRO), empleando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, y corregido para múltiples comparaciones usando la corrección de FDR Benjamini & Hochberg.

#### 6.4.1 Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

La prueba de los rangos de signos de Wilcoxon (Wilcoxon signed-rank test) es una prueba estadística no paramétrica para variables dependientes. La hipótesis nula es que la mediana de la diferencia entre el par de observaciones es cero [62].

Debido a que los grupos a comparar corresponden al mismo sujeto bajo dos condiciones y que la distribución de los datos no es normal, presentando algunos outliers; esta es la prueba que mejor se ajusta para validar si hay diferencias significativas en cada estado entre cada una de las variables, extraídas de la secuencia de estados más probable. Para la realización de estas pruebas se empleó la librería de Python pingouin<sup>2</sup>

#### 6.4.2 Corrección de FDR Benjamini & Hochberg

El método de Benjamini & Hochberg, permite controlar la tasa de falso descubrimiento (FDR) para cada valor  $p$ , de una lista de valores  $p$  generados a partir de pruebas independientes. Dentro del contexto estadístico, un descubrimiento se refiere al rechazo de una hipótesis nula, por lo tanto, el FDR es la probabilidad de que se rechace incorrectamente una hipótesis. [63]

En la Tabla 3, Se presentan los valores  $p$  corregidos para las cuatro variables analizadas; en azul se encuentran resaltados los valores  $p$  corregidos menores o iguales a 0.05. Como se comentó anteriormente en la inspección gráfica de los resultados, los cambios en las variables se ven reflejados principalmente en la estimulación FRO, ya que para la estimulación OCC no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables. En la variable FO, 6 de los estados presentaron diferencias, los cuales corresponden a los estados más complejos cuyos valores se presentan más altos y los estados basales cuyos valores de FO disminuyen. Los estados Base-high y Base presentaron una disminución tanto del porcentaje de ocupación como del tiempo de ocupación lo que implica que son estados que en general se visitaron durante menos tiempo en cada visita sin cambiar la frecuencia de estas ya que no hay un cambio en NV. Los estados complejos presentaron en general un aumento en el FO sin cambios en MLT lo que indica que se aumentó la frecuencia de estas visitas más no su duración y es compatible con la tendencia o

---

<sup>2</sup> <https://pingouin-stats.org>

significancia de las diferencias de NV. Otros estados como el DMN y Visual-low no presentaron diferencias significativas en el valor de FO pero si en el de MLT y esto indica que no cambia el tiempo total ni el número de visitas pero posiblemente se presentan visitas muy cortas que logran que el promedio general de duración disminuya. El estado Low por su parte también reduce su porcentaje de ocupación con disminución en el número de visitas y un aumento en el tiempo transcurrido entre ellas. En general los resultados obtenidos apoyan la hipótesis observada gráficamente de que después de una estimulación principalmente en la región prefrontal; el cerebro tiene a pasar más tiempo en estados con características de activación de redes funcionales más complejas, desplazando el tiempo que en estado de reposo se emplea en estados con igual activación de todas las redes.

Tabla 1 Descriptivo De Variables: Fraccional Occupacy y Mean Life Time

Fraccional Occupacy					Mean Life Time			
Estado	Estímulo	Mediana	Rango Intercuartil		Estado	Estímulo	Mediana	Rango intercuartil
Base high	Pre	4.0	5.67		Base-high	Pre	1.0	5.3
	occ	3.0	4.5			occ	2.0	4.2
	fro	3.0	4.0			fro	1.0	4.0
Complex functions A	Pre	7.0	7.83		Complex functions A	Pre	2.0	5.67
	occ	11.0	10.67			occ	1.0	5.6
	fro	14.0	13.67			fro	2.0	6.12
Base-low	Pre	10.0	9.17		Base low	Pre	2.0	6.17
	occ	7.0	10.17			occ	2.0	5.25
	fro	9.0	6.67			fro	1.0	5.0
Low base	Pre	6.0	7.83		Low base	Pre	2.0	6.12
	occ	5.0	6.5			occ	1.0	5.4
	fro	5.0	8.5			fro	1.0	5.5
Complex functions B	Pre	6.0	7.83		Complex functions B	Pre	2.0	6.33
	occ	12.0	9.0			occ	1.0	5.67
	fro	8.0	11.83			fro	2.0	6.25
Complex functions C	Pre	6.0	7.33		Complex functions C	Pre	2.0	5.5
	occ	5.0	9.67			occ	2.0	5.75
	fro	6.0	8.0			fro	2.0	5.47
Base	Pre	6.0	9.0		Base	Pre	2.0	5.38
	occ	10.0	9.67			occ	2.0	4.86
	fro	6.0	7.0			fro	1.0	4.5
Low	Pre	4.0	7.33		Low	Pre	1.0	6.09
	occ	7.0	6.67			occ	3.0	5.27
	fro	5.0	5.83			fro	1.0	5.5
DMN	Pre	6.0	7.33		DMN	Pre	2.0	6.25
	occ	4.0	8.0			occ	2.0	5.25
	fro	4.0	7.33			fro	1.0	5.08
Visual-low	Pre	5.0	8.83		Visual low	Pre	2.0	6.22
	occ	4.0	7.5			occ	1.0	5.5
	fro	4.0	7.33			fro	1.0	5.5
high	Pre	5.0	8.67	high	Pre	2.0	5.86	
	occ	5.0	5.83		occ	1.0	5.0	
	fro	4.0	6.33		fro	1.0	5.33	
Visual high	Pre	6.0	6.83	Visual high	Pre	1.0	5.75	
	occ	6.0	7.0		occ	1.0	5.11	
	fro	5.0	9.17		fro	1.0	5.0	

Tabla 2 Descriptivo de variables: Interval Time y Number of visits

Interval Time				Number of visits			
Estado	Estímulo	Mediana	Rango intercuartil	Estado	Estímulo	Mediana	Rango intercuartil
Base-high	Pre	31.0	66.0	Base-high	Pre	4.0	8.0
	occ	47.0	69.67		occ	4.0	6.0
	fro	47.0	75.4		fro	2.0	6.0
Complex functions A	Pre	56.0	55.0	Complex functions A	Pre	7.0	8.0
	occ	51.0	42.82		occ	10.0	12.0
	fro	42.0	38.33		fro	9.0	13.0
Base low	Pre	33.0	44.0	Base low	Pre	8.0	10.0
	occ	16.0	42.58		occ	4.0	11.0
	fro	49.0	37.75		fro	10.0	10.0
Low-base	Pre	24.0	56.22	Low-base	Pre	4.0	8.0
	occ	51.0	59.0		occ	4.0	7.0
	fro	23.0	55.5		fro	4.0	9.0
Complex functions B	Pre	58.0	54.67	Complex functions B	Pre	6.0	7.0
	occ	101.0	54.12		occ	12.0	10.0
	fro	33.0	48.55		fro	8.0	12.0
Complex functions C	Pre	47.0	68.14	Complex functions C	Pre	4.0	7.0
	occ	23.0	54.75		occ	4.0	10.0
	fro	38.0	59.22		fro	5.0	8.0
Base	Pre	35.0	47.4	Base	Pre	6.0	10.0
	occ	75.0	43.33		occ	10.0	11.0
	fro	44.0	60.44		fro	6.0	9.0
Low	Pre	44.0	59.0	Low	Pre	6.0	7.0
	occ	113.0	68.43		occ	6.0	7.0
	fro	44.0	88.4		fro	4.0	6.0
DMN	Pre	30.0	54.67	DMN	Pre	5.0	8.0
	occ	32.0	57.44		occ	4.0	9.0
	fro	19.0	62.43		fro	4.0	8.0
Visual low	Pre	28.0	63.4	Visual low	Pre	3.0	8.0
	occ	23.0	48.75		occ	4.0	9.0
	fro	24.0	54.43		fro	4.0	8.0
high	Pre	43.0	56.5	Visual low	Pre	4.0	7.0
	occ	44.0	77.67		occ	4.0	7.0
	fro	61.0	82.17		fro	4.0	6.0
Visual high	Pre	44.0	74.57	Visual high	Pre	7.0	8.0
	occ	40.0	48.67		occ	6.0	7.0
	fro	19.0	51.3		fro	4.0	10.0

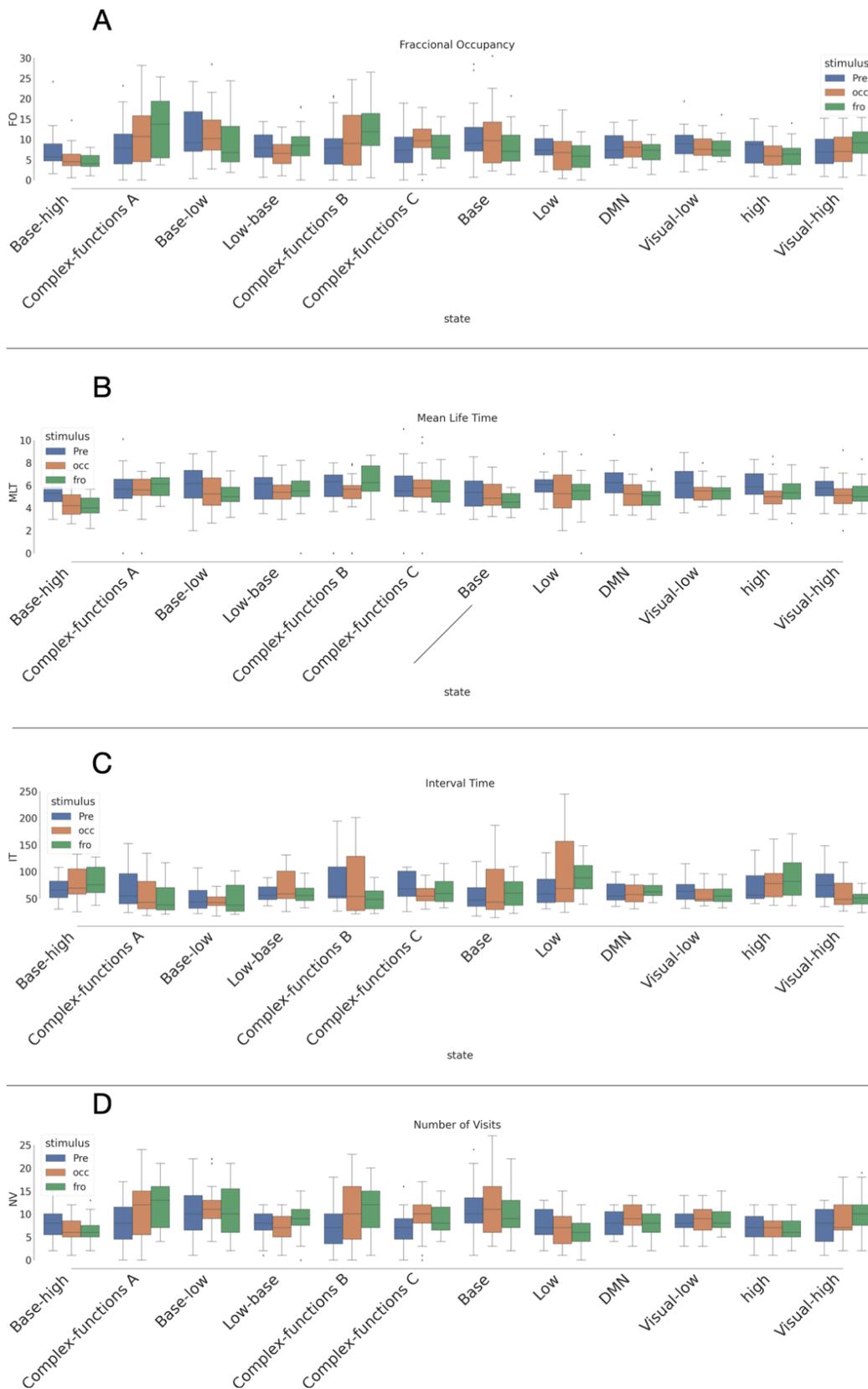


Figura 9 Gráfica de las variables de FO, MLT, TI y NV para todos los sujetos separando los valores por grupos.

Tabla 3  
VALORES P\_CORR PARA LAS VARIABLES ANALIZADAS

Estado	PRE VS OCC				PRE VS FRO			
	FO	MLT	IT	NV	FO	MLT	IT	NV
Base-high	0.438	0.062	0.301	0.246	0.031	0.007	0.092	0.204
Complex-functions A	0.297	0.820	0.773	0.189	0.055	0.518	0.096	0.059
Base-low	0.891	0.344	0.773	0.355	0.240	0.086	0.843	0.910
Low-base	0.133	0.166	0.646	0.344	0.403	0.595	0.420	0.204
Complex-functions B	0.297	0.264	0.773	0.189	0.012	0.086	0.026	0.024
Complex-functions C	0.292	0.672	0.286	0.137	0.054	0.444	0.157	0.085
Base	0.891	0.640	0.773	0.736	0.054	0.086	0.843	0.657
Low	0.658	0.383	0.528	0.622	0.033	0.250	0.012	0.070
DMN	0.818	0.062	0.773	0.246	0.513	0.053	0.843	0.961
Visual-low	0.292	0.249	0.646	0.736	0.178	0.053	0.157	0.657
high	0.292	0.166	0.773	0.622	0.240	0.306	0.843	0.910
Visual-high	0.441	0.074	0.204	0.246	0.240	0.109	0.026	0.024

## 7 MODELO DE CLASIFICACIÓN DE PERTURBACIONES FOCALIZADAS

Con el fin de discriminar entre un sujeto con una perturbación localizada y un sujeto en estado de reposo sin ninguna alteración en sus condiciones cerebrales, se construyó un modelo de clasificación basada en HMM.

Se emplearon las 376 series extraídas del atlas de Schaefer como entrada del modelo. Inicialmente realizó un promedio de las dos sesiones de Pre-estímulo, el cuál fue usado para la clasificación con los estímulos OCC y FRO.

### 7.1 MODELO DE CLASIFICACIÓN GENERATIVO

A partir de los datos de las series de tiempo se construyó un modelo de clasificación generativo. A diferencia de los modelos discriminativos en los que se realiza la predicción basado en la probabilidad condicional, los modelos generativos se enfocan en la distribución de un conjunto de datos para retornar la probabilidad de una muestra, enfocándose en la distribución de las clases de forma individual [64]. En otras palabras los modelos discriminativos se enfocan en predecir las etiquetas de los datos, mientras que los modelos generativos están enfocados en explicar cómo fueron generados los datos [64], asumiendo que los datos son generados por la distribución que describe el modelo.

Los modelos discriminativos maximizan la probabilidad condicional  $p(Y|X)$ , los modelos generativos por su lado aprenden los parámetros maximizando la probabilidad compuesta  $p(X, Y)$  la cual está definida como:

$$p(x, y) = p(x|y)p(y)$$

Los modelos generativos han mostrado un análisis más preciso para tamaños de muestra pequeños en comparación con los modelos discriminativos [65]

En esta parte del proyecto, se realizó un entrenamiento de un modelo de clasificación generativo, el flujo de trabajo implementado se muestra en la en la Figura 10, basado en un modelo HMM independiente para cada una de las clases, a partir de estos dos modelos se evalúa la

probabilidad de una muestra de prueba de ser generada por cada uno de los modelos y se selecciona la clase con la mayor probabilidad.

Para el entrenamiento del modelo se construyó una clase de sklearn que permite emplear librerías de optimización de los modelos como Gridsearch y pipelines que facilitan el preprocesamiento de los datos<sup>3</sup>

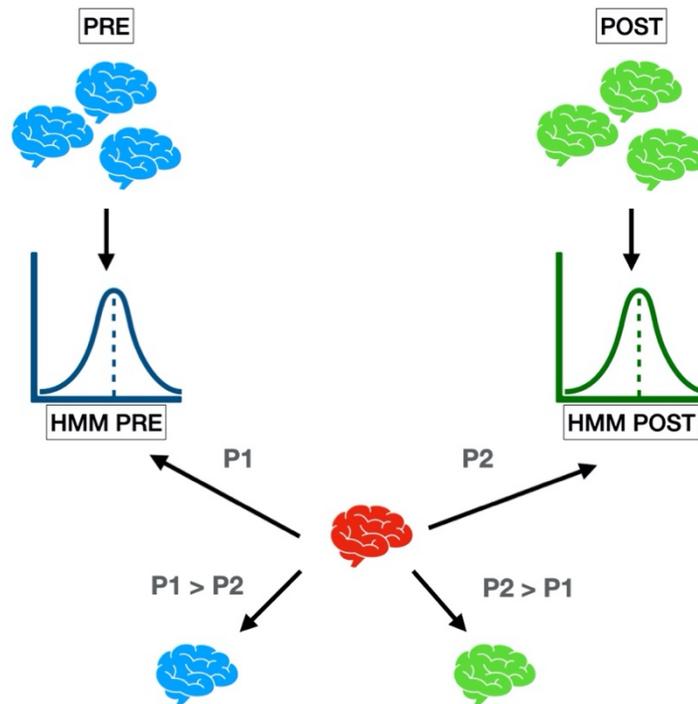


Figura 10 Modelo generativo basado en HMM para clasificar entre PRE y POST

## 7.2 ESCALAMIENTO DE LOS DATOS

Las series de tiempo fueron estandarizadas restando el valor de la media y dividiéndolo por su desviación estándar:

$$Z = \frac{x - \mu}{\sigma}$$

<sup>3</sup> [https://github.com/catalinabustam/hmm\\_tms](https://github.com/catalinabustam/hmm_tms)

Este proceso se realizó generando una modificación de la clase `StandardScaler` de `sklearn` para muestras en 3D, los datos calculados en el grupo de entrenamiento fueron usados para transformar el conjunto de prueba.

### 7.3 REDUCCIÓN DE LA DIMENSIÓN

Dada la alta dimensionalidad de las características de los datos (374) y las pocas muestras con las que se cuenta (23 en cada clase), se hace necesario una reducción, antes de entrenar el modelo. Para este propósito se emplearon dos técnicas, análisis de componentes independientes (PCA) y análisis linear discriminante (LDA). Se elijen estas técnicas de reducción de la dimensión en lugar de hacer selección de variables, teniendo en cuenta que cada una de las variables corresponde a una región de interés dentro del atlas cerebral usado y por lo tanto todas tienen el mismo grado de importancia; se seleccionan técnicas que resuman el aporte de todas las variables en lugar de enfocar el estudio sólo en algunas de ellas.

PCA es la técnica de reducción de dimensión más usada y busca una combinación lineal de las variables originales de tal forma que las variables derivadas capturen la máxima varianza, garantizando con esto la mínima pérdida de información [66]

Al igual que PCA; LDA es una técnica de reducción de dimensión que busca encontrar componentes que sean una combinación lineal de los datos originales y que expliquen de la mejor forma los datos. A diferencia de PCA, LDA tiene en cuenta la clase a la que pertenece cada muestra y por lo tanto se trata de una técnica supervisada, usada principalmente en problemas de clasificación. Su enfoque está en encontrar un subespacio de características que maximice la separabilidad entre los grupos [67].

### 7.4 VALIDACIÓN

El proceso de estimación del desempeño del modelo se realizó empleando validación cruzada; debido a que el grupo de PRE y POST corresponden al mismo sujeto, se realizó la validación cruzada dejando por fuera un sujeto con ambas clases (`LeaveOneGroupOut`). Teniendo en cuenta que cada clase del modelo tiene el mismo número de sujetos, se empleó la métrica de exactitud (`Accuracy`), así como matrices de confusión, curvas ROC y valores de área bajo la curva AUC.

## 7.5 *MODELOS BASADOS EN LA SEÑAL PURA*

Con el fin de explorar el modelo que mejor se adapte a los datos, se emplearon dos tipos de modelos HMM, el primero es el explorado en la sesión de conectividad funcional, que corresponde a un modelo HMM con emisiones Gaussianas (hmm.GaussianHMM); el segundo es un poco más complejo y corresponde a un modelo formado por una mezcla de varias emisiones Gaussianas (hmm.GMMHMM). Igualmente se evaluaron diferentes formas de la matriz de covarianzas, una completa (full) en la que se puede tener más versatilidad pero implica más cálculo de parámetros y otra donde se usa únicamente su diagonal.

### 7.5.1 *MODELO BASADO EN LDA*

Se entrenaron dos modelos independientes, uno para la clasificación entre PRE y POST-OCC y otro para la clasificación entre PRE y POST-FRO.

La selección de los parámetros del modelo se realizó con una búsqueda a través de una grilla de valores (GridSearch) en la que se incluyeron las siguientes opciones:

Número de estados: [8 – 17]

Tipo de matriz de covarianza: [completa, diagonal]

Tipo de HMM: [Gaussiana, Mezcla de Gaussianas]

Número de Gaussianas para el modelo de mezclas: [2-10]

#### 7.5.1.1 *Modelo PRE vs OCC*

Para el modelo PRE vs OCC se obtuvo el mejor resultado con el modelo con 2 mezclas de Gaussianas, 8 estados y matriz de covarianza diagonal. El valor de accuracy obtenido es de 0.80, 95% CI (intervalo de confianza) [0.67 - 0.90] y desviación estándar (SD) de 0.24. La Figura 11 muestra la matriz de confusión y la curva ROC para este modelo, en la figura se observa que se obtiene un valor de área bajo la curva (AUC) de 88% y un valor de clasificación del 82% par OCC y 79% para PRE.

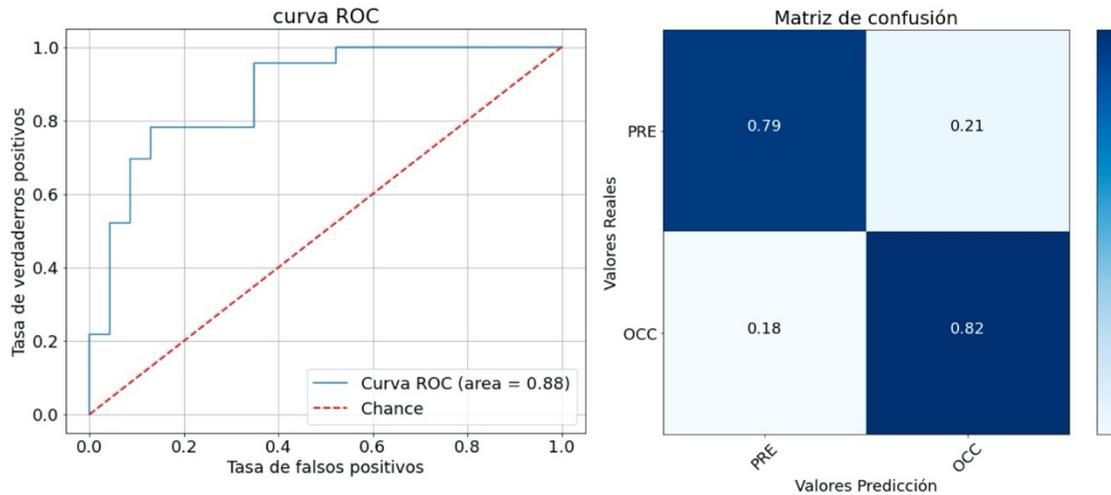


Figura 11 Curva ROC y matriz de confusión para el modelo de clasificación HMM entre PRE y OCC con LDA.

### 7.5.1.2 Modelo PRE vs FRO

Para el modelo de PRE vs POST-FRO el valor máximo de accuracy fue de 0.76 95% CI (intervalo de confianza) [0.62 - 0.87] y SD de 0.24, con una única Gaussiana, una matriz de covarianza completa y 10 número de estados. En la Figura 12 se muestra la matriz de confusión y la curva ROC obtenidos donde se encuentra un valor de AUC de 90% en el cuál todas las muestras de PRE fueron clasificadas correctamente mientras sólo un 63% de las muestras de OCC fueron clasificadas correctamente.

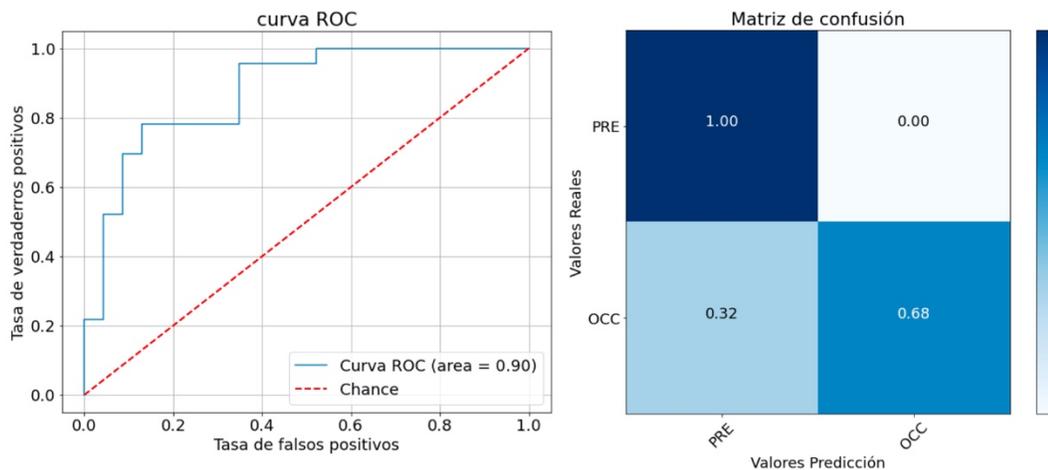


Figura 12 Curva ROC y matriz de confusión para el modelo de clasificación HMM entre PRE y FRO con LDA.

### 7.5.1.3 Modelo FRO vs OCC

Con el fin de validar si el modelo tiene la capacidad de distinguir entre las localizaciones de la estimulación, se entrenó un modelo para clasificar entre la estimulación OCC y FRO; empleando las mismas características de los modelos anteriores; el valor máximo de accuracy fue de 0.61 95% CI (intervalo de confianza) [0.46 - 0.74] y SD de 0.25. con una matriz de covarianza diagonal, 8 número de estados y 2 mezclas de Gaussianas. En la Figura 13 se muestra la matriz de confusión y la curva ROC obtenidos. En este caso el valor de AUC es muy bajo 58% con valores de clasificación de 60% y 62% para la estimulación de OCC y FRO respectivamente.

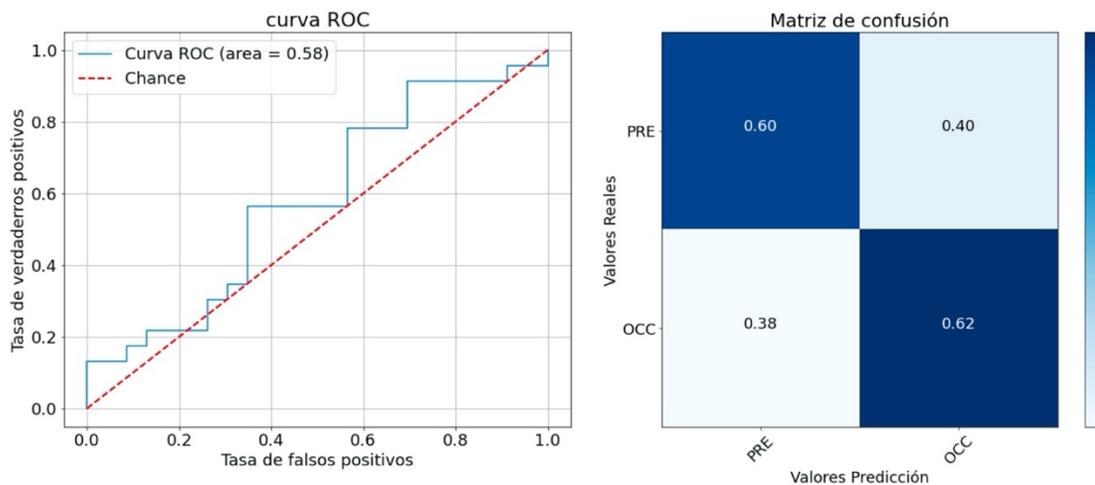


Figura 13 Curva ROC y matriz de confusión para el modelo de clasificación HMM entre OCC y FRO con LDA

### 7.5.2 MODELO BASADO EN PCA

De igual forma, se entrenó un modelo basado en reducción de dimensión por medio de PCA; se entrenaron 3 modelos generativos para clasificar entre PRE-OCC, PRE-FRO y OCC-FRO.

La selección de los parámetros del modelo se realizó con una búsqueda a través de una grilla de valores (GridSearch) en la que se incluyeron las siguientes opciones:

Número de estados: [8 – 17]

Tipo de matriz de covarianza: [completa, diagonal]

Tipo de HMM: [Gaussiana, Mezcla de Gaussianas]

Número de Gaussianas para el modelo de mezclas: [2-10]

Varianza explicada por PCA: [0.70-1.0]

### 7.5.2.1 Modelo PRE vs OCC

Para el modelo a partir de PCA en la clasificación de PRE-estímulo y estímulo OCC, se obtuvo el mayor valor de accuracy, correspondiente a 0.83 95% CI (intervalo de confianza) [0.70 – 0.91] y SD de 0.24; con un HMM con 3 mezclas de Gaussianas, 9 estados y un porcentaje de varianza explicada con PCA de 90%. La Figura 14 muestra la curva ROC y la matriz de confusión para este modelo donde se observa un valor de AUC de 92% y una clasificación correcta del 94% para OCC y 76% ; empleando PCA se obtiene una mejoría en el desempeño en comparación con LDA.

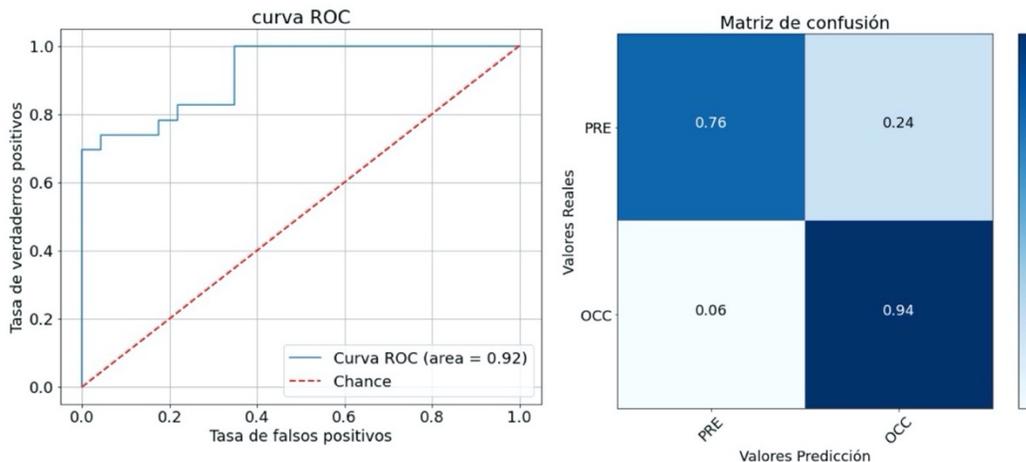


Figura 14 Curva ROC y matriz de confusión para el modelo de clasificación HMM entre PRE y OCC con PCA

### 7.5.2.2 Modelo PRE vs FRO

Para el modelo a partir de PCA en la clasificación de PRE-estímulo y estímulo FRO, se obtuvo el mayor valor de accuracy, correspondiente a 0.85 95% CI (intervalo de confianza) [0.72 – 0.93] y SD de 0.24; con un HMM con 4 mezclas de Gaussianas, 9 estados y un porcentaje de varianza explicada con PCA de 70%. La Figura 15 muestra la curva ROC y la matriz de confusión para este modelo, en esta figura se observa un valor de AUC del 93% y clasificación PRE de 83% y 86% para OCC. Estos valores muestran un mejor desempeño que el encontrado con LDA, sin embargo el costo computacional es mucho más alto.

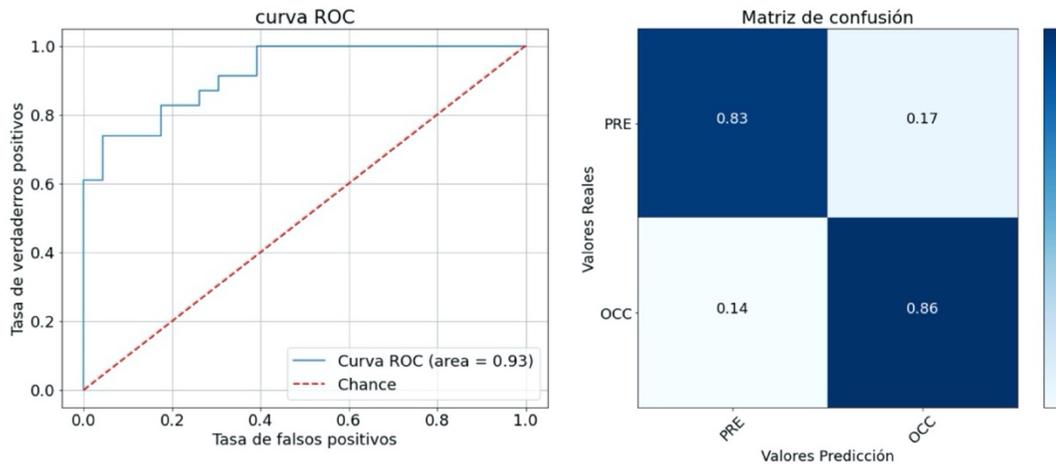


Figura 15 Curva ROC y matriz de confusión para el modelo de clasificación HMM entre PRE y FRO con PCA

### 7.5.2.3 Modelo FRO vs OCC

Para el modelo a partir de PCA en la clasificar entre la estimulación OCC y FRO, se obtuvo el mayor valor de accuracy, correspondiente a 65% 95% CI [51% - 78%] y SD de 0.31; con un HMM con una matriz de covarianza completa, 10 estados, pero con todas las componentes de PCA, es decir sin reducción de dimensión, La Figura 16 muestra la curva ROC y la matriz de confusión para este modelo, el área bajo la curva (67%) aumenta un poco en relación con el análisis con LDA, aunque siguen siendo bajos, estos valores si muestran un modelo que es por lo menos mejor que el chance.

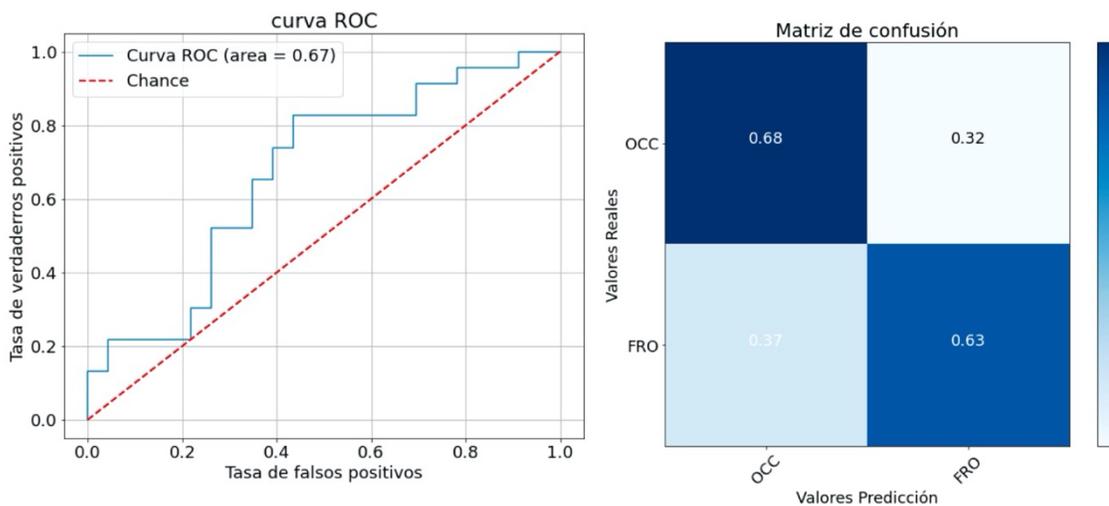


Figura 16 Curva ROC y matriz de confusión para el modelo de clasificación HMM entre OCC y FRO con PCA

### 7.6 MODELO BASADO EN CARACTERÍSTICAS DE COMPLEJIDAD

Con el fin de explorar el desempeño de los modelos de clasificación empleando características de la señal en lugar de las señales puras; se realizó una extracción de características basada en análisis de complejidad multivariado. La extracción de las características se realizó basado en ventanas deslizantes, con las cuales se obtiene otra serie de tiempo más corta y que resume las características de complejidad de las señales de forma dinámica. El análisis multivariado se realizó al nivel de las redes funcionales a las que pertenece cada ROI; a partir de estas características se entrenó un nuevo modelo de clasificación generativo a partir de HMM. El esquema del procedimiento el presenta en la Figura 17.

Este proceso requiere a definición de otros hiperparámetros, como son el tamaño de la venta, el porcentaje de solapamiento entre las ventanas y los parámetros propios del modelo de análisis de complejidad.

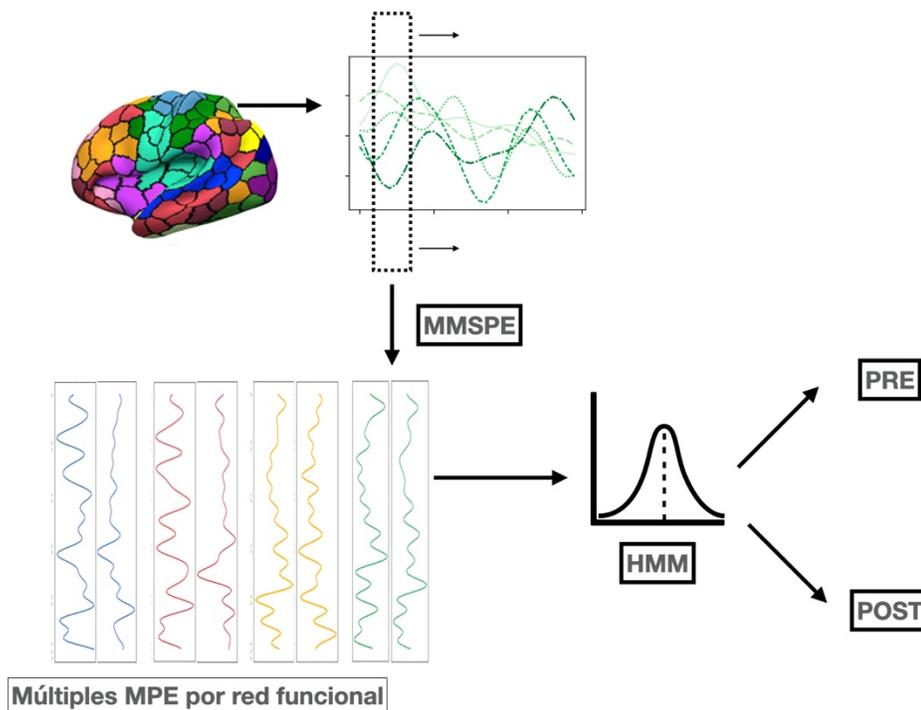


Figura 17 Extracción de características de complejidad por medio de ventas deslizantes

### 7.6.1 Entropía de permutación

La entropía de permutación (PE) permite extraer información relacionada con la complejidad de una serie de tiempo. PE está basado en la medición de la frecuencia relativa de patrones ordinales que describen la estructura de la intensidad de la señal. Una serie de tiempo muy regular se tendrán similares patrones ordinales, mientras que en una señal más compleja se tendrá la presencia de diferentes patrones ocurriendo con una frecuencia relativa similar [68].

Para formar los patrones ordinales, se selecciona segmentos con una distancia entre puntos de tiempo, llamado el tiempo de retardo  $\tau$  y con un número de muestras dentro del segmento, denominado la dimensión de embebimiento  $d$ ; para cada segmento se determina el patrón de permutación al que pertenece, estos patrones también son llamados “mofits” ( $\pi$ ) y se tendrán  $d!$  posibles  $\pi$  [68]. Para cada mofit  $\pi_j$  se calcula su frecuencia relativa, y la PE normalizada está dada por [68]:

$$PE = - \frac{\sum_{\pi_j} p(\pi_j) \log_2 p(\pi_j)}{\log_2(d!)} \quad 0 \leq PE \leq 1$$

Cuando se tiene un sistema multivariado, donde las señales están relacionadas entre sim como es el caso de las señales BOLD en diferentes áreas cerebrales, hacer un análisis de complejidad independiente para cada una generaría pérdida de información relacionada con la variación entre diferentes ROIS. Morabito y su equipo [68], propusieron una medida de entropía de permutación multivariada (MPE); este proceso se realiza generando una matriz  $P_t = \{P_{i,j}\}$  donde  $P_{i,j}$  corresponde a la frecuencia relativa en la que el canal  $i$  presenta el mofit  $j$ . A partir de esta matriz se puede calcular la MPE como:

$$MPE = - \sum_{j=1}^{d!} p_j \log_2(p_j)$$

### 7.6.2 Entropía de permutación multiescalar

Las señales fisiológicas presentan correlaciones estructurales en múltiples escalas de tiempo y por lo tanto los cambios en las medidas de complejidad pueden variar en diferentes rangos de forma dinámica [69]; la entropía de permutación multiescalar (MSPE) calcula la PE en diferentes escalas sucesivas; para esto, a partir de la serie de tiempo original se generan varias versiones sucesivas de granularidad gruesa, como el promedio de los elementos dentro de un segmento de tiempo  $\epsilon$ , denominado el factor de escala; este valor se incrementa hasta el valor máximo definido. Cada serie de grano grueso generada tendrá por lo tanto una longitud  $\epsilon$  veces menor que la original. Sobre cada serie escalada se calcula finalmente el valor de PE [68].

De igual forma en la versión multivariada (MMSPE), propuesta en [68], se genera la serie multivariada escalada con el grupo de canales seleccionados (Para cada red cerebral en este caso) y sobre esta se calcula le MPE.

La implementación de MMSPE se realizó empleando un código disponible en el que implementaron la propuesta de Morabito y la librería PyEntropy de Python [70]

### 7.6.3 Selección del tamaño de la ventana y el valor de solapamiento

Para seleccionar el tamaño de la ventana ideal, así como el valor de solapamiento entre las ventanas, se hizo el cálculo de MPE para todos los ROIS y para cada sujeto en la sesión de OCC; variando el tamaño de la ventana deslizante desde un valor de 8 hasta 180 puntos y tomando dos valores de solapamiento (0, 50%). De los valores arrojados de MPE se calculó la desviación estándar (sd) y se graficaron los resultados para cada tamaño de ventana. En las Figura 18 y Figura 19 se presentan la gráfica para ambos valores de solapamiento. Visualmente se observa que para un valor de 48 puntos se obtiene una estabilización de los valores de desviación estándar, tanto para el solapamiento de 0% como de 50%; presentando valores un poco menos dispersos con 50%. Para el valor de TR de las señales fmri de 1250 ms que corresponde al tiempo de muestreo, la ventana seleccionada corresponde a 60 s, lo cual coincide con otros estudios en los que se ha demostrado que un tamaño de ventana entre 30-60s produce resultados más robustos y una mejor estimación de la información dinámica de las señales BOLD [71].

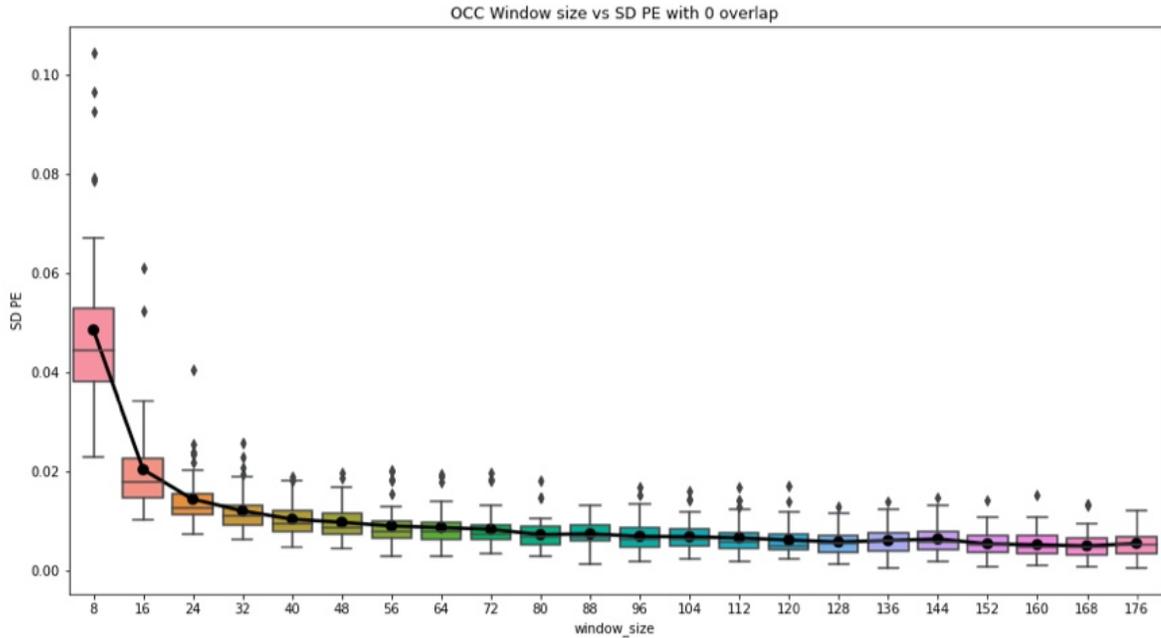


Figura 18 Desviación estándar del valor de PE para cada tamaño de ventana con valores de solapamiento de 0%

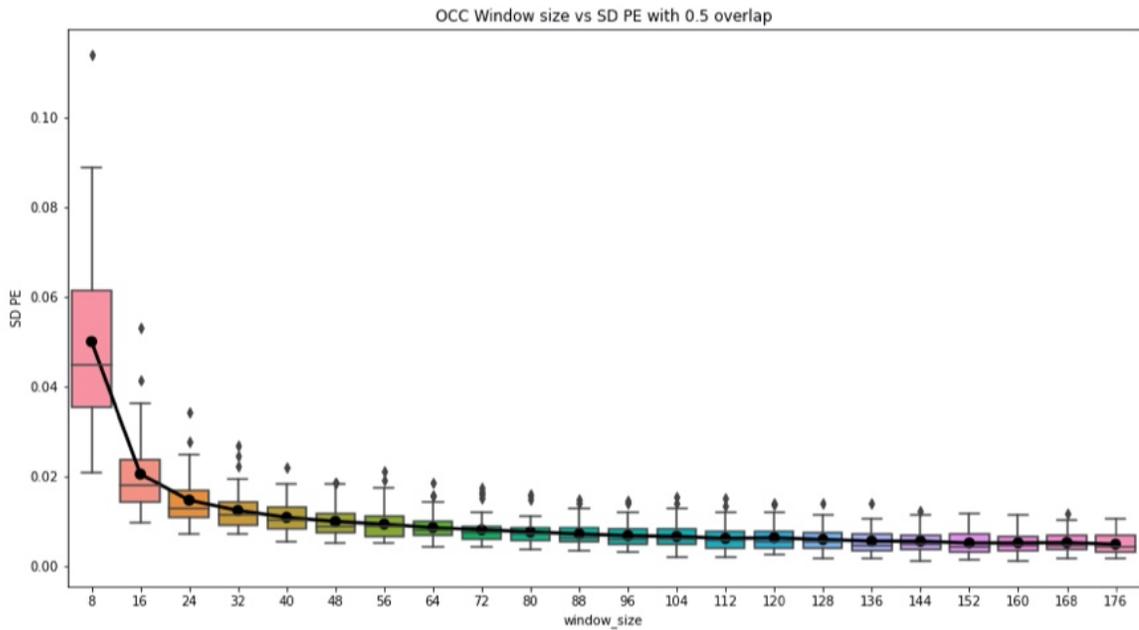


Figura 19 Desviación estándar del valor de PE para cada tamaño de ventana con valores de solapamiento de 50%

#### 7.6.4 Selección de los parámetros de PE

El modelo basado en análisis de complejidad por entropía de permutación multiescala, requiere la definición de los parámetros  $d$ ,  $\tau$  y valor de escala. El valor de la escala se definió en 4 debido al pequeño tamaño de la señal (48 puntos), para el valor de  $d$  se empleó el criterio de falsos

vecinos más cercanos (FNN), obteniendo un valor de 3; el valor de  $\tau$  se calculó con el criterio de información mutua de permutación (PAMI) y se obtuvo un valor de 2 como se observa en la Figura 20

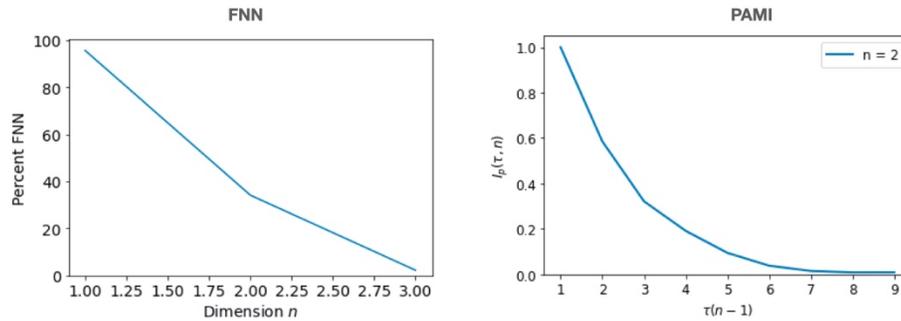


Figura 20 FNN y PAMI para la selección de los parámetros

### 7.6.5 Modelos de clasificación

Con las características de complejidad obtenidas se entrenan modelos para clasificar entre PRE-OCC, PRE-FRO Y OCC-FRO. Los datos a entrenar tienen una dimensión de  $n_{\text{sujeetos}} \times n_{\text{ventanas}} \times (\text{valor de escalamiento} \times n_{\text{redes}}) = 46 \times 24 \times 60$ . Se empleó de nuevo un modelo de clasificación generativo basado en HMM, y una grilla de valores para optimizar los parámetros del modelo:

- Número de estados: [8 – 17]
- Tipo de matriz de covarianza: [completa, diagonal]
- Tipo de HMM: [Gaussiana, Mezcla de Gaussianas]
- Número de Gaussianas para el modelo de mezclas: [2-10]
- Varianza explicada por PCA: [0.70-1.0]

#### 7.6.5.1 Modelo PRE vs OCC

El mejor resultado se encontró con un modelo de una Gaussiana con matriz de covarianza completa, 11 estados y empleando reducción de dimensiones con LDA; el valor de exactitud de 78% con un 95% CI [0.65 - 0.88] y SD de 0.24. En la Figura 21 se presenta la curva ROC y la

matriz de confusión para este modelo. El AUC corresponde a 81% y una clasificación igual para PRE y OCC de 78%; estos valores son inferiores a los encontrados con la señal pura.

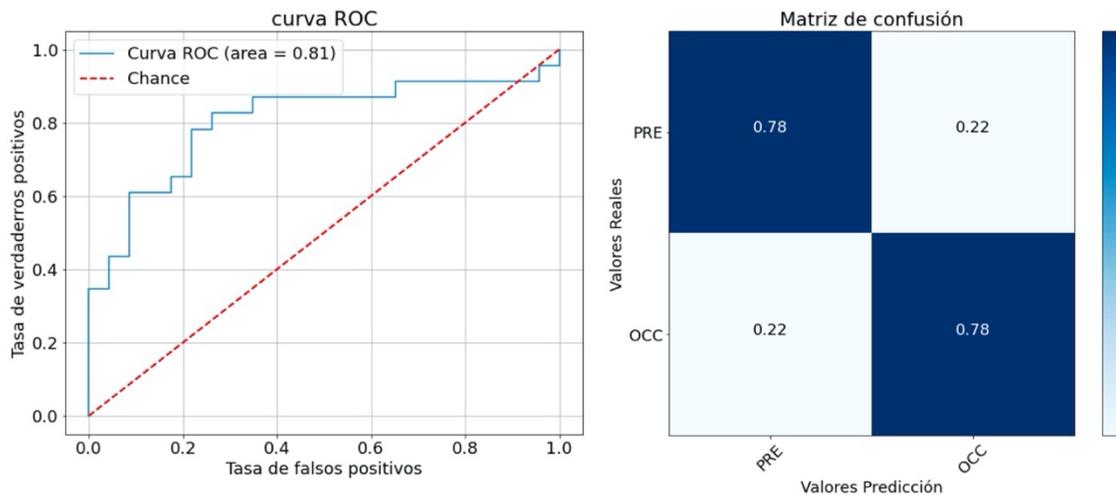


Figura 21 Curva ROC y matriz de confusión para el modelo de clasificación HMM entre PRE y OCC con MMSPE

### 7.6.5.2 Modelo PRE vs FRO

El mejor desempeño del modelo se encontró para una matriz de covarianza completa, 9 estados y reducción de dimensiones con PCA explicando el 85% de la varianza; se encontró un valor de exactitud de 67%, 95% CI [0.53 - 0.80] y SD de 0.27. La curva ROC y la matriz de confusión se presenta en la Figura 22; el área bajo la curva es del 60% con clasificaciones en el 79% de las veces correctas de clasificación PRE y 62% en la clasificación OCC. Estos resultados son muy inferiores a los encontrado empleando las series puras con reducción de dimensiones.

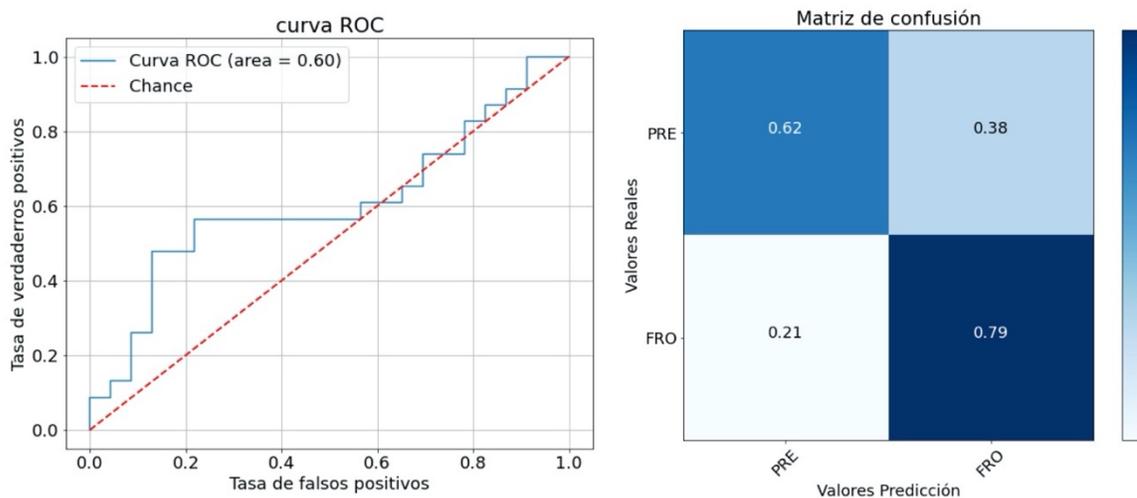


Figura 22 Curva ROC y matriz de confusión para el modelo de clasificación HMM entre PRE y FRO con MMSPE

### 7.6.5.3 Modelo FRO vs OCC

El mejor desempeño del modelo se encontró para una matriz de covarianza completa, 14 estados y reducción de dimensiones con PCA explicando el 90% de la varianza; se encontró un valor de exactitud de 67%, 95% CI [0.53 - 0.80] y SD de 0.26. La curva ROC y la matriz de confusión se presenta en la Figura 23, se observa un área bajo la curva de 70% con valores de clasificación de 72% y 64% para los grupos de FRO y OCC; si bien estos valores no muestran un alto desempeño de clasificación, corresponden a los encontrados en trabajos previos con otras metodologías y en general no se ha observado valores altos de clasificación con TMS para la discriminación entre áreas estimuladas.

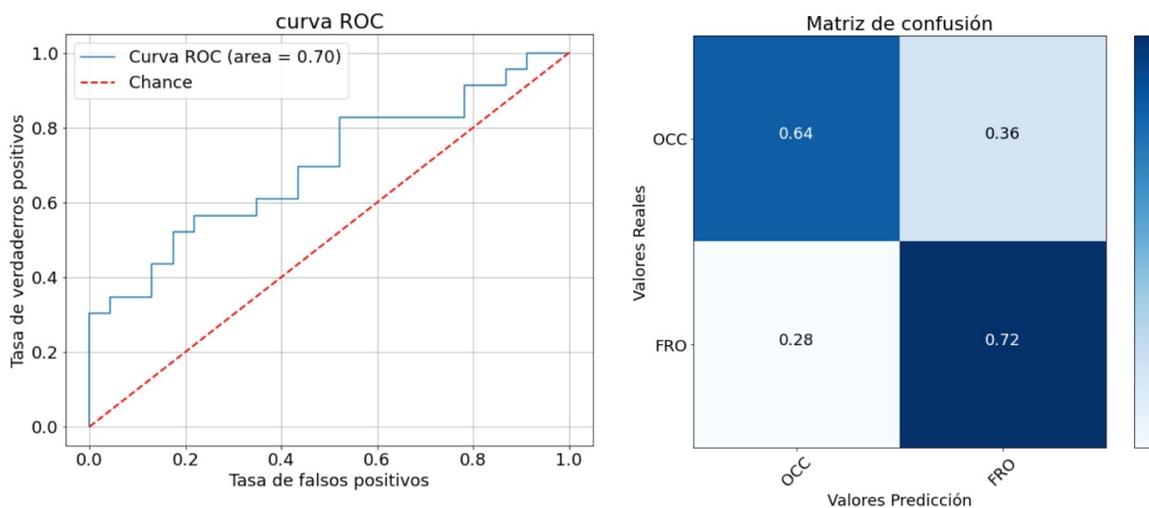


Figura 23 Curva ROC y matriz de confusión para el modelo de clasificación HMM entre OCC y FRO con MMSPE

## 7.7 RESUMEN DEL DESEMPEÑO DE LOS MODELOS ENTRENADOS

La Tabla 4 muestra una comparación de los modelos entrenados con la señal pura y basada en características de complejidad de las series de tiempo. El mayor valor de exactitud para la clasificación entre las sesiones de PRE y OCC fue empleando PCA con un valor de 83%, al igual que para la discriminación entre PRE y FRO con un valor de 85%. A diferencia de lo que se observó para la clasificación entre sesiones antes y después de la estimulación, para la clasificación entre las áreas de estimulación si se vio una mejoría en el valor de exactitud con un valor del 67%.

Tabla 4 RESUMEN DEL DESEMPEÑO DE LOS MODELOS DE CLASIFICACIÓN ENTRENADOS

Clasificación	Señal original						Extracción de características		
	HMM-LDA			HMM-PCA			HMM-MMSPE		
	Acc	CI	AUC	Acc	CI	AUC	Acc	CI	AUC
<b>PRE VS OCC</b>	80%	67%-90%	88%	0.83	70%-91%	0.92	78%	65%-88%	0.81
<b>PRE VS FRO</b>	76%	62%-87%	90%	0.85	72%-93%	0.93	67%	53%-80%	0.60
<b>OCC VS FRO</b>	61%	46% - 67%	58%	0.65	51%-78%	0.67	67%	53%-80%	0.70

## 8 DISCUSIÓN

Las perturbaciones localizadas en la actividad cerebral, causadas por la estimulación externa utilizando TMS, generan alteraciones que se extienden a diferentes áreas del cerebro, por fuera del área estimulada [2]. Estos cambios también varían con el tiempo ya que la actividad cerebral es dinámica. Los métodos utilizados para estudiar el cerebro con estimulación controlada, como en el caso de TMS podrían usarse más tarde para evaluar patologías como la epilepsia, en las que las alteraciones en la actividad cerebral también se extienden a otras áreas más allá del foco epileptogénico [25].

Las imágenes de fmri presentan una medida indirecta de las variaciones en la activación neuronal local, asociada a cambios en la concentración de desoxihemoglobina en la sangre; los valores de intensidad de la señal BOLD no constituyen por lo tanto datos cuantitativos con interpretación fisiológica, esto implica que pueden existir diferencias en su interpretación y variaciones de acuerdo con el pre-procesamiento empleado. Los pasos del procesamiento espacio-temporal de las imágenes fmri y de las imágenes MRI anatómicas asociadas, han sido ampliamente estudiados y se han identificado varios procesos indispensables con los que se ha constituido un estándar de procesamiento con el fin de tener datos comparables entre estudios; existen otros procesos como la eliminación del ruido fisiológico en los que se ha tenido controversia y el uso de diferentes atlas para extraer la información de los ROIS puede generar variaciones. Por lo tanto, los resultados presentados en este trabajo se limitan a los parámetros de preprocesamiento elegidos de acuerdo con el objetivo de análisis; sin embargo, también podrían seleccionarse otros atlas o inclusive emplear otras técnicas como análisis de componentes independientes (ICA), para generar componentes como entrada al modelo de HMM en lugar de un promedio de señales por ROI y los resultados pueden diferir de los encontrados en este estudio.

En el análisis de la dinámica temporal de la actividad de fMRI después de la estimulación de TMS empleando modelos HMM, se encontró que la estimulación genera cambios en el patrón de visitas a los diferentes estados; Estos cambios sólo fueron significativos en la estimulación FRO. Comparando los resultados obtenidos en el mismo conjunto de datos con el análisis de conectividad estática [2] tampoco se encontraron alteraciones en el nivel local de las áreas visuales para la estimulación OCC, ya que la diferencia en las características de las visitas a los estados en los que se presenta activación de esta red no fue significativamente diferente en comparación con el estado

inicial PRE. El efecto de la estimulación FRO fue más generalizado que la estimulación OCC en el trabajo de Castrillón; este hecho podría explicar por qué se observa un cambio más significativo en las características de la secuencia de estados que en la estimulación OCC, en el cuál no se encontraron diferencias significativas.

En general, se observó un comportamiento diferente para los estados que tienen una activación similar en todas las redes; en comparación con los estados caracterizados por activaciones de redes involucradas en funciones cerebrales más complejas. Estos cambios mostraron una disminución en la proporción de tiempo que el grupo POST visita a los estados con igual activación de las redes funcionales; sin embargo, no hay un cambio significativo en el aumento del intervalo de tiempo entre las visitas o en el tiempo dedicado a esos estados (solo en uno de ellos). Por lo tanto, en general, el número de veces que se visitan estos estados disminuye, pero no necesariamente la duración de estas visitas. El intervalo de tiempo en que no se visitan los estados de activación homogénea en comparación con las sesiones de PRE, parece estar reemplazado por estados en los que se prioriza la activación de redes más complejas. Estas redes también parecen ser complementarias, mostrando un patrón de activación antagonista de algunas redes.

A nivel de sujeto, se implementaron modelos de HMM generativos para distinguir entre las secciones de POST estímulo (OCC y FRO) de la sesión de PRE-ESTÍMULO. Inicialmente se emplearon las señales BOLD puras de los 376 ROIS; haciendo el análisis con reducción de dimensión por medio de PCA se encontró un mejor desempeño tanto para la clasificación entre PRE y OCC (83%) como para la de PRE y FRO (85%) en comparación con LDA 80% y 76% respectivamente; sin embargo, emplear PCA resulta computacionalmente más costoso que LDA al tener un número mayor de características como entra al modelo HMM. Posteriormente se empleó análisis de complejidad para hacer extracción de características de las series de tiempo antes de hacer la clasificación; tanto para el grupo de PRE vs OCC como de PRE vs FRO el desempeño disminuyó (78% y 67%), sin embargo existe una gran cantidad de posibilidades adicionales de extracción de características que se podrían explorar para caracterizar mejor los datos en trabajos futuros, como es el caso de otras medidas de complejidad, transformaciones tiempo-frecuencia, entre otras.

En el análisis estadístico, de las diferencias entre las características de la secuencia de estados más probable entre los grupos, mostró mayor diferenciación entre el grupo PRE y FRO que

el grupo PRE y OCC, en los modelos de clasificación se encontró lo contrario para la mayoría de los análisis (LDA Y MMSPE); sin embargo, el mayor valor de exactitud de 85% se encontró para la clasificación entre PRE y FRO empleando PCA. Por lo tanto, los métodos empleados muestran mayor discriminación de las características dinámicas para la estimulación FRO.

Para la clasificación entre las dos áreas de estimulación, a diferencia de los grupos anteriores si se encontró una mejora significativa en el desempeño del modelo, empleando la extracción de características con MMSPE, el valor de exactitud fue el mismo encontrado por Castrillón en el análisis estático (67%) [2]. Aunque el objetivo de este trabajo se centró más en la clasificación entre las sesiones antes y después de una estimulación, la comparación con el trabajo anterior con los mismos datos permite hacer una validación de los métodos desarrollados y muestra que, aunque los valores encontrados no son muy altos, en estudios anteriores con TMS tampoco se ha identificado un poder grande de discriminación con esta técnica.

Al emplear HMM para modelar los datos de rs-fmri ante una estimulación, se asume que estos datos pueden ajustarse a este modelo y ser descritos en función de una serie de estados ocultos, caracterizados por una distribución de probabilidad compuesta por una mezcla de funciones Gaussianas. Las características de los modelos entrenados como la matriz de covarianzas, que representan la relación entre las variables encontradas por el modelo para cada estado, describen la forma en la que los datos son generados a partir del modelo entrenado. En el modelo de clasificación implementado no se da una explicación de cuáles son las características de estos estados y sus diferencias entre clases, más bien se asume que el conjunto de esas características constituyen las propiedades discriminativas observadas sin llegar a la profundidad de describirlas; sin embargo se podrían hacer análisis posteriores de las matrices de covarianza de cada uno de los modelos y dar interpretación clínica a los resultados que permiten la clasificación entre las clases.

Este trabajo emplea una metodología de análisis y clasificación de imágenes de rs-fMRI bajo estimulación con TMS; que no ha sido explorada anteriormente en este mismo contexto y por lo tanto se presenta como una aproximación novedosa a un tema que se ha estudiado tradicionalmente de forma estática. De igual forma no se encontraron reportes del empleo de HMM para modelar estudios de rs-fMRI de pacientes con epilepsia y debido al comportamiento dinámico de esta patología, se tiene la hipótesis de que los métodos empleados en este trabajo podrían mostrar

información interesante de las características de los estados y como herramienta para clasificar pacientes de sujetos sanos.

Se deben tener en cuenta varias limitaciones. El tamaño de la muestra es pequeño, lo que genera una gran variabilidad y altos intervalos de confianza en la validación a través de la validación cruzada [72]. En el enfoque HMM utilizado, se generan estados basados en la intensidad; Existen otros enfoques basados directamente en los valores de conectividad funcional en el tiempo [73]; que podría presentar más herramientas de comparación con otros métodos estáticos. Adicionalmente, para el análisis de conectividad funcional, se entrenó solo un modelo con las secciones PRE y se asume que las sesiones de POST comparten el mismo conjunto de estados, cambiando la duración y la frecuencia de las visitas; sin embargo, la estimulación puede generar estados con diferentes patrones de activación y por lo tanto, un modelo separado podría ser entrenado para estas sesiones, aunque complicaría los análisis al no poder hacer comparaciones directas entre los patrones de activación de los estados. Estos experimentos podrían ser el objetivo de análisis adicionales.

Finalmente es de gran interés, emplear los métodos desarrollados en imágenes de pacientes con epilepsia, ya que constituye la principal motivación del trabajo desarrollado. Se espera que a futuro se pueda tener acceso a estas bases de datos, con buena calidad y pocos artefactos de movimiento, para emplear los métodos desarrollados en este trabajo y validar su aplicación en la práctica clínica; tanto en el análisis de la conectividad funcional variante en el tiempo, como los modelos de clasificación; que podrían permitir clasificar a pacientes con epilepsia de sujetos sanos y la localización del foco epileptogénico.

## 9 CONCLUSIONES

Se realizó un análisis de conectividad funcional variante en el tiempo, empleando HMM sobre un conjunto de datos de rs-fmri de sujetos sanos sometidos a TMS. Inicialmente se definieron los pasos de preprocesamiento óptimos para el objetivo de estudio y se seleccionó un atlas que divide el cerebro en 400 regiones asociadas a una red funcional; a partir de las señales obtenidas como el promedio de los voxeles de cada ROI, se realizó el entrenamiento del modelo.

Para el análisis de la conectividad funcional variante en el tiempo, se entrenó un único modelo base con los datos de la sesión antes de la estimulación y a partir de esta se calculó la secuencia de estado más probables sobre la que se extrajeron características, que se compararon entre las sesiones antes y después del estímulo. Se encontraron diferencias significativas únicamente para las secciones con estimulación prefrontal y se observó que después de la estimulación, en el modelo entrenado, se visita más frecuentemente estados con patrones de activación en áreas de funciones cognitivas complejas y se disminuye el tiempo de vista a estados con igual activación en todas las redes.

Si bien la interpretación clínica detallada de las áreas involucradas en las características de cada uno de los estados y los cambios en los patrones de visitas, está por fuera del alcance de este trabajo; se debe resaltar que los resultados están en concordancia con los efectos que se han encontrado de la estimulación por medio de TMS en el área prefrontal; esta área involucra redes que están relacionadas con la memoria de trabajo, memoria semánticas, reconocimiento de rostros, escenas y en general en procesamiento cognitivo de alto nivel. La estimulación del área prefrontal induce efectos no sólo a nivel cortical sino también subcortical y genera mayor activación en redes que tienen actividad reducida en un estado de reposo [53]. Lo anterior podría ser una explicación a los cambios en los patrones de visitas observados, específicamente el aumento de visita a estados donde están más activas las redes involucradas en funciones cognitivas complejas.

A partir de modelos generativos con HMM es posible detectar alteraciones generadas por perturbaciones focalizadas por estimulación mediante TMS; esta clasificación tuvo su mejor desempeño para la estimulación en el área prefrontal (85%) con resultados similares (83%) para el área occipital. La clasificación entre las dos áreas estimuladas tuvo resultados inferiores, sin

embargo, corresponden a los encontrados anteriormente por los autores del trabajo previo con los mismos datos.

Con el fin de tener una aplicación clínica para el apoyo en el diagnóstico de la epilepsia, se espera poder tener disponibilidad de datos a futuro, para validar los métodos implementados en otros tipos de perturbaciones focalizadas.

REFERENCIAS

- [1] E. Abela, C. Rummel, M. Hauf, C. Weisstanner, K. Schindler, and R. Wiest, “Neuroimaging of epilepsy: Lesions, networks, oscillations,” *Clin Neuroradiol*, vol. 24, no. 1, pp. 5–15, 2014, doi: 10.1007/s00062-014-0284-8.
- [2] G. Castrillon, N. Sollmann, K. Kurcyus, A. Razi, S. M. Krieg, and V. Riedl, “The physiological effects of noninvasive brain stimulation fundamentally differ across the human cortex,” *Sci Adv*, vol. 6, no. 5, 2020, doi: 10.1126/sciadv.aay2739.
- [3] M. W. Sliwinska, S. Vitello, and J. T. Devlin, “Transcranial magnetic stimulation for investigating causal brain-behavioral relationships and their time course.,” *J Vis Exp*, no. 89, Jul. 2014, doi: 10.3791/51735.
- [4] L. L. Gollo, J. A. Roberts, and L. Cocchi, “Mapping how local perturbations influence systems-level brain dynamics,” *Neuroimage*, vol. 160, no. January, pp. 97–112, 2017, doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.01.057.
- [5] D. J. Lurie *et al.*, “Questions and controversies in the study of time-varying functional connectivity in resting fMRI,” *Network Neuroscience*, vol. 4, no. 1, pp. 30–69, 2020, doi: 10.1162/netn\_a\_00116.
- [6] L. R. Rabiner, “A tutorial on hidden Markov models and selected applications in speech recognition,” *Proceedings of the IEEE*, vol. 77, no. 2, pp. 257–286, 1989, doi: 10.1109/5.18626.
- [7] D. Vidaurre, S. M. Smith, and M. W. Woolrich, “Brain network dynamics are hierarchically organized in time,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 114, no. 48, pp. 12827–12832, 2017, doi: 10.1073/pnas.1705120114.
- [8] A. K. Ngugi, C. Bottomley, I. Kleinschmidt, J. W. Sander, and C. R. Newton, “Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach,” *Epilepsia*, vol. 51, no. 5, pp. 883–890, 2010, doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x.
- [9] M. P. Richardson, “Large scale brain models of epilepsy: dynamics meets connectomics.,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 83, no. 12, pp. 1238–48, Dec. 2012, doi: 10.1136/jnnp-2011-301944.
- [10] K. Thennarasu *et al.*, “Machine learning identifies ‘rsfMRI epilepsy networks’ in temporal lobe epilepsy,” *Eur Radiol*, 2019, doi: 10.1007/s00330-019-5997-2.
- [11] G. Hwang *et al.*, “Using low-frequency oscillations to detect temporal lobe epilepsy with machine learning.,” *Brain Connect*, vol. 9, no. 2, pp. 184–194, 2019, doi: 10.1089/brain.2018.0601.
- [12] S. Chiang, H. S. Levin, and Z. Haneef, “Computer-Automated Focus Lateralization of Temporal Lobe Epilepsy using fMRI HHS Public Access,” *J Magn Reson Imaging*, vol. 41, no. 6, pp. 1689–1694, 2015, doi: 10.1002/jmri.24696.
- [13] S. Chiang *et al.*, “Temporal and spectral characteristics of dynamic functional connectivity between resting-state networks reveal information beyond static connectivity,” 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0190220.
- [14] S. Wang *et al.*, “Transition and Dynamic Reconfiguration of Whole-Brain Network in Major Depressive Disorder,” *Mol Neurobiol*, vol. 57, no. 10, pp. 4031–4044, 2020, doi: 10.1007/s12035-020-01995-2.

- [15] G. Zhang *et al.*, “Estimating Dynamic Functional Brain Connectivity With a Sparse Hidden Markov Model,” vol. 39, no. 2, pp. 488–498, 2020.
- [16] M. G. Preti, T. A. Bolton, and D. Van De Ville, “The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives,” *Neuroimage*, vol. 160, no. December 2016, pp. 41–54, 2017, doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.061.
- [17] S. M. Smith *et al.*, “Resting-state fMRI in the Human Connectome Project,” *Neuroimage*, vol. 80, p. 144, Oct. 2013, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.05.039.
- [18] V. M. Vergara, F. Rafiei, M. E. Wokke, H. Lau, D. Rahnev, and V. D. Calhoun, “Evidence for Transcranial Magnetic Stimulation Induced Functional Connectivity Oscillations in the Brain,” in *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, 2021, pp. 1407–1411. doi: 10.1109/EMBC46164.2021.9629899.
- [19] M. Hallett *et al.*, “Human brain connectivity: Clinical applications for clinical neurophysiology,” doi: 10.1016/j.clinph.2020.03.031.
- [20] O. Devinsky *et al.*, “Epilepsy,” 2018, doi: 10.1038/nrdp.2018.24.
- [21] J. F. Téllez-Zenteno, L. H. Ronquillo, F. Moien-Afshari, and S. Wiebe, “Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and meta-analysis,” *Epilepsy Res*, vol. 89, pp. 310–318, 2010, doi: 10.1016/j.eplesyres.2010.02.007.
- [22] R. S. Fisher *et al.*, “Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology,” *Zeitschrift fur Epileptologie*, vol. 31, no. 4. pp. 272–281, 2018. doi: 10.1007/s10309-018-0216-8.
- [23] C. Anyanwu and G. K. Motamedi, “Diagnosis and Surgical Treatment of Drug-Resistant Epilepsy,” *Brain Sci*, vol. 8, no. 4, Mar. 2018, doi: 10.3390/brainsci8040049.
- [24] F. Pittau and S. Vulliemoz, “Functional brain networks in epilepsy: Recent advances in noninvasive mapping,” *Curr Opin Neurol*, vol. 28, no. 4, pp. 338–343, 2015, doi: 10.1097/WCO.0000000000000221.
- [25] L. Elshoff *et al.*, “Dynamic Imaging of Coherent Sources Reveals Different Network Connectivity Underlying the Generation and Perpetuation of Epileptic Seizures,” *PLoS One*, vol. 8, no. 10, pp. 1–11, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0078422.
- [26] L. Caciagli, B. C. Bernhardt, A. Bernasconi, and N. Bernasconi, “Network Modeling of Epilepsy Using Structural and Functional MRI,” *Imaging Biomarkers in Epilepsy*, pp. 77–94, 2019, doi: 10.1017/9781316257951.009.
- [27] Y.-F. Zang and S.-G. Zhao, “Resting-state fMRI studies in epilepsy,” *Neurosci Bull*, no. 4, pp. 449–455, 2012, doi: 10.1007/s12264-012-1255-1.
- [28] S. Tavakol *et al.*, “Neuroimaging and connectomics of drug-resistant epilepsy at multiple scales: From focal lesions to macroscale networks,” *Epilepsia*, vol. 60, no. 4, pp. 593–604, 2019, doi: 10.1111/epi.14688.
- [29] S. Chen, J. Langley, X. Chen, and X. Hu, “Spatiotemporal Modeling of Brain Dynamics Using Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging with Gaussian Hidden Markov Model,” *Brain Connect*, vol. 6, no. 4, pp. 326–334, 2016, doi: 10.1089/brain.2015.0398.
- [30] R. Abreu, A. Leal, and P. Figueiredo, “Identification of epileptic brain states by dynamic functional connectivity analysis of simultaneous EEG-fMRI : a dictionary learning approach,” no. June 2018, pp. 1–18, 2019, doi: 10.1038/s41598-018-36976-y.

- [31] W. H. Thompson, C. G. Richter, P. Plavén-Sigray, and P. Fransson, “Simulations to benchmark time-varying connectivity methods for fMRI,” *PLoS Comput Biol*, vol. 14, no. 5, pp. 1–23, 2018, doi: 10.1371/journal.pcbi.1006196.
- [32] P. S. Dammu and R. S. Bapi, “Temporal Dynamics of the Brain Using Variational Bayes Hidden Markov Models: Application in Autism,” *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, vol. 11941 LNCS, pp. 121–130, 2019, doi: 10.1007/978-3-030-34869-4\_14.
- [33] A. S. Choe *et al.*, “Comparing test-retest reliability of dynamic functional connectivity methods,” *Neuroimage*, vol. 158, pp. 155–175, Sep. 2017, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2017.07.005.
- [34] K. A. Smitha *et al.*, “Resting fMRI as an alternative for task-based fMRI for language lateralization in temporal lobe epilepsy patients: a study using independent component analysis,” *Neuroradiology*, vol. 61, no. 7, pp. 803–810, Jul. 2019, doi: 10.1007/s00234-019-02209-w.
- [35] H. Li and Y. Fan, “Interpretable, highly accurate brain decoding of subtly distinct brain states from functional MRI using intrinsic functional networks and long short-term memory recurrent neural networks,” *Neuroimage*, vol. 202, p. 116059, Nov. 2019, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2019.116059.
- [36] Y. Cui *et al.*, “Identifying Brain Networks at Multiple Time Scales via Deep Recurrent Neural Network HHS Public Access,” *IEEE J Biomed Health Inform*, vol. 23, no. 6, pp. 2515–2525, 2019, doi: 10.1109/JBHI.2018.2882885.
- [37] Z. Yang, J. Choupan, D. Reutens, and J. Hocking, “Lateralization of temporal lobe epilepsy based on resting-state functional magnetic resonance imaging and machine learning,” *Front Neurol*, vol. 6, no. Aug, pp. 1–9, 2015, doi: 10.3389/fneur.2015.00184.
- [38] W. Yan *et al.*, “Discriminating schizophrenia using recurrent neural network applied on time courses of multi-site FMRI data,” *EBioMedicine*, vol. 47, pp. 543–552, Sep. 2019, doi: 10.1016/J.EBIOM.2019.08.023.
- [39] K. Byeon, J. Kwon, J. Hong, and H. Park, “Artificial neural network inspired by neuroimaging connectivity: Application in autism spectrum disorder,” *Proceedings - 2020 IEEE International Conference on Big Data and Smart Computing, BigComp 2020*, pp. 575–578, Feb. 2020, doi: 10.1109/BIGCOMP48618.2020.00013.
- [40] H. Hakimdavoodi and M. Amirmazlaghani, “Using autoregressive-dynamic conditional correlation model with residual analysis to extract dynamic functional connectivity,” *J Neural Eng*, vol. 17, no. 3, p. 035008, Jun. 2020, doi: 10.1088/1741-2552/AB965B.
- [41] Q. Zhao, N. Honnorat, E. Adeli, and K. M. Pohl, “Variational Autoencoder with Truncated Mixture of Gaussians for Functional Connectivity Analysis”, doi: 10.1007/978-3-030-20351-1\_68.
- [42] H. Eavani, T. D. Satterthwaite, R. E. Gur, R. C. Gur, and C. Davatzikos, “Unsupervised learning of functional network dynamics in resting state fMRI,” *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, vol. 7917 LNCS, pp. 426–437, 2013, doi: 10.1007/978-3-642-38868-2\_36.
- [43] S. Ryali *et al.*, “Temporal Dynamics and Developmental Maturation of Salience, Default and Central-Executive Network Interactions Revealed by Variational Bayes Hidden Markov Modeling,” *PLoS Comput Biol*, vol. 12, no. 12, pp. 1–29, 2016, doi: 10.1371/journal.pcbi.1005138.

- [44] Y. Tian, J. M. Zhao, X. Tian, and Z. H. Cheng, “The optimization model of sensors set based on hidden Markov model,” *Proceedings of 2012 International Conference on Quality, Reliability, Risk, Maintenance, and Safety Engineering, ICQR2MSE 2012*, pp. 603–606, 2012, doi: 10.1109/ICQR2MSE.2012.6246306.
- [45] R. Hekmati, R. Azencott, W. Zhang, Z. D. Chu, and J. Michael, “Localization of Epileptic Seizure Focus by Computerized Analysis of fMRI Recordings,” pp. 1–25.
- [46] G. Zhang *et al.*, “Estimating Dynamic Functional Brain Connectivity with a Sparse Hidden Markov Model,” *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 39, no. 2, pp. 488–498, Feb. 2020, doi: 10.1109/TMI.2019.2929959.
- [47] H. Il Suk, S. W. Lee, and D. Shen, “A Hybrid of Deep Network and Hidden Markov Model for MCI Identification with Resting-State fMRI,” *Med Image Comput Assist Interv*, vol. 9349, p. 573, 2015, doi: 10.1007/978-3-319-24553-9\_70.
- [48] A. Kottaram *et al.*, “Brain network dynamics in schizophrenia: Reduced dynamism of the default mode network,” *Hum Brain Mapp*, vol. 40, no. 7, p. 2212, 2019, doi: 10.1002/HBM.24519.
- [49] X. Song, L. Aguilar, A. Herb, and S. C. Yoon, “Dynamic Modeling and Classification of Epileptic EEG Data,” *International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering, NER*, vol. 2019-March, pp. 49–52, 2019, doi: 10.1109/NER.2019.8717126.
- [50] M. T. D. T. D. D. Cronin *et al.*, *Report of the EPAA-ECVAM workshop on the validation of Integrated Testing Strategies (ITS).*, vol. 27, no. 1. 2008. doi: 10.1007/978-1-62703-059-5.
- [51] J. Binder, “Epilepsy Connectome Project.”  
<https://www.humanconnectome.org/study/epilepsy-connectome-project> (accessed May 18, 2022).
- [52] J. Wang *et al.*, “High-Frequency rTMS of the Motor Cortex Modulates Cerebellar and Widespread Activity as Revealed by SVM,” *Front Neurosci*, vol. 14, Mar. 2020, doi: 10.3389/fnins.2020.00186.
- [53] Y. Mizutani-Tiebel *et al.*, “Concurrent TMS-fMRI: Technical Challenges, Developments, and Overview of Previous Studies,” *Frontiers in Psychiatry*, vol. 13. Frontiers Media S.A., Apr. 21, 2022. doi: 10.3389/fpsyt.2022.825205.
- [54] K. A. Smitha *et al.*, “Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks,” *Neuroradiology Journal*, vol. 30, no. 4, pp. 305–317, 2017, doi: 10.1177/1971400917697342.
- [55] E. C. Leuthardt *et al.*, “Integration of resting state functional MRI into clinical practice - A large single institution experience,” *PLoS One*, vol. 13, no. 6, pp. 1–16, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0198349.
- [56] A. Schaefer *et al.*, “Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI,” *Cerebral Cortex*, vol. 28, no. 9, pp. 3095–3114, 2018, doi: 10.1093/cercor/bhx179.
- [57] B. T. Thomas Yeo *et al.*, “The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity,” *J Neurophysiol*, vol. 106, no. 3, pp. 1125–1165, 2011, doi: 10.1152/jn.00338.2011.
- [58] S. Hussain, J. Langley, A. R. Seitz, M. A. K. Peters, and X. P. Hu, “A novel hidden Markov approach to studying dynamic functional connectivity states in human neuroimaging,” *bioRxiv*, no. 949, p. 2022.02.02.478844, 2022.

- [59] N. Dridi and M. Hadzagic, “Akaike and Bayesian Information Criteria for Hidden Markov Models,” *IEEE Signal Process Lett*, vol. 26, no. 2, pp. 302–306, 2019, doi: 10.1109/LSP.2018.2886933.
- [60] C. M. Hurvich and C. L. Tsai, “Regression and time series model selection in small samples,” *Biometrika*, vol. 76, no. 2, pp. 297–307, 1989, doi: 10.1093/biomet/76.2.297.
- [61] R. Tibon and K. A. Tsvetanov, “The ‘Neural Shift’ of Sleep Quality and Cognitive Aging: A Resting-State MEG Study of Transient Neural Dynamics,” *Front Aging Neurosci*, vol. 13, 2022, doi: 10.3389/fnagi.2021.746236.
- [62] J. H. McDonald, “Handbook of Biological Statistics.” <http://www.biostathandbook.com/wilcoxonsignedrank.html> (accessed May 11, 2022).
- [63] W. Haynes, “Benjamini–Hochberg Method,” *Encyclopedia of Systems Biology*, pp. 78–78, 2013, doi: 10.1007/978-1-4419-9863-7\_1215.
- [64] C. Goyal, “Deep Understanding of Discriminative and Generative Models,” 2021. <https://www.analyticsvidhya.com/blog/2021/07/deep-understanding-of-discriminative-and-generative-models-in-machine-learning/> (accessed May 14, 2022).
- [65] T. Matsubara, “Bayesian deep learning: A model-based interpretable approach,” *Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE*, vol. 11, no. 1, pp. 16–35, 2020, doi: 10.1587/NOLTA.11.16.
- [66] G. Pang, S. Jiang, and D. Chen, *Advanced Data Mining and Applications*, vol. 8346, no. PART 1. 2013. doi: 10.1007/978-3-642-53914-5.
- [67] D. Pranavi, “LDA vs. PCA.” <https://towardsai.net/p/data-science/lda-vs-pca> (accessed May 14, 2022).
- [68] F. C. Morabito, D. Labate, F. La Foresta, A. Bramanti, G. Morabito, and I. Palamara, “Multivariate multi-scale permutation entropy for complexity analysis of Alzheimer’s disease EEG,” *Entropy*, vol. 14, no. 7, pp. 1186–1202, 2012, doi: 10.3390/e14071186.
- [69] M. A. Busa and R. E. A. van Emmerik, “Multiscale entropy: A tool for understanding the complexity of postural control,” *J Sport Health Sci*, vol. 5, no. 1, pp. 44–51, Mar. 2016, doi: 10.1016/J.JSHS.2016.01.018.
- [70] A. Alberto, “Repository, Multivariate multiscale permutation entropy. Github,” 2017.
- [71] R. M. Hutchison *et al.*, “Dynamic functional connectivity: Promise, issues, and interpretations,” *Neuroimage*, vol. 80, pp. 360–378, 2013, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.079.
- [72] G. Varoquaux, “Cross-validation failure: Small sample sizes lead to large error bars,” *Neuroimage*, vol. 180, pp. 68–77, 2018, doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.06.061.
- [73] S. Hussain, J. Langley, A. R. Seitz, M. A. K. Peters, and X. P. Hu, “A novel hidden Markov approach to studying dynamic functional connectivity states in human neuroimaging,” *bioRxiv*, p. 2022.02.02.478844, Jan. 2022, doi: 10.1101/2022.02.02.478844.