



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Multivariate characterization of brain dynamics for disorders of consciousness

Jorge Eliécer Rudas Castaño

Universidad Nacional de Colombia
Instituto de Biotecnología
Bogotá DC, Colombia
2021

Multivariate characterization of brain dynamics for disorders of consciousness

Jorge Eliécer Rudas Castaño

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Doctor en Filosofía, Biotecnología

Director:

Ph.D., Francisco Gómez, Universidad Nacional de Colombia
Ph.D., Gabriel Castellanos, Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

Línea de Investigación:

Bioinformática

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigación en Modelado Computacional de Sistemas Biológicos (COMBIOS)

Universidad Nacional de Colombia

Instituto de Biotecnología

Bogotá, Colombia

2021

La conciencia... es el fenómeno por el cual la misma existencia del universo se hace conocida.

Roger Penrose

Agradecimientos

Mis agradecimientos especiales para mis asesores de tesis, el profesor Francisco Gómez y Gabriel Castellanos, quienes con su apoyo, orientación y paciencia forjaron las guías para esta tesis doctoral. Fueron varios años de ocasionalmente frustraciones, presiones y al final alegrías. Durante este proceso, aprendí muchas lecciones valiosas que espero reproducir en adelante con todos mis futuros colaboradores. Lecciones como la perseverancia, la búsqueda implacable de nuevos aprendizajes, la pasión por los retos y el amor por la ciencia.

Mi agradecimiento también al profesor Andrea Soddu de la Universidad de Western, Ontario, CA, quien me recibió en el BrainLab durante mi pasantía de investigación y quien dejó en mí grandes enseñanzas gracias a su perspectiva y dinámica de investigación.

Gracias a todos los miembros del grupo de modelado computacional de sistemas biológicos (COMMBIOS) del departamento de matemáticas de la Universidad Nacional de Colombia. Mi más sincero agradecimiento a Darwin Martínez, Javier Guaje, Jorge Victorino, entre otros. Un agradecimiento especial también para el doctor Jorge Marin, quien desde su perspectiva y óptica como neuroradiólogo, complementaron mi deseo por el mundo de las neurociencias.

También quiero agradecer a las instituciones que han permitido y apoyado esta tesis. Este trabajo ha sido financiado con recursos del sistema general de regalías para el departamento del Magdalena a través de la convocatoria para formación de capital humano de alta calidad (672/2014). También este proyecto recibió apoyos del proyecto 702-2016 financiado por el Ministerio de Ciencias, Tecnología e Innovación de Colombia. También gracias a la Universidad Nacional de Colombia y a sus profesores, especialmente al Instituto de Biotecnología del cual seré egresado.

Para finalizar, un agradecimiento muy especial a mis padres, quienes fundamentaron mi amor por la educación desde mi infancia. Mi infinito agradecido a mi esposa Karen Cecilia, quien me ha acompañado y soportado durante estos últimos y retadores años. Gracias a todos con quien tuve que limitar mi tiempo para compartir con ellos durante estos años.

Resumen

Caracterización multivariada de los desórdenes de la conciencia

Después de una lesión cerebral severa algunos pacientes pueden presentar alteraciones graves de la conciencia. Estas lesiones limitan grandemente la calidad de vida de estos pacientes y en consecuencia la de su familia. Las ultimas dos décadas han suscitado especial interés el entendimiento, descripción y caracterización de forma objetiva de la dinámica cerebral en este grupo de pacientes. La consecuencia inmediata de este entendimiento es la construcción de herramientas que permitan mejorar la toma de decisiones para los médicos que asisten o intervienen a estos pacientes. Múltiples estrategias han sido exploradas para ello, desde la construcción de rigurosas pruebas comportamentales hasta el uso de novedosas técnicas de neuroimágenes. Estas ultimas han mostrado un futuro prometedor para el contexto de estudio, alcanzando transcendentales hallazgos en relación al entendimiento de la emergencia de la conciencia, su alteración en estados comatosos y hasta han derivado en potenciales herramientas diagnosticas. Sin embargo y muy a pesar de estos importantes logros, aún existen múltiples retos por resolver en él área. Uno de esos retos fundamentales es la definición de un marco experimental adecuado para modelar la dinámica cerebral dada su abrumadora complejidad. Diversas estrategias han sido propuestas, sin embargo, aún permanece la imposibilidad de unificar en una única representación los agentes más relevantes para la emergencia de la conciencia. Es así como, en esta tesis doctoral se explora una aproximación en la representación de la dinámica cerebral que generaliza la noción de conectividad funcional entre unidades cerebrales. Los resultados aquí descritos se discuten en el marco de la caracterización de la dinámica cerebral de pacientes con desordenes de la conciencia, y su potencial uso como biomarcadores se resaltan en los resultados de esta tesis doctoral.

Palabras clave: Conciencia, Conectividad Cerebral, Desordenes de la Conciencia, Hiper Grafos, Conectividad funcional, Análisis Multivariado.

Abstract

Multivariate characterization of brain dynamics for disorders of consciousness

After a brain injury some patients may have severe disturbances in consciousness. These injuries greatly limit the quality of life of these patients and their families. The last two decades have raised special interest in the understanding, description and objective characterization of brain dynamics in this group of patients. The immediate consequence of this understanding is the construction of tools that allow better decision-making for the physicians who assist or intervene these patients. Multiple strategies have been explored for this, from the construction of rigorous behavioral tests to the use of novel neuroimaging techniques. Neuroimaging approach have shown a promising future in this context, reaching transcendental findings in relation to the understanding of the emergence of consciousness, its alteration in comatose states and have even led to potential diagnostic tools. However, there are still many important challenges to overcome. One of these fundamental challenges is the definition of a suitable experimental framework to model brain dynamics, because the overwhelming complexity of this phenomena. Various strategies have been proposed, however, the impossibility of unifying in a single representation the most relevant agents for the emergence of consciousness still remains as an open problem. Thus, this doctoral thesis explores an approach in the representation of brain dynamics that generalizes the notion of functional connectivity between brain units. The results described here are discussed within the framework of the characterization of the brain dynamics of patients with disorders of consciousness, and their potential use as biomarkers is highlighted in the results of this doctoral thesis.

Keywords: Consciousness, Brain Connectivity, Disorders of Consciousness, Hypergraphs, Functional Connectivity, Multivariate Analysis

Contenido

| | |
|---|------------|
| Agradecimientos | VII |
| Resumen | IX |
| 1. Introducción | 2 |
| 1.1. Motivación | 2 |
| 1.2. Problema de investigación | 3 |
| 1.2.1. Pregunta de investigación | 4 |
| 1.3. Retos | 4 |
| 1.4. Contribución y Productos Académicos | 5 |
| 1.4.1. Caracterización de la dinámica cerebral en pacientes con DoC | 5 |
| 1.4.2. Discriminación entre pacientes con DoC | 6 |
| 1.4.3. Representaciones de la dinámica cerebral | 7 |
| 1.4.4. Metodologías en neuroimágenes | 7 |
| 1.4.5. Otras divulgaciones | 8 |
| 1.4.6. Otras contribuciones | 8 |
| 1.5. Organización del documento de tesis | 9 |
| 2. DoC desde la óptica de las neuroimágenes | 11 |
| 2.1. La conciencia humana | 11 |
| 2.2. Desórdenes de la conciencia | 11 |
| 2.3. Evaluación clínica de los DoCs | 12 |
| 2.4. Neuroimágenes para soportar la evaluación de pacientes con DOC | 15 |
| 2.4.1. Análisis de la estructura cerebral en pacientes con DOC | 15 |
| 2.4.2. Análisis de la función cerebral en pacientes con DOC | 16 |
| 2.5. Análisis multivariado de la dinámica cerebral | 18 |
| 2.6. Análisis multivariado de la dinámica cerebral en pacientes con DOC | 19 |
| 3. Estructura temporal de la señal BOLD en pacientes con DoCs | 21 |
| 3.1. Introducción | 21 |
| 3.2. Materiales y Métodos | 23 |
| 3.2.1. Participantes | 23 |
| 3.2.2. Adquisición y preprocesamiento de neuroimágenes | 25 |
| 3.2.3. Estimación de las proyecciones de latencia temporal | 26 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.2.4. | Análisis de segundo nivel de las proyecciones de las latencias en el tiempo | 27 |
| 3.2.5. | Estimando las diferencias entre mapas de latencia temporal | 27 |
| 3.2.6. | Estimando el efecto de integración/modulación basada en regiones semillas | 28 |
| 3.3. | Resultados | 28 |
| 3.3.1. | Mapas de proyección de latencias temporales en estado de reposo en pacientes con DoCs | 28 |
| 3.3.2. | Diferencias a nivel de grupo en los mapas de latencia | 30 |
| 3.3.3. | Integración de la actividad de latencia dentro del mCC | 34 |
| 3.4. | Discusiones | 36 |
| 3.4.1. | Resumen de hallazgos | 36 |
| 3.4.2. | Neurofisiología de los mapas de latencia temporal en pacientes con DoCs | 36 |
| 3.4.3. | El rol de la latencia temporal en pacientes con DoCs | 38 |
| 3.4.4. | Consideraciones metodológicas | 40 |
| 3.5. | Conclusiones | 41 |
| 4. | Caracterización multivariada de la dinámica cerebral en pacientes con DoCs | 42 |
| 4.1. | Introducción | 42 |
| 4.2. | Antecedentes | 44 |
| 4.2.1. | CF multivariada | 44 |
| 4.2.2. | Relaciones de orden superior | 44 |
| 4.2.3. | Relaciones de orden superior y latencias temporales | 45 |
| 4.3. | Materiales y Métodos | 46 |
| 4.3.1. | Participantes | 46 |
| 4.3.2. | Adquisición de datos y preprocesamiento | 46 |
| 4.3.3. | Identificación de relaciones de orden superior | 49 |
| 4.3.4. | Conectividad entre asociaciones de orden superior | 51 |
| 4.3.5. | Reproducibilidad de la CF | 53 |
| 4.3.6. | Poder de discriminación de la CF | 54 |
| 4.4. | Resultados | 55 |
| 4.4.1. | Identificación de asociaciones de orden superior cerebral utilizando una estrategia dirigida por datos | 55 |
| 4.4.2. | Reproducibilidad de los mapas de CF | 55 |
| 4.4.3. | Discriminación entre pacientes con MCS y UWS | 60 |
| 4.5. | Discusiones | 61 |
| 4.5.1. | Resumen de hallazgos | 61 |
| 4.5.2. | Representación dirigida por relaciones de orden superior cerebral . . . | 63 |
| 4.5.3. | Relaciones de orden superior cerebral y no linealidades | 64 |
| 4.5.4. | Interpretación de las relaciones de orden superior | 65 |
| 4.5.5. | Interacciones multivariadas retrasadas en el tiempo: | 66 |

| | |
|---|-----------|
| 4.5.6. Interacción entre relaciones de orden superior y los estados alterados de conciencia | 67 |
| 4.5.7. Consideraciones metodológicas | 69 |
| 4.6. Conclusiones | 69 |
| 5. Conclusiones y perspectivas | 71 |
| 5.1. Limitaciones generales | 72 |
| 5.2. Trabajos futuros | 73 |
| 5.3. Consideraciones Éticas | 73 |
| A. Anexo A: Información demográfica repositorio Coma Science Group | 74 |
| B. Anexo B: Información demográfica repositorio Hospital Universitario San José Infantil | 78 |
| C. Anexo C: Correlación por distancia | 80 |
| C.1. Definición teórica de la medida de correlación por distancia | 80 |
| C.2. Definición empírica de la correlación por distancia | 82 |
| Bibliografía | 83 |

Lista de Figuras

| | | |
|------|---|----|
| 2-1. | En estados de conciencia normales (color azul), tanto el nivel como el contenido de la conciencia están positivamente correlacionados. En estado de alteración de la conciencia inducidos farmacológicamente o patológicamente (en color rosado), tanto el nivel como el contenido de la conciencia se encuentra casi totalmente ausentes. En estados de vigilia sin respuesta (color purpura) existe una disrupción del contenido de la conciencia. Finalmente, en MCS (color verde), también existe una disrupción del contenido de la conciencia, sin embargo, es menos severa que en los pacientes con UWS. Figura adaptada de [1]. | 13 |
| 2-2. | Diagrama esquemático del flujo de evaluación tradicional de la severidad del daño cerebral en pacientes con DoC. Fuentes de materiales ¹ | 14 |
| 2-3. | Representaciones la dinámica cerebral. Comúnmente, el cerebro se parcela mediante un proceso de reducción dimensional o conocimiento anatómico <i>a priori</i> , y esta parcelación se usa como nodos o vértices en una representación basada en grafos y los arcos del grafo, se estima usando el nivel de asociación temporal entre ellos. A la izquierda, en la representación cerebral tradicional basada en la teoría de grafos, las asociaciones se cuantifican sólo por pares de nodos. Medio, en la representación basada en hipergrupos las relaciones se cuantifican entre grupos de nodos, pero no se estima la asociación entre estos grupos. A la derecha, una representación multivariada entre relaciones de orden superior. | 20 |
| 3-1. | Diagrama esquemático de la metodología propuesta. Inicialmente se definió un conjunto de regiones de interés y se extrajeron sus respectivas series de tiempo. Posteriormente, se calculó la matriz de latencias entre cada posible pareja de regiones cerebrales. Seguido, la matriz de latencia fue reducida a un vector unidimensional para estimar sus proyecciones centradas en cada región de interés. Estas proveen los niveles de latencia referenciados sobre la corteza cerebral. Finalmente, este nuevo descriptor fue utilizado como una variable para calcular diferencias significativas al interior y entre los grupos poblacionales. | 24 |

- 3-2.** Mapa TD_p promedio para los diferentes grupos explorados. Se muestra el mapa TD_p promedio para los SC (arriba), pacientes en MCS (centro) y pacientes en estado de UWS (abajo), respectivamente. Los colores en las regiones de este gráfico corresponden al nivel de latencia temporal medida en segundos. Regiones en tonalidades rojas-amarillas se refieren a regiones con comportamiento *sink* de latencia temporal y las regiones en tonalidades azules-cyan se refieren a regiones con comportamiento *source* de latencia temporal. Las latencias identificadas se encontraron en el rango de $\pm 0,2$ s para los SC y los pacientes con UWS, mientras que para los pacientes con MCS se encontraron en el rango de $\pm 0,1$ s. 30
- 3-3.** Diferencias entre los mapas de TD_p para los grupos de SC, MCS y UWS utilizando un *z-map*. Tres comparaciones se muestran: SC contra MCS, SC contra UWS, y MCS contra UWS. Los valores para cada ROI representan el nivel de diferenciación entre dos grupos ($FDR < 0,05$ y controlando el tamaño de las agrupaciones según > 10 ROIs). La barra de colores cerca de cada abreviación de región cerebral indica la dirección del cambio. Particularmente, barras con cambios desde azul a rojo indican cambios en la dirección desde *source* a *sink*, por el contrario, cambios desde rojos a azul indican que la dirección del cambio es desde *sink* a *source*. 32
- 3-4.** Valores promedio del mapa TP_p para diez regiones cerebrales relevantes y su relación con el nivel de conciencia. La parte de arriba de cada figura muestra las regiones cerebrales las cuales mostraron poder de discriminación entre los grupos objeto de estudio. La porción inferior de las figuras muestra un diagrama de barras con los valores medios dentro del mapa TD_p para su respectiva región cerebral. TD_p mostró diferencias significativas ($p < 0,05$ corregida para diez posibles comparaciones) en los SC comparado contra los pacientes con DoCs en las regiones dpCUN, mCC, iFG, mMTG y IAG. Interesantemente, mCC mostró poder de diferenciación entre todos los grupos evaluados. 33
- 3-5.** Rol integrador de la latencia temporal en el mCC. Cada fila ilustra el mapa de latencia temporal medio entre el mCC como región semilla y la corteza cerebral para los grupos de SC, MCS y UWS, respectivamente. La barra de colores representa el nivel de latencia temporal. Colores desde azul a cyan corresponden a regiones cerebrales tipo *source* y las regiones con colores desde rojo a amarillo corresponden a regiones tipo *sink*. En sujetos controles, el mCC parece ser una *sink* de latencia temporal para la mayoría de las regiones corticales. Esto contrasta con el escenario en pacientes con MCS y UWS, donde el mCC pierde este comportamiento. Ocho relaciones mostraron diferencias estadísticamente significativas entre SC y pacientes con UWS y solo una relación mostró una diferencia entre SC y pacientes con MCS ($p < 0,05$ corregido para 48 posibles comparaciones). 35

| | | |
|------|---|----|
| 4-1. | Descripción de la noción de CF univariada | 52 |
| 4-2. | Descripción de la noción de CF multivariada | 53 |
| 4-3. | Determinación de la solución característica para las relaciones de orden superior utilizando una Elastic Net. En la parte A de la gráfica se puede ver un mapa de relaciones de orden superior característico para un sujeto dado. En la parte B de la gráfica, se muestra una porción resultante del mismo mapa utilizando cuatro niveles de dispersión en la solución. Finalmente, en la parte derecha de la gráfica se muestra la solución característica calculada como la solución mediana. | 56 |
| 4-4. | Nivel de reproducibilidad de los mapas de CF basados en relaciones de orden superior determinadas con la estrategia basada en datos. Tres grupos controles fueron evaluados para tal fin, el grupo control de Test-retest, el grupo control del Hospital Universitario de la Universidad de Liège y el grupo control del Hospital San José Infantil. | 57 |
| 4-5. | Reproducibilidad de la CF en sujetos controles. Gráficas azul, roja y verde señalan el uso de tres diferentes esquemas de determinación de asociaciones de orden superior, dirigidas por los datos, dirigida por la anatomía y dirigida por la funcionalidad respectivamente. | 58 |
| 4-6. | Reproducibilidad de la CF en pacientes con MCS. Gráficas azul, roja y verde señalan el uso de tres diferentes esquemas de determinación de asociaciones de orden superior, dirigidas por los datos, dirigida por la anatomía y dirigida por la funcionalidad respectivamente. | 59 |
| 4-7. | Reproducibilidad de la CF en pacientes con UWS. Gráficas azul, roja y verde señalan el uso de tres diferentes esquemas de determinación de asociaciones de orden superior, dirigidas por los datos, dirigida por la anatomía y dirigida por la funcionalidad respectivamente. | 60 |
| 4-8. | Regiones de interés con poder de discriminación entre pacientes con MCS y pacientes con UWS. La porción superior e inferior de la gráfica muestran la georreferenciación y nombres de las regiones de interés utilizadas como centro de relaciones de orden superior, respectivamente. La porción central de la gráfica muestra cada escenario experimental abordado y las asociaciones entre relaciones de orden superior con poder de discriminación estadísticamente significativo ($p < 0,05/150$). | 62 |

Lista de Tablas

| | |
|--|----|
| 4-1. Participantes en los estudios utilizados como materiales dentro del diseño experimental detallado para este capítulo. | 47 |
| 4-2. Marco experimental para la determinación de la reproducibilidad de los mapas de CF | 54 |
| 4-3. Regiones de interés con evidencia de poder de discriminación entre pacientes con MCS y pacientes con UWS. | 55 |

1. Introducción

El objetivo principal de esta tesis es la caracterización de la dinámica cerebral a través de resonancia magnética funcional en pacientes con DoC utilizando una aproximación multivariada. El entendimiento de los mecanismos que subyacen a la emergencia de la conciencia en este tipo de pacientes se ha convertido en un problema de gran interés científico durante las dos últimas décadas. La potencial aplicación clínica como herramienta diferenciadora en múltiples estados de la conciencia sobre pacientes con etiología subyacente comatosa, es la mayor contribución de esta tesis doctoral. Este trabajo presenta dos enfoques de caracterización en la dinámica cerebral de pacientes con DoC. Particularmente, se explora los retrasos temporales como característica preponderantes en el entendimiento de estos fenómenos y se exploran diferentes estrategias en la caracterización multivariada de las relaciones de orden superior de la conectividad funcional.

Este capítulo de introducción incluye la motivación de esta tesis doctoral, seguido de la definición del problema de investigación y una descripción de los desafíos metodológicos abordados. Finalmente, se consolidan las contribuciones científicas desarrolladas, seguido de la descripción de la organización de este documento.

1.1. Motivación

Los trastornos de la conciencia son estados cerebrales sin estadísticas oficiales sobre su incidencia o prevalencia, en parte porque, a excepción de los estados de coma, estas condiciones clínicas no están incluidas en la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10-ES, 2016 versión 1) [2]. Sin embargo, algunos informes han mostrado estadísticas no oficiales relacionadas con la prevalencia de estas condiciones, por ejemplo, Pisa et. al., mostró que la prevalencia osciló entre 0,2 y 3,4 casos por 100,000 habitantes para los estados de vigilia sin respuesta (UWS por sus siglas en inglés) y 1,5 por cada 100,000 para los estados de mínima conciencia (MCS por sus siglas en inglés) [3]. Van Erp et. al. también informó que la prevalencia de los estados de UWS varían entre 0,2 a 6,1 casos por 100,000 [4]. Esto demuestra que en general, las estadísticas de incidencia y prevalencia de los DoC (*disorders of consciousness* - DoC, por sus siglas en inglés) son difíciles de determinar, debido en gran parte por la confusión con su terminología, los diagnósticos erróneos y la ubicación desigual de los pacientes [5].

La importancia de caracterizar la dinámica cerebral en pacientes con DoC se motiva desde tres puntos de vista: desde la perspectiva médica, nuestros intereses se concentran en poder caracterizar diferentes estados alterados de la conciencia desde una perspectiva multivariada de la dinámica cerebral en pacientes con severo daño cerebral. Este tipo de caracterización es fundamental para construir mejores herramientas de diagnóstico médico para el apoyo de estas afecciones cerebrales. Desde la perspectiva social, estas herramientas son de suma importancia porque los métodos desarrollados eventualmente pueden ayudar a reducir las tasas de error diagnóstico en pacientes con estados alterados de conciencia, lo que resulta en un impacto positivo en las finanzas de los sistemas públicos de salud. Además, la calidad de vida de los pacientes y sus familias también puede beneficiarse dado que un mejor diagnóstico puede ayudar a aumentar el acceso a mejores tratamientos. Finalmente, desde una perspectiva científica, esta iniciativa está en línea con las recientes propuestas globales que involucran a la comunidad científica de economías desarrolladas. En países como Colombia, donde hay una comunidad creciente en neurociencias, trabajos como este pueden ayudar a fortalecer la comunidad neurocientífica local.

1.2. Problema de investigación

Los trastornos de la conciencia abarcan un conjunto de condiciones que se desarrollan como consecuencia de múltiples daños cerebrales [6]. Esta definición incluye estados de coma, estado de mínima conciencia, estado de vigilia sin respuesta y muerte cerebral [6, 7]. La evaluación de estas afecciones se realiza típicamente mediante el uso de múltiples evaluaciones neuropsicológicas basadas en escalas clínicas, como la *Coma Recovery Scale Revised* (CRS-R) [8, 9] o la escala de coma de Glasgow [10].

El diagnóstico de las condiciones de DOC es una tarea muy desafiante que puede requerir la colaboración del paciente o altos niveles de experticia para su evaluación [11]. Esta limitación da como resultado una alta tasa de diagnóstico erróneo entre MCS y UWS de aproximadamente 40% [11, 12]. Esto enfatiza la necesidad de desarrollar enfoques alternativos que superen esta limitación para mejorar el diagnóstico clínico de estas afecciones neuropatológicas. Algunos de estos enfoques han incluido el nivel de detectabilidad de diferentes patrones espaciales de actividad cerebral denominados redes en estado de reposo [13], la cantidad de interacciones no lineales entre estas mismas [14], la conectividad funcional intrínseca entre diferentes áreas del cerebro [15], la anti-correlación y correlación positiva en conectividad funcional entre la red en estado de defecto (DMN por sus siglas en inglés) y redes de tareas positivas (un conjunto de áreas que abarcan principalmente regiones frontoparietales y motoras laterales) [16], entre otras. A pesar de estos esfuerzos, la comprensión de estos mecanismos de pérdida de conciencia en pacientes con DOC es todavía limitada [17].

Trabajos anteriores han sugerido que existe una reconfiguración cerebral funcional, y posible-

mente también estructural, en pacientes con DOC después de una lesión cerebral grave [18]. Esta reconfiguración posiblemente esté asociada a procesos de neuroplasticidad [19, 20, 18], es decir, un conjunto de múltiples procesos cerebrales que reconfiguran conexiones sinápticas o inducen neurogénesis, probablemente resultando en la mejora del desempeño de las redes neuronales [21]. No obstante, a pesar de esta evidencia, recientes hallazgos sugieren que la dinámica cerebral de orden superior, multivariante y multiespacial, también puede surgir en condiciones cerebrales alteradas [22, 23]. Sin embargo, hasta donde conocemos esta evidencia no ha sido considerada previamente para el desarrollo de métodos de análisis de imágenes cerebrales en estos estados alterados de conciencia.

1.2.1. Pregunta de investigación

Aun cuando importantes avances en el entendimiento de la conciencia humanada han sido revelados en los últimos años y dicho interés ha motivado la construcción de múltiples métodos para hacer objetiva la evaluación de la dinámica cerebral de pacientes con estados alterados de la conciencia, la discriminación entre estados intermedios de conciencia y la búsqueda de la mejor representación posible de la dinámica cerebral, continúan siendo problemas de investigación abierto para la comunidad neurocientífica. Basados en las premisas enunciadas anteriormente, la pregunta de investigación abordada en este trabajo fue la siguiente:

¿Una descripción multivariante de la dinámica cerebral en estado de reposo, puede mejorar la caracterización y la capacidad de discriminación entre pacientes con diferentes trastornos de la conciencia, en comparación con el enfoque univariado?

1.3. Retos

Para responder satisfactoriamente la anterior pregunta de investigación, diversos desafíos fueron abordados en el marco del desarrollo de esta tesis doctoral y para algunos de ellos, su solución hace parte de las contribuciones de este proyecto:

- Solventar el acceso a fuente de información clínica e imagenológica de pacientes con estados alterados de conciencia.
- Construir/adaptar rutinas de procesamiento automático de neuroimágenes para la estandarización y normalización de los datos.
- Adaptar algoritmos para la identificación no asistida de relaciones cerebrales de orden superior.
- Construir una estrategia para la cuantificación multivariada de la conectividad funcional entre relaciones cerebrales de orden superior.

1.4. Contribución y Productos Académicos

Este trabajo presenta múltiples contribuciones a la caracterización de la dinámica cerebral en pacientes con DoC. Las principales contribuciones de este trabajo son las propuestas metodológicas para representar la dinámica cerebral desde una perspectiva multivariante. Adicionalmente, esta tesis realiza diferentes aportes en el contexto de la neurociencia relacionadas al entendimiento y diferenciación entre la dinámica cerebral de pacientes en estados de mínima conciencia y pacientes con estados de vigilia sin respuesta. Gran parte de estos hallazgos y/o contribuciones fueron reportados como productos de divulgación que se listan a continuación según su contexto:

1.4.1. Caracterización de la dinámica cerebral en pacientes con DoC

- **(Conference proceeding)** Darwin E. Martinez, Johann H. Martinez, **Jorge Rudas**, Athena Demertzi, Lizette Heine, Luaba Tshibanda, Andrea Soddu, Steven Laureys, Francisco Gómez, *Functional resting state networks characterization through global network measurements for patients with disorders of consciousness*, 10th Colombian Computing Conference, 10CCC, Bogotá DC, 2015
- **(Conference proceeding)** Martínez, Darwin E., Martinez, Johann H., t, **Jorge E. Rudas**, Demertzi, Athena, Heine, Lizette, Tshibanda, Luaba, Soddu, Andrea, Laureys, Steven, Gómez, Francisco, *A graph based characterization of functional resting state networks for patients with disorders of consciousness* 20th Symposium on Signal Processing, Images and Computer Vision (STSIVA), 2015
- **(Journal)** **Jorge Rudas**, Darwin Martínez, Athena Demertzi, Carol Di Perri, Lizette Heine, Luaba Tshibanda, Andrea Soddu, Steven Laureys and Francisco Gómez, *Multivariate functional network connectivity for disorders of consciousness*, Progress in Pattern Recognition, Image Analysis, Computer Vision, and Applications, Springer International Publishing, pages 434–442, 2017
- **(Conference proceeding)** Darwin Martínez Riaño, **Jorge Rudas**, Athena Demertzi, Lizette Heine, Andrea Soddu, Edward Becerra, José Perea, Steven Laureys, Francisco Gómez, *TDA barcodes to identify topological features of resting state fMRI time courses in healthy subjects*, Poster, OHBM Program Committee, Canada, 2017
- **(Short Paper Journal)** **Jorge Rudas**, Darwin Martinez, Diana Trujillo-Rodriguez, Cesar Enciso-Olivera, Edgar Ordonez-Rubiano, Jorge Marin, Francisco Gomez, *Disruption of Functional Connectivity Between Ascending Reticular Activating System and Cortex in Patients with Impaired Consciousness After a Hypoxic Brain Injury*, *Accepted Abstracts from the International Brain Injury Association's 13th World Congress on Brain Injury*, Brain Injury, Taylor & Francis 33,sup1, 277-278, 2019

- **(Conference proceeding)** Alejandra M. Parra-Morales, Edgar G. Ordóñez-Rubiano, **Jorge Rudas**, Francisco Gómez, , Darwin Martínez, José Hernández, Jorge H. Marín-Muñoz, Cesar O. Enciso-Olivera, Diana Trujillo-Rodríguez, *Tractography and Resting State fMRI Analysis in a Patient with Impaired Consciousness after a Cardiac Arrest: A Case Report*, Human Brain Project, Barcelona - Spain, 2018
- **(Journal)** Alejandra M Parra-Morales, **Jorge Rudas**, Jorge A Vargas, Francisco Gómez, Cesar O Enciso-Olivera, Diana Trujillo-Rodriguez, Darwin Martínez, José Hernandez, Edgar G Ordóñez-Rubiano, Jorge H Marín-Muñoz, *Structural and functional connectivity of ascending reticular activating system in a patient with impaired consciousness after a cardiac arrest: A case report*, *Medicine*, 98, 19, 2020
- **(Journal)** Darwin E Martínez, **Jorge Rudas**, Athena Demertzi, Vanessa Charland-Verville, Andrea Soddu, Steven Laureys, Francisco Gómez, *Reconfiguration of large-scale functional connectivity in patients with disorders of consciousness* *Brain and Behaviour*, 1, 1, 2020
- **(Journal)** Cesar O. Enciso-Olivera, Edgar G. Ordóñez-Rubiano, Rosángela Casanova-Libreros, Diana Rivera, Carol J. Zarate-Ardila, **Jorge Rudas**, Cristian Pulido, Francisco Gómez, Darwin Martínez, Natalia Guerrero, Maria A. Hurtado, Natalia Aguilera-Bustos, Clara P. Hernández-Torres, José Hernandez, Jorge H. Marín-Muñoz, *Structural and Functional Connectivity of the Ascending Arousal Network for Prediction of the Status of Consciousness Outcome in Patients with Acute Disorders of Consciousness after Traumatic Brain Injury, Hypoxic Ischemia or Stroke*, Enviado a Scientific Reports, *Nature*, 2021
- **(Journal)** **Jorge Rudas**, Darwin Martínez, Gabriel Castellanos, Athena Demertzi, Charlotte Martial, Manon Carrière, Charlene Aubinet, Andrea Soddu, Steven Laureys, Francisco Gómez, *Multivariate characterization of DoC*, En Preparación, 2021

1.4.2. Discriminación entre pacientes con DoC

- **(Conference proceeding)** **Jorge Rudas**, Darwin Martínez, Javier Guaje, Athena Demertzi, Lizette Heine, Luaba Tshibanda, Andrea Soddu, Steven Laureys, Francisco Gómez, *Reduction of resting state network segregation is linked to disorders of consciousness*, 11th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis, Cuenca, Ecuador, 2015
- **(Conference proceeding)** **Jorge Rudas**, Diana Trujillo-Rodríguez, Darwin Martínez, Camilo Salomón, Jorge A. Vargas, Edgar G. Ordóñez-Rubiano, José Hernández, Jorge H. Marín-Muñoz, Cesar O. Enciso-Olivera, Francisco Gómez, *Assessing Multiple Resting State Networks in 1.5 T Functional MRI in Patients with Acute Brain Injury*, Human Brain Project, Barcelona - Spain, 2018

- **(Journal)** Jorge Rudas, Darwin Martínez, Gabriel Castellanos, Athena Demertzi, Charlotte Martial, Manon Carrière, Charlene Aubinet, Andrea Soddu, Steven Laureys, Francisco Gómez, *Time-Delay Latency of Resting-State Blood Oxygen Level-Dependent Signal Related to the Level of Consciousness in Patients with Severe Consciousness Impairment*, Brain Connectivity, 10, 2, 2020

1.4.3. Representaciones de la dinámica cerebral

- **(Conference proceeding)** Jorge Rudas, Javier Guaje, Athena Demertzi, Lizette Heine, Luaba Tshibanda, Andrea Soddu, Steven Laureys, Francisco Gómez, *Dynamic functional network connectivity using distance correlation*, 10th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis, Cartagena - Colombia, 2014
- **(Conference proceeding)** Javier Guaje, Juan Molina, Jorge Rudas, Athena Demertzi, Lizette Heine, Luaba Tshibanda, Andrea Soddu, Steven Laureys, Francisco Gómez, *Automatic identification of resting state networks: an extended version of multiple template-matching*, 11th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis, Cuenca, Ecuador, 2015
- **(Conference proceeding)** Jorge Rudas, Darwin Martínez, Athena Demertzi, Carol Di Perri, Lizette Heine, Luaba Tshibanda, Gabriel Castellanos, Andrea Soddu, Steven Laureys and Francisco Gómez, *An extended representation of the brain dynamics based on hypergraph for disorders of consciousness*, Poster, OHBM Program Committee, Canada, 2017

1.4.4. Metodologías en neuroimágenes

- **(Journal)** Michela Moreno-Ayure, Cristian Páez, María A López-Arias, Johan L Mendez-Betancurt, Edgar G Ordóñez-Rubiano, Jorge Rudas, Cristian Pulido, Francisco Gómez, Darwin Martínez, Cesar O Enciso-Olivera, Diana P Rivera-Triana, Rosangela Casanova-Libreros, Natalia Aguilera, Jorge H Marín-Muñoz, *Establishing an acquisition and processing protocol for resting state networks with a 1.5 T scanner: A case series in a middle-income country*, Medicine, 99, 28, 2020
- **(Journal)** Sivayini Kandeepan, Jorge Rudas, Francisco Gómez, Bobby Stojanoski, Sreeram Valluri, Adrian Mark Owen, Lorina Naci, Emily Sophia Nichols, Andrea Soddu, *Modeling an auditory stimulated brain under altered states of consciousness using the generalized ising model*, Neuroimage, 117367, 2020

1.4.5. Otras divulgaciones

- **(Divulgación Científica) Jorge Rudas** y Francisco Gómez, *Caracterización del SRAA para la predicción del estado final de conciencia, en pacientes en estado de coma en una UCI*, Congreso Internacional En Aplicaciones De La Inteligencia Artificial, C(IA)2, Bogotá DC, 2018
- **(Divulgación Científica) Jorge Rudas**, *Disruption of functional connectivity between ascending reticular activating system and cortex, in patients with impaired consciousness after a hypoxic-ischemic brain injury: Preliminar results*, International Brain Injury Conference, IBIA, Toronto, Canada, 2019
- **(Divulgación Científica) Jorge Rudas** y Gabriel Castellanos, *Estructura temporal en la señal BOLD en estado de reposo para pacientes con DoC*, IV Simposio de Neurociencias, Cognición y Sociedad, Universidad Javeriana, Bogotá DC, 2020
- **(Divulgación Científica) Jorge Rudas**, *Nuevos métodos para el análisis de fMRI en DoC*, Seminario del Grupo de Psiquiatría UN, Febrero del 2018
- **(Divulgación Científica) Jorge Rudas**, *Imágenes de difusión Control de calidad, preprocesamiento y procesamiento*, Curso de Neuroimágenes en Colombia, Universidad Central, Bogotá, Junio, 2019
- **(Divulgación Científica) Jorge Rudas**, *Clasificación de imágenes de RX para soporte al diagnóstico en COVID-19*, Sociedad Colombiana de Matemáticas (SCM), MatCovid-19 Latam, Webinars Comisión de Matemáticas Aplicadas e Industriales (CMAI), 2020
- **(Journal)** José Fernando Hernández, Leonardo Bello-Dávila, Sergio Francisco Ramírez, Jorge Marin, **Jorge Rudas**, Edgar G Ordóñez-Rubiano, Jenny Vicuña Vanegas, “*Volumetría de fascículos cerebrales en población sana*, Argentinian Journal of Radiology, 83, 03, 2019

1.4.6. Otras contribuciones

- **(Colaboraciones)** Pasantía de investigación en el *BrainLab* adscrito al *Brain and Mind Institute* de la Western University, Ontario, Canada. Supervisión realizada por el profesor Andrea Soddu. Diciembre, 2018 - Junio, 2019.
- **(Investigación)** Coinvestigador en el proyecto “*Caracterización de la conectividad estructural y funcional del sistema reticular ascendente por medio de resonancia magnética con tractografía y BOLD, para la predicción del estado de conciencia en pacientes post reanimación o con lesión cerebral traumática*” código 55796, proyecto que fue

financiado por el PROGRAMA NACIONAL DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN EN SALUD de Colombia, durante la convocatoria 744 del 2016.

1.5. Organización del documento de tesis

Los subsiguientes capítulos de este documento de tesis se encuentran organizados de la siguiente forma:

- **Capítulo 2: *Estado del arte.*** Este capítulo pone en contexto el marco conceptual que describe el estado del arte de esta tesis doctoral. Inicialmente se realiza una breve descripción sobre la conciencia como propiedad emergente en el cerebro humano, sus alteraciones y el contexto de evaluación clínica tradicionalmente utilizado. Posterior a esto se realiza una descripción de las técnicas propuestas para la cuantificación de la dinámica cerebral, así como su relación con la conciencia y sus trastornos. Finalmente, se enfatiza en la aproximación metodológica basada en teoría de grafos la cual ampliamente ha sido utilizada para representar la dinámica cerebral y como esta aproximación simplifica la representación de las relaciones cerebrales de orden superior.
- **Capítulo 3: *Estructura temporal de la señal BOLD en pacientes con DoC.*** En este capítulo se estudia una propiedad poco explorada en la dinámica cerebral de pacientes con DoC, los retrasos en el tiempo de la señal BOLD. Así como las redes en estado de descanso son una representación de la estructura espacial de la señal BOLD, los retrasos en el tiempo proveen una representación de la estructura temporal de esta misma. Adicionalmente, los retrasos en el tiempo y su rol en el establecimiento de la comunicación entre entidades espacialmente segregadas en el cerebro de pacientes con DoC es explorado.
- **Capítulo 4: *Caracterización multivariada de la dinámica cerebral en pacientes con DoC.*** En este capítulo se describe una propuesta metodológica para caracterizar la dinámica cerebral en pacientes con DoC basados en una aproximación multivariada de la conectividad funcional. Particularmente, se exploran diversas estrategias para determinar relaciones de alto nivel cerebral, se explora una métrica de asociación entre relaciones de alto nivel y se comparan algunas variantes de los modelos de representación de la dinámica cerebral. Finalmente, se explora el poder en la caracterización de esta versión multivariada de la conectividad funcional (CF) en la dinámica cerebral de pacientes con DoC y se determina su poder de discriminación entre pacientes con estados de mínima conciencia respecto a pacientes con estados de vigilia sin respuesta.
- **Capítulo 5: *Conclusiones y Perspectivas.*** En el capítulo final de este documento se presentan las conclusiones principales de esta tesis, se describen los principales

hallazgos y/o contribuciones, se mencionan las limitaciones fundamentales de los resultados alcanzados y su potencial impacto en el contexto clínico. Finalmente, se presentan y discuten las direcciones y perspectivas de posibles investigaciones futuras.

2. DoC desde la óptica de las neuroimágenes

Este capítulo introduce el estado del arte relacionado con el entendimiento de la conciencia y sus desórdenes en los seres humanos. Adicionalmente, se detallan las ventajas y limitaciones de las aproximaciones metodológicas reportadas en la literatura para intentar hacer objetiva la evaluación de este tipo de fenómenos cognitivos.

2.1. La conciencia humana

¿Cómo el cerebro humano genera procesos conscientes?, ha sido uno de los interrogantes más fundamentales, retadores y enigmáticos para la humanidad durante las últimas cinco décadas [24]. Entender este fascinante fenómeno, ha originado múltiples teorías respecto a su posible origen y fundamentos [25, 26, 27, 28]. Actualmente parece existir consenso respecto de que la conciencia es una propiedad emergente derivada de un sistema altamente complejo como el cerebro humano [29, 25, 28]. Esta emergencia ocurre como una nueva e impredecible propiedad producto a la organización intrínseca del cerebro humano [28], en particular, la conciencia es el resultado del flujo de información a través de múltiples regiones espacialmente segregadas y el cual, no puede ser reducida como causa de una región en particular [24]. Como concepto general, este flujo de actividad e información es comunicado por neurotransmisores como el glutamato al contacto con receptores de la membrana celular y soportado por el intercambio de iones de sodio/potasio a lo largo de la extensión de la membrana de las neuronas, es decir, la conciencia es una representación de alto nivel o un esquema de organizacional de este flujo particular de información [30].

2.2. Desórdenes de la conciencia

Desde una perspectiva clínica, el concepto de conciencia es simplificado a una definición basada en la dualidad de las características más ponderantes de la conciencia (*wakefulness* y *awareness*). *Wakefulness* o el nivel de conciencia está relacionado con la capacidad de estar alerta (clínicamente determinado por ejemplo, por la apertura ocular), y *awareness* o el contenido de conciencia el cual está relacionado con la subjetividad de las experiencias en primera persona (clínicamente determinado por ejemplo, por el seguimiento de comando

o el comportamiento motor no reflejo como el seguimiento de objetos con los ojos o la respuesta al dolor localizado) [31, 32]. Cambios en el nivel de conciencia pueden verse reflejados en hiperactividad o hipoactividad funcional, mientras tanto, cambios en el contenido de la conciencia pueden reflejarse en alteraciones de la autoconciencia, la expresión corporal, el lenguaje y/o en las emociones [33, 34].

En este contexto cualquier alteración de alguna de las dos propiedades de la conciencia será por ende considerado un DoC [35]. En ese sentido, inclusive pequeñas alteraciones de *wakefulness* o *awareness* podrían ser consideradas DoCs como en el delirium (cambio agudo en el nivel y el contenido de la conciencia), depresión (cambio sutil en el nivel de conciencia), demencia (cambio progresivo en el nivel y el contenido de la conciencia) [35]. Sin embargo, para efectos prácticos el concepto de DoC en este trabajo estará limitado a alteraciones severas o en el nivel de la conciencia o en su contenido [29]. Ejemplos de estas condiciones podrían ser estados de coma, síndromes de enclaustramiento (LIS por sus siglas en inglés - *locked-in syndrome*), síndromes de vigilia sin respuesta (UWS por sus siglas en inglés - *unresponsive wakefulness syndrome*), estados de mínima conciencia (MCS por sus siglas en inglés - *minimally conscious state*) o estados de muerte cerebral [29].

El estado de coma es una condición relacionada con la pérdida total de la conciencia (nivel y contenido), normalmente causada por una lesión cerebral grave después de eventos traumáticos o no traumáticos [29]. Algunos de estos pacientes en estado de coma, pueden evolucionar a una muerte cerebral. Otros, por el contrario, pueden “despertar” mostrando ciclos de vigilia-sueño, recuperando parcialmente el componente de vigilia, pero aún con ausencia persistente de signos conductuales de conciencia, evolucionando hacia una condición conocida como el síndrome de vigilia sin respuesta [36]. Algunos otros pacientes pueden progresar a un estado de mínima conciencia [36]. En esta condición los pacientes se caracterizan por conductas no reflectivas y con propósito, pero sin la posibilidad de establecer una comunicación funcional (limitado control de sus funciones vigiles y fluctuación del contenido de su conciencia) [37]. La figura **2-1** muestra una representación gráfica simplificada de la relación entre los dos componentes de la conciencia y los DoC y otras condiciones relacionadas con la pérdida de la conciencia.

2.3. Evaluación clínica de los DoCs

Tradicionalmente, los DoCs son evaluados en el contexto clínico utilizando pruebas comportamentales [38]. Estas evaluaciones tienen como objetivo estimular algunos canales sensoriales del paciente esperando evidenciar signos remanentes de conciencia [39, 40]. Este tipo de evaluaciones son comúnmente realizadas utilizando escalas clínicas especiales para ello, como la *JFK Coma Recover Scale-Revise (CRS-R)* [8]. Esta escala comportamental es una herramienta reproducible y estandarizable que integra aspectos neuropsicológicos, eva-

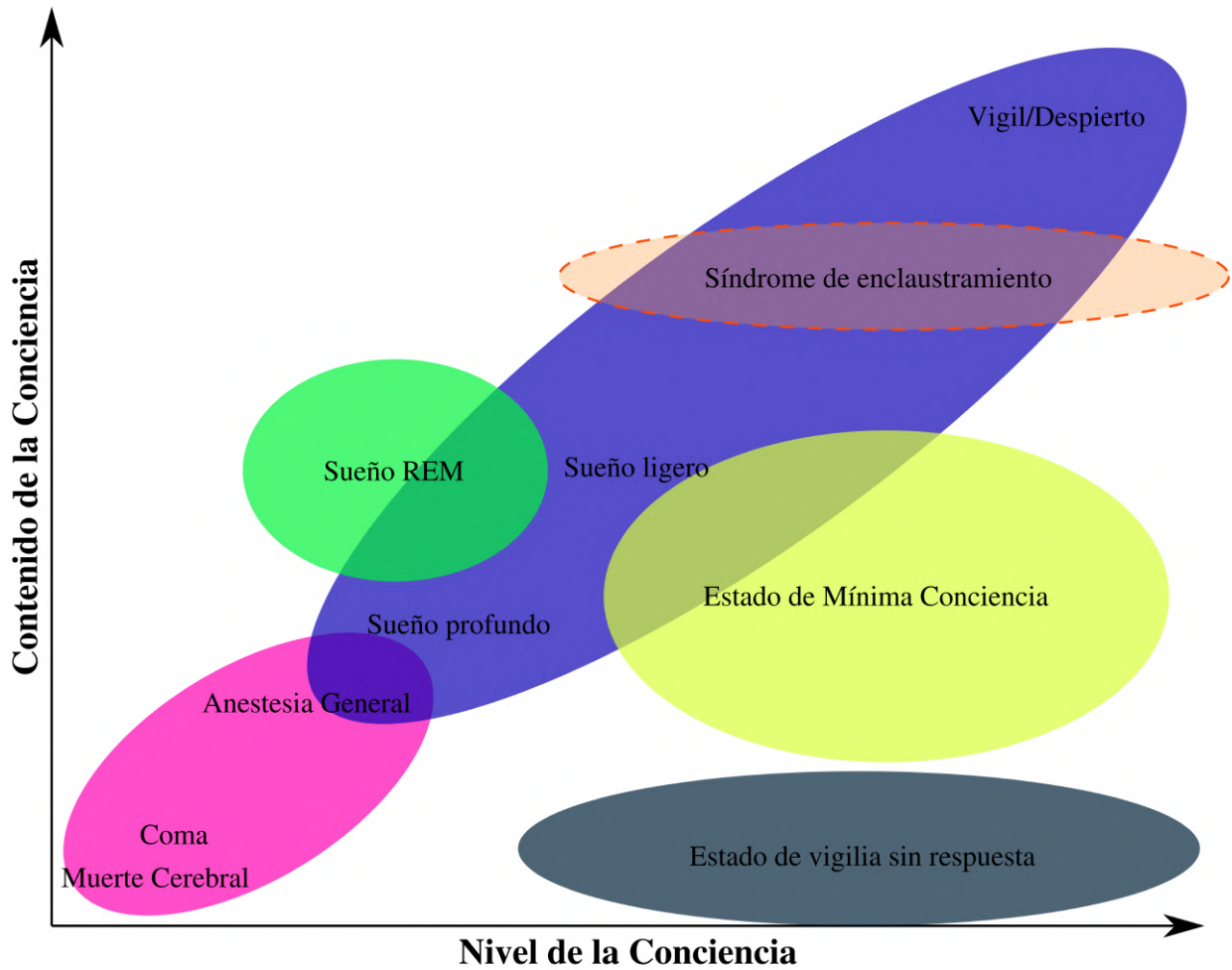


Figura 2-1.: En estados de conciencia normales (color azul), tanto el nivel como el contenido de la conciencia están positivamente correlacionados. En estado de alteración de la conciencia inducidos farmacológicamente o patológicamente (en color rosado), tanto el nivel como el contenido de la conciencia se encuentra casi totalmente ausentes. En estados de vigilia sin respuesta (color purpura) existe una disrupción del contenido de la conciencia. Finalmente, en MCS (color verde), también existe una disrupción del contenido de la conciencia, sin embargo, es menos severa que en los pacientes con UWS. Figura adaptada de [1].

esta en entornos clínicos complejos donde existan restricciones de tiempo [45]. No obstante a los recientes avances en la aplicación de pruebas comportamentales para la evaluación de la severidad del daño cerebral en paciente con DOC, múltiples retos continúan abiertos, en particular, la objetividad de la aplicación de las pruebas y la independización de la aplicación de los exámenes comportamentales a la voluntad del paciente [46].

2.4. Neuroimágenes para soportar la evaluación de pacientes con DOC

Las dos últimas décadas han sido el escenario para la exploración de múltiples aproximaciones en la construcción de novedosos instrumentos de evaluación de la dinámica y estructura cerebral en pacientes con DOC [47]. Particularmente, las neuroimágenes han emergido como un posible instrumento adecuado para esto [47]. Su alta resolución espacial, su versatilidad en el uso, la autosuficiencia en la aplicación de ciertos protocolos clínicos sin requerir de apoyo por parte del paciente y su fácil interpretación, han generado un gran interés en la masificación en su aplicación clínica para este tipo de pacientes.

2.4.1. Análisis de la estructura cerebral en pacientes con DOC

Dos enfoques fundamentales han sido utilizados para evaluar cambios en la estructura cerebral en pacientes con DOC:

Identificación de la localización de lesiones

La identificación topológica de lesiones las cuales potencialmente pueden producir alteraciones en el estado de la conciencia, es un hito en el entendimiento de la emergencia de la conciencia [46, 48]. Estudios sobre pacientes con traumatismo craneoencefálico han potenciado el entendimiento de esto [46]. Predominantemente este tipo de pacientes presentan lesiones corticales, pero solo entre un 40 % y un 60 % presentan pérdida de la conciencia [49]. Múltiples estudios han sugerido que el tamaño, la locación y la lateralidad de las lesiones corticales se encuentra estrechamente relacionadas con la pérdida de la conciencia [50], sin embargo, esta evidencia no es concluyente y pacientes con lesiones pequeñas focalizadas en la corteza también han mostrado casos de inconsciencia asociada [50]. Finalmente, múltiples estudios han identificado regiones subcorticales en la porción rostral del tronco encefálico, particularmente cerca al área tegmental, las cuales están asociadas a estados de coma en pacientes con infartos y hemorragias cerebrales [51, 52].

Análisis volumétrico y morfométrico

Cuantificar el volumen y la forma de vóxeles contiguos sobre regiones marcadas a priori o no, ha sido ampliamente utilizada como la aproximación base en múltiples estudios para caracterizar la estructura cerebral en pacientes con DOC [53, 54]. Evidencia reciente indica que pacientes con DOC producto de eventos traumáticos como no traumáticos pueden estar asociados con una lesión cerebral estructural generalizada. Particularmente un alto grado de atrofia estructural se ha evidenciado cuantificando la morfometría de múltiples regiones de interés [53]. Cuando se comparan pacientes con eventos traumáticos y no traumáticos, el tronco encefálico, mesencéfalo, tálamo, hipotálamo, prosencéfalo basal, cerebelo y cuerpo calloso posterior parecen mostrar un nivel de afectación estructural mayor en los pacientes traumáticos [53].

2.4.2. Análisis de la función cerebral en pacientes con DOC

La dualidad anatomía/función cerebral ha mostrado profundas relaciones, pero igualmente divergencias [55]. La función cerebral se ha relacionado directamente con metabolismo neuronal y diversos instrumentos han sido utilizados para cuantificarlo, entre ellos, electroencefalografía, magnetoencefalografía, tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética funcional [56]. Entre este amplio espectro de posibilidades de medición, la resonancia magnética funcional ha resaltado por proveer un balance adecuado entre la resolución espacial y la temporal [57, 58]. Diversos hallazgos han sido reportados utilizando esta técnica en diversos contextos, sin embargo, la naturaleza neuronal de la medición y su consistente interpretación continúan siendo abiertas a discusión [58].

Redes en estado de descanso en pacientes con DOC

En los últimos 15 años, un protocolo novedoso para la medición no invasiva de la dinámica del cerebro llamado estado de reposo (*resting state - RS*), ha suscitado especial interés por parte de la comunidad en neurociencias [59]. Este protocolo tiene como objetivo registrar las fluctuaciones espontáneas en la actividad cerebral durante el estado de reposo, es decir, sin ningún estímulo [59, 60]. La resonancia magnética funcional constituye un enfoque bien establecido para estudiar estas dinámicas cerebrales en estado de reposo [61]. La principal hipótesis subyacente de este enfoque es que estos patrones de fluctuaciones están asociados a procesos de origen neuronal [62]. Bajo esta suposición, es posible que las condiciones cerebrales de trastornos neurológicos puedan cambiar estas dinámicas cerebrales [63, 16]. El estudio de estos patrones en estado de reposo divergentes ha dado como resultado un nuevo conjunto de biomarcadores para caracterizar alteraciones cerebrales, como la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, el trastorno del espectro autista, la esquizofrenia, entre otros [64, 65, 66, 67, 59].

La investigación sobre la actividad cerebral en condiciones de reposo sugiere que un cerebro

sano está organizado en regiones cerebrales a gran escala con relevancia sensorial/cognitiva/perceptiva llamadas redes de estado de reposo (resting state network - RSN) [68, 69, 70]. Al menos diez de estas redes de estado de reposo se han identificado consistentemente en sujetos neurológicamente sanos: red de modo por defecto (*default mode network - DMN*), red sensorial/motora, red de control ejecutivo izquierdo y derecho, red de saliencia, red auditiva, red cerebelar y tres redes visuales (medial, lateral y occipital) [71]. La identificación automática de estas RSN se ha aproximado mediante el uso de múltiples enfoques. Uno de los enfoques más comunes para esto se basa en el análisis de componentes independientes (*independent component analysis - ICA*) [72, 73], que asume que las series de tiempo en cada vóxel son una mezcla de un conjunto de fuentes hemodinámicas/fisiológicas estadísticamente independientes en el cerebro. Por tanto, ICA busca la actividad funcional de áreas cerebrales espacialmente segregadas pero correlacionadas mediante el uso de estadísticas de orden superior para reforzar la independencia espacial entre los componentes [74, 75]. Otros enfoques para analizar la señal del estado de reposo incluyen métodos basados en regiones semillas [76], análisis de componentes principales (*principal component analysis - PCA*) [77] y técnicas de agrupamiento [78]. Gran variedad de estudios han propuesto que alteraciones en algunas propiedades intrínsecas de las RSN pueden servir como potenciales biomarcadores para el estudio de una variedad de condiciones patológicas [79] incluyendo, Alzheimer [75, 80] y esquizofrenia [81]. En el caso de los estados alterados de la conciencia, la DMN, la red que principalmente evidencia actividad durante la vigilia y el reposo [82, 83], ha mostrado alteraciones en sus niveles de activación que correlacionan con la severidad de la pérdida de conciencia [84, 85]. Sin embargo, la asociación entre los cambios de RSN y las condiciones patológicas siguen siendo poco conocidas [63]

Redes de CF en pacientes con DOC

Un enfoque común para el análisis de las señales de resonancia magnética funcional en estado de reposo es mediante la CF. La CF se define como dependencias estadísticas entre eventos neurofisiológicos remotos [86], sin embargo, esta definición puede extenderse a cualquier tipo de medida de dependencia. Comúnmente, la CF se calcula en escalas espaciales específicas, por ejemplo, desde el nivel de *vóxels* hasta el nivel de grandes regiones espaciales del cerebro, por ejemplo, las RSNs [87]. Este último enfoque, donde se calcula la CF entre RSN, se conoce como redes de CF (*functional network connectivity - FNC*) [88]. Otras estrategias para calcular la CF incluyen el uso de conocimiento anatómico a priori para parcelar el cerebro [89]. En ambos casos, las regiones cerebrales espaciales seleccionadas representan nodos o vértices de un grafo, y el nivel de dependencia temporal entre ellos puede entenderse como un arco en una representación basada en grafos [89]. En este contexto, los grafos representan una estructura matemática crítica para el modelado de estas relaciones por pares de entidades y, en consecuencia, para la comprensión de la dinámica del cerebro en estado de reposo [90].

En pacientes con DoC, las redes de CF han sido recientemente utilizadas para determinar potenciales biomarcadores del nivel de conciencia. Rudas et.al. reportó una hiper CF entre las redes de control ejecutivo izquierdo y derecho en pacientes con estado de vigilia sin respuesta no evidenciable en pacientes en MCS [14]. Este hallazgo se reportó como un potencial biomarcador entre los pacientes con DoC [14]. Martínez et.al. mostró que las propiedades basadas en las RSNs localmente son más sensibles a la severidad de los estados alterados de conciencia comparados con las métricas globales [91]. Por otro lado, Vatansever et.al. [92] encontró la existencia de una arquitectura modular persistente basada en regiones *hubs* que a su vez hacen parte de un *rich-club* más amplio [93]. También se evidenció en dicho trabajo, una reducción en los niveles de CF al interior del *rich-club* durante la ejecución de tareas de juicio semántico, lo que indicó la importancia de esta característica topológica de orden superior para la cognición consciente [92].

2.5. Análisis multivariado de la dinámica cerebral

Las interacciones cerebrales se estudian típicamente para regiones con una escala espacial similar [94]. Sin embargo, el cerebro humano es una estructura compleja que puede estar compuesta por regiones espaciales que emergerán en múltiples escalas espaciales [95]. Por ejemplo, la actividad cerebral puede resultar de la interacción de regiones a gran escala, como lóbulos o grandes sistemas funcionales (por ejemplo, sistema visual, red de modo por defecto, entre otros) y regiones de pequeña escala como, el área de Broca, el hipotálamo o tálamo. Estas interacciones a través de diferentes escalas espaciales en el cerebro siguen siendo poco estudiadas [95]. También es importante señalar que el análisis univariado clásico guiado por la teoría de grafos representa las relaciones cerebrales mediante el uso de relaciones por pares [23]. Sin embargo, el cerebro puede exhibir relaciones de orden superior, es decir, relaciones que no pueden ser capturadas por estas asociaciones binarias [23]. Por lo tanto, el análisis clásico basado en grafos puede simplificar demasiado las complejas relaciones funcionales que pueden aparecer como resultado de interacciones de más de dos regiones [96]. En el contexto de la comprensión de la dinámica que subyace a la emergencia de la conciencia, superar dicha limitante metodológica puede mejorar potencialmente nuestro conocimiento sobre las condiciones de los DOCs [97].

Las limitaciones mencionadas previamente se han abordado mediante el uso de dos estrategias, la generación de comunidades y los hipergrafos. Las comunidades son grupos de regiones cerebrales que probablemente comparten propiedades comunes o juegan roles similares dentro de la dinámica cerebral [96], y recientemente se han relacionado con fenómenos de segregación e integración en la dinámica cerebral [98]. La segregación se refiere a la organización de la actividad cerebral en grupos de regiones con comportamiento especializado, y la integración está relacionada con la existencia de altos niveles de proceso de comunicación que integran algunas de estas regiones [99]. Por otro lado, también se ha utilizado una

extensión del enfoque basado en grafos para estudiar los grupos que emergen de los datos de fMRI, en particular, se ha extendido la formulación de arcos descritas originalmente en la teoría de grafos, a hiperarcos, cuyas relaciones entre los nodos pueden asociar más de dos nodos [100, 23]. Estos hiperarcos son similares a las comunidades, porque son grupos de entidades cerebrales basadas en una medida de asociación particular [97]. Sin embargo, ambos conceptos difieren en la representación matemática subyacente. El concepto de comunidad se apoya en el modelo de grafo univariante tradicional, mientras que la estructura de hiperarcos se basa en un modelo de hipergrafo. Ambos enfoques representan una primera aproximación a la CF en escala multiespacial y análisis multivariante, es decir, un análisis que considera la relación entre múltiples entidades cerebrales [101].

Recientemente, se propuso un nuevo enfoque para el análisis multivariado de datos de resonancia magnética funcional en estado de reposo [101, 102]. Para ello, se utilizó una nueva medida de dependencia entre variables aleatorias llamada correlación de distancia [103]. La correlación de distancia tiene como objetivo cuantificar el nivel de interacción (dependencia lineal y no lineal) entre dos variables aleatorias en una dimensión arbitraria [103]. Estas variables aleatorias pueden ser cualquier tipo de agrupación de áreas cerebrales, es decir, a pequeña escala como grupos de vóxeles [101] o a gran escala como grupos de redes en estado de reposo [102]. En sujetos sanos, esta medida ha mostrado diferentes ventajas en comparación con la medida de dependencia tradicional, como la correlación de Pearson. En particular, esta medida mostró la capacidad de mejorar la estimación de la CF, aumentando la confiabilidad y similitud entre participantes [101]. Se ha demostrado que esta medida es robusta a la elección de la escala espacial, y también se han mostrado altos niveles de similitud entre la CF y estructural [101].

2.6. Análisis multivariado de la dinámica cerebral en pacientes con DOC

La CF multivariada se define como la asociación entre grupos de eventos neurofisiológicos que están separados espacialmente [102]. La CF multivariada puede entenderse como una extensión de la definición tradicional de CF a niveles de grupos de entidades cerebrales. Por lo tanto, también es posible generalizar las definiciones tradicionales de conectividad de red funcional a la conectividad de red funcional multivariante, donde, la representación del cerebro basada en la teoría de grafos se extiende a una representación basada en hipergrafos y las asociaciones entre sus hiperarcos. La figura **2-3** ilustra un ejemplo para cada caso:

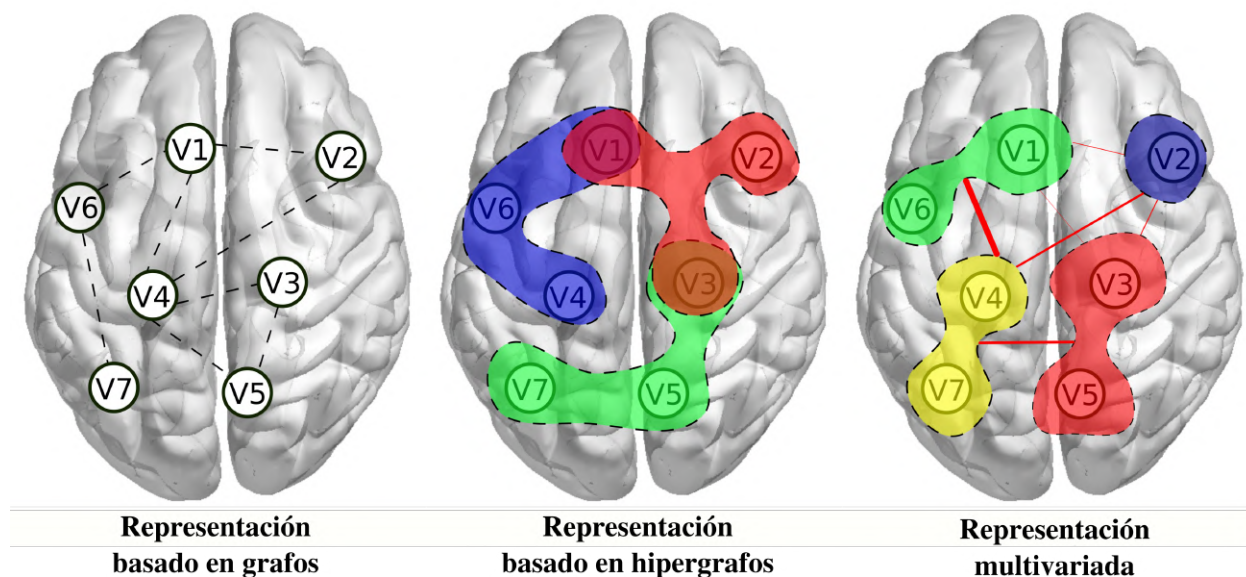


Figura 2-3.: Representaciones la dinámica cerebral. Comúnmente, el cerebro se parcela mediante un proceso de reducción dimensional o conocimiento anatómico *a priori*, y esta parcelación se usa como nodos o vértices en una representación basada en grafos y los arcos del grafo, se estima usando el nivel de asociación temporal entre ellos. A la izquierda, en la representación cerebral tradicional basada en la teoría de grafos, las asociaciones se cuantifican sólo por pares de nodos. Medio, en la representación basada en hipergrupos las relaciones se cuantifican entre grupos de nodos, pero no se estima la asociación entre estos grupos. A la derecha, una representación multivariada entre relaciones de orden superior.

Un trabajo reciente sugiere que la dinámica del cerebro en pacientes con DOC parece estar reconfigurada posiblemente debido a procesos de neuroplasticidad, específicamente, dos pares de regiones control ejecutivo izquierdo - control ejecutivo derecho y red visual medial - red de saliencia. Particularmente, estos pares de regiones surgieron como dos grupos integrados en sujetos con DOC con hiperconectividad sostenida en el tiempo [14], en comparación con sujetos sanos, donde estos pares de regiones están segregados naturalmente en regiones funcionales especializadas [104]. Por otro lado, también se ha evidenciado segregación de redes de comunicación funcional en estos pacientes [97]. En particular, se observó una reducción en el número de posibles hipergrupos que caracterizan las redes en estado de reposo en pacientes con DOC en comparación con sujetos sanos [97]. Esta evidencia conjunta sugiere que existen variaciones en la dinámica del cerebro que pueden estar relacionadas con interacciones de orden superior, posiblemente como resultado de asociaciones multivariadas. Este conocimiento *a priori* no se ha utilizado en trabajos anteriores para caracterizar y discriminar la condición de DOC después de una lesión cerebral grave [102].

3. Estructura temporal de la señal BOLD en pacientes con DoCs

3.1. Introducción

La CF es una medida del nivel de asociación entre la dinámica temporal de pares de regiones cerebrales. La estimación de CF a menudo asume una sincronización instantánea entre estas dinámicas [105, 106], es decir, dos regiones están conectadas funcionalmente si existe una dependencia estadística de latencia cero entre ellas. Uno de los principales hallazgos resultantes de los análisis de CF fue el descubrimiento de las redes en estado de reposo, que son un conjunto de patrones cerebrales espaciales consistentes y reproducibles en grupos de sujetos neurológicamente sanos [104]. Las RSNs comparten dinámicas temporales y emergen de la actividad cerebral espontánea de sujetos sanos durante el estado de reposo [104]. Estos patrones de actividad neurológica comúnmente son observados en adquisiciones de resonancia magnética funcional. No obstante, la CF también se puede estimar mediante el uso de modalidades alternativas de imagen cerebral, como la electroencefalografía o la magnetoencefalografía [107, 108]. Estas modalidades proporcionan altas resoluciones temporales en comparación a la fMRI, sin embargo, tienen una resolución espacial restringida debido a las limitaciones impuestas por el proceso de reconstrucción inversa de fuentes [109]. Por tanto, la fMRI se ha convertido en una herramienta adecuada para calcular la CF cerebral con un balance apropiado entre la resolución espacial y temporal [110]. Es importante anotar que esta aproximación también ha sido explorada como una alternativa para la identificación de potenciales biomarcadores en pacientes con trastornos de la conciencia [91].

Las RSNs son la estructura espacial de la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD por sus siglas en inglés) [104] y son particularmente relevantes para el estudio de la dinámica cerebral en pacientes con DOCs. Cambios en las propiedades funcionales intra-inter de algunas de estas RSNs se han relacionado con alteraciones en los niveles de conciencia [13, 111, 112]. Además, las condiciones de DOCs se vinculan con déficits en la organización espacial de RSNs a nivel global, que parecen resultar en la incapacidad de establecer conexiones funcionales a larga distancia [113]. Otra evidencia relacionada con la dinámica de la CF en estado de reposo sugiere que los cambios en los niveles de conciencia se relacionan con un patrón temporal particular de coherencia de fase baja [114]. Así, estos trabajos sugieren que la dinámica temporal del cerebro humano puede jugar un papel fun-

damental en el surgimiento de la conciencia [114, 113, 115]. A pesar de estos avances en la comprensión de los mecanismos de la conciencia, los desarrollos recientes en la comprensión de la estructura temporal de la actividad cerebral espontánea sugieren que los análisis de CF en estado de reposo soportados por el supuesto de una sincronización instantánea sólo pueden proporcionar una visión limitada del funcionamiento de cerebro humano [116, 117]. Por lo tanto, esta visión de cero latencias en el tiempo probablemente sea insuficiente para comprender un fenómeno complejo como la pérdida de conciencia [117].

La evidencia reciente muestra que la actividad cerebral intrínseca también tiene una estructura temporal [118, 119]. Cabe destacar que la CF, teniendo en cuenta diferentes niveles de latencia o retardos de tiempo entre la dinámica de pares de regiones del cerebro humano, mostró patrones de conectividad altamente reproducibles y consistentes en sujetos neurológicamente sanos [119, 120, 121]. En particular, existen dos tipos de procesos de latencias independientes observados [119, 118]: latencias temporales cortas, que se relacionan principalmente con la cinética del acoplamiento neurovascular y están presentes en escalas desde microsegundos a milisegundos, y latencias temporales largas, las cuales posiblemente están vinculadas a procesos neuronales que emergen en escalas de tiempo de milisegundos a segundos [119]. Las regiones del cerebro que exhiben estos retrasos en el tiempo pueden clasificarse en dos categorías: *sources* o *sinks* de latencia temporal [122, 119]. Cuando se estudian dos series de tiempo (A y B) utilizando este marco de trabajo, se supone que una serie de tiempo A es fijada en el tiempo y B se desplaza T unidades en el tiempo con respecto a la primera. Entonces, el valor de T que maximiza la correlación entre ambas series de tiempo corresponde al valor efectivo de desfase temporal entre ellas. Si este valor de T es menor que cero (≤ 0), eso significa que B está retrasado en el tiempo con respecto a A ; por tanto, B existe en el instante $t + T$ y se considera que es una región de tipo *source*, y A existe en el instante t y es una región de tipo *sink*. Estos *sources* y *sinks* pueden jugar el papel de orígenes y destinos del flujo de comunicación cerebral, respectivamente, es decir, si la región del cerebro se retrasa con respecto a un *sink*, entonces, esta región probablemente esté transmitiendo información al *sink* [123, 124]. Dado que las regiones *sources* están retrasadas en el tiempo con respecto a la mayoría de las otras regiones del cerebro, estas se han relacionado con la propagación de la actividad cerebral intrínseca [125, 126, 119, 127]. Por el contrario, las regiones de tipo *sinks* probablemente son receptores de esa actividad cerebral; entonces, su función está relacionada con la integración de la información o la inducción de cambios en el flujo que ocurren principalmente a través de mecanismos de modulación [115, 117].

La caracterización de la estructura de latencia temporal en estado de reposo puede representar una herramienta complementaria para estudiar los patrones de comunicación cerebral [117]. Este enfoque puede ser relevante para el estudio de los estados alterados de conciencia, para los cuales la transmisión, el procesamiento de la información, así como la complejidad de la comunicación parecen estar interrumpidas, como lo sugiere la evidencia

obtenida a través de estimulación magnética transcraneal [128], así como en estudios de resonancia magnética funcional basada en estímulos de auditivos [129]. Al utilizar el enfoque de latencia temporal, diferentes regiones del cerebro tipo *sources* o *sinks* relacionadas con funciones de orden superior, como la percepción, la memoria de trabajo y el procesamiento de estímulos necesarios para el surgimiento de la conciencia, podrían investigarse desde una perspectiva novedosa mediante el análisis de su comportamiento de latencia en el tiempo [130, 131]. De manera similar, la comprensión de las latencias temporales en los procesos de comunicación involucrados en la respuesta a estímulos [132, 133], una función fuertemente alterada en pacientes con UWS, también puede beneficiarse de este enfoque.

La estructura de latencia temporal de la señal BOLD en estado de reposo y su asociación con diferentes sistemas funcionales se investigó previamente en sujetos controles (SC) [119]. Sin embargo, los posibles cambios en estos procesos de retrasos durante un estado alterado de conciencia han sido poco estudiados [119]. Por tanto, este capítulo explora el rol de los procesos de latencia temporal en la señal BOLD y su relación con los mecanismos de la conciencia en pacientes con DoCs. Aquí se hipotetizó que dada una alteración en funciones de orden superior y alteraciones en los flujos de comunicación, la estructura de latencia temporal de la señal BOLD en estado de reposo puede verse también alterada en pacientes con DoCs. Para investigar este supuesto, se exploraron los retrasos temporales de CF en la materia gris tanto en sujetos controles como en pacientes con estados alterados de la conciencia.

3.2. Materiales y Métodos

La figura **3-1** describe la aproximación metodológica abordada en este capítulo. Inicialmente fue definido un conjunto de regiones de interés y sus respectivas series de tiempo fueron extraídas. Posteriormente, se calculó la matriz de latencias entre las series de tiempo para todos los pares de regiones de interés. Seguidamente, la matriz de latencia fue reducida a un vector unidimensional para estimar la proyección de las latencias centradas en cada región de interés. Estas proyecciones de latencia expresan los niveles localizados sobre la corteza cerebral. Finalmente, estas fueron utilizadas como variable de interés para estimar las diferencias significativas al interior y entre los grupos poblacionales. Las implementaciones descritas en este apartado metodológico se encuentran publicas y disponibles en la url <https://github.com/jrudascas/brainlab>.

3.2.1. Participantes

Datos para 75 sujetos fueron colectados e incluidos en este estudio desde el Hospital Universitario de la Universidad de Liège, Bélgica. 27 de estos fueron sujetos controles (SC) y 48 fueron pacientes con DoCs. Entre el grupo de pacientes, 24 se encontraban en estado de

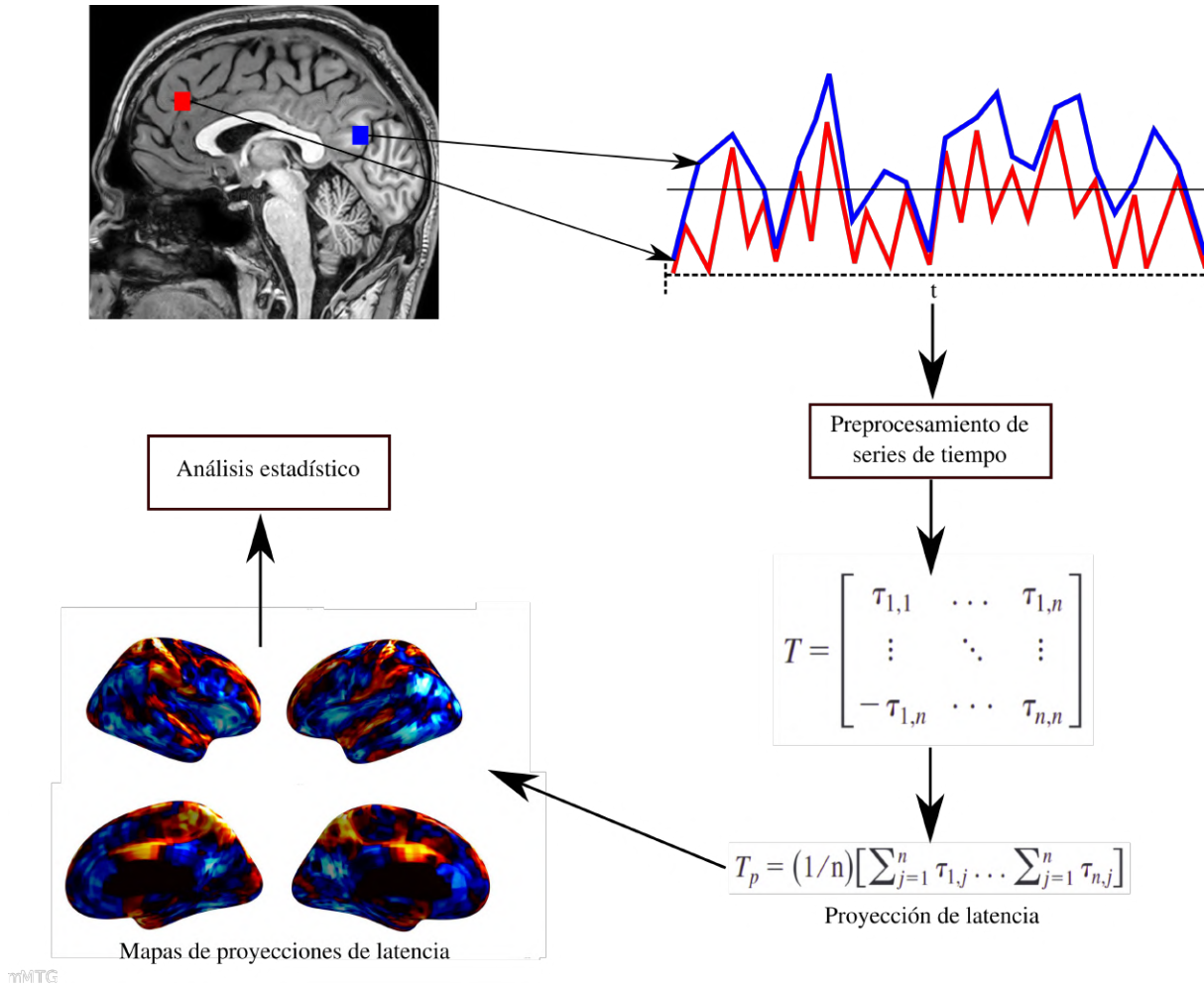


Figura 3-1.: Diagrama esquemático de la metodología propuesta. Inicialmente se definió un conjunto de regiones de interés y se extrajeron sus respectivas series de tiempo. Posteriormente, se calculó la matriz de latencias entre cada posible pareja de regiones cerebrales. Seguido, la matriz de latencia fue reducida a un vector unidimensional para estimar sus proyecciones centradas en cada región de interés. Estas proveen los niveles de latencia referenciados sobre la corteza cerebral. Finalmente, este nuevo descriptor fue utilizado como una variable para calcular diferencias significativas al interior y entre los grupos poblacionales.

MCS y 24 en estado de UWS. 30 eran hombres y 18 mujeres; la edad promedio fue de 47 años y las edades se distribuyeron entre 14 y 87 años. 26 pacientes presentaban etiologías no traumáticas incluyendo: 11 en anoxia, 9 de accidentes cerebro vascular, 5 se derivaron en esta condición después de cirugías y 1 por desórdenes metabólicos. Adicionalmente, 20 pacientes presentaron traumas craneoencefálicos y 2 tuvieron eventos mixtos, para más detalles ver la sección de materiales suplementarios A. Todos los pacientes fueron clínicamente examinados y diagnosticados con base en la aplicación repetida de la *Coma Recovery Scale-Revised* tal como fue recomendado por [134]. Un consentimiento informado escrito fue obtenido para todos los pacientes o por sus apoderados legales en caso de sujetos con imposibilidad de comunicación funcional. Los SC fueron instruidos para cerrar sus ojos, relajarse sin caer en el sueño y evitar ejecutar cualquier pensamiento estructurado como por ejemplo contar, cantar, entre otros. Las mismas instrucciones fueron impartidas a los pacientes, sin embargo, debido a sus deficiencias físicas y cognitivas no fue posible controlar adecuadamente esta variable durante sesiones prolongadas de escaneo cerebral en los grupos de pacientes.

3.2.2. Adquisición y preprocesamiento de neuroimágenes

Para cada sujeto, se adquirieron imágenes funcionales y estructurales utilizando un escáner de 3T fabricado por “Siemens Medical Solution”. En particular, se obtuvo una imagen estructural T1 para referencia anatómica y trescientos volúmenes de resonancia magnética funcional multicorte $T2^*$ (32 cortes; tamaño del vóxel: $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}$; tamaño de la matriz $64 \times 64 \times 32$; tiempo de repetición = 2000 ms ; tiempo de eco = 30 ms ; ángulo de giro = 78° ; campo de visión = $192 \times 192 \text{ mm}$). Se descartaron los tres volúmenes iniciales para evitar efectos de saturación de T1. Las imágenes funcionales fueron procesadas utilizando SPM12 ¹. El preprocesamiento incluyó: realineación manual, realineación automática, co-registro de datos funcionales respecto a la imagen anatómica T1, segmentación de regiones de interés, normalización al espacio MNI y suavizado espacial con un kernel gaussiano de 8 mm . Se utilizó el análisis de *framewise displacements (FD)* como se sugirió [135] para evaluar la calidad de la adquisición de los datos en función del movimiento de la cabeza. Además, la corrección del movimiento de la cabeza incluyó detección de movimientos largos y rápidos, exclusión de volúmenes atípicos como sugiere ArtRepair para SPM ² [13, 136]. Los volúmenes de resonancia magnética funcional con una desviación media del movimiento de la cabeza por encima de un umbral se excluyeron de los análisis posteriores. En este caso, el umbral utilizado fue 1,5% con respecto a los movimientos medios globales, como sugiere [136]. Se eliminaron artefactos espurios provenientes de la señal de regiones sin interés para el estudio, en particular, materia blanca (WM) y líquido cefalorraquídeo (LCR). Por último, se incluyó la serie de tiempo BOLD promedia de todo el cerebro como una variable de regresión adicional, tal como se sugiere en [137].

¹<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>

²<http://cibsr.stanford.edu/tools/ArtRepair/ArtRepair.htm>

3.2.3. Estimación de las proyecciones de latencia temporal

La CF típicamente implica el cálculo de la correlación de Pearson o la covarianza cruzada entre series de tiempo de la señal BOLD [138, 139, 140]. En este trabajo se propone el uso de una generalización de la función de covarianza cruzada la cual considera latencias entre las series de tiempo [119]. Esta latencia en el tiempo puede ser formulada de la siguiente forma:

$$C_{t_i, t_j}(\tau) = \frac{1}{T} \int t_i(t + \tau) t_j dt,$$

donde t_i y t_j son una pareja de series de tiempo filtradas (filtro pasa-bandas Butterworth con una frecuencia de cortes 0,05 Hz y 0,1 Hz [13]) para dos regiones de interés (regions of interest - ROI, por sus siglas en inglés) i y j , τ es el nivel de latencia entre estas dos series de tiempo (en unidades de tiempo), y T es el tamaño del intervalo de integración, en este caso, la longitud de las series de tiempo.

Sea τ_{t_i, t_j} el valor de τ el cual maximiza $C_{t_i, t_j}(\tau)$. Para el análisis propuesto τ estuvo definido en el intervalo $(-3 \text{ sec}, 3 \text{ sec})$. Este fue previamente utilizado en la caracterización de las latencias temporales de actividad neuronal [119, 124]. Seguidamente, dado el n -ésimo ROI y sus respectivas series de tiempo $\{t_1, t_2, \dots, t_n\}$, una matriz de latencias $n \times n$ en el tiempo (time delay matrix - TDM, por sus siglas en inglés) fue definida:

$$TDM = \begin{bmatrix} \tau_{t_1, t_1} & \tau_{t_1, t_2} & \dots & \tau_{t_1, t_n} \\ \tau_{t_2, t_1} & \tau_{t_2, t_2} & \dots & \tau_{t_2, t_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \tau_{t_n, t_1} & \tau_{t_n, t_2} & \dots & \tau_{t_n, t_n} \end{bmatrix}$$

Esta matriz (TDM) resume todas las posibles latencias temporales entre parejas de regiones cerebrales. Es importante anotar que $\tau_{t_i, t_j} = -\tau_{t_j, t_i}$, así, TDM debe ser antisimétrica y todos sus elementos en la diagonal son necesariamente ceros, dado que cualquier serie de tiempo tiene cero latencias consigo misma. Nikolic et al. introdujo la noción de matrices TDM para representar las latencias en el tiempo entre las partes de un sistema [141]. Recientemente, Mitra et al. exploró esta representación de latencias para la señal BOLD [119]. Una TDM puede ser transformada en un vector unidimensional (1) llamado proyección de la latencia en el tiempo (TD_p) [141], como sigue:

$$TD_p = \frac{1}{n} \left[\sum_{j=1}^n \tau_{t_1, t_j}, \dots, \sum_{j=1}^n \tau_{t_n, t_j} \right]$$

Dado que TD_p es una matriz significativamente transitiva, es decir, siempre que un elemento se relaciona con otro y este último con un tercero, entonces el primero se relaciona con el tercero, TD_p debe contener, por tanto, relaciones dominantes y consistentes basadas en latencias temporales [119]. TD_p representa el promedio de latencia para cada ROI comparado contra cualquier otra ROI en un sujeto particular. Para reducir la complejidad

computacional del cálculo de TD_p , los ROIs se definieron como un conjunto no superpuesto de porciones cúbicas de materia gris con 216 mm^3 (27 vóxeles con un tamaño de vóxel de $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}$) [119]. El nivel de similitud entre series de tiempo dentro de cada ROI es alto para cada grupo (el coeficiente de correlación de Pearson promedio fue cercano a 0,8), ver el material suplementario en [142]. Por tanto, es razonable asumir que la metodología para la reducción espacial no afecta la estimación de la estructura de latencia en el tiempo. Además, TDM fue solo estimada en los ROIs con al menos el 50% de los vóxeles dentro de la materia gris. Finalmente, los TD_p pueden ser visualizados como una representación en 3D en los llamados mapas de latencia temporal [119]. En estos mapas, los valores negativos corresponden a regiones cerebrales tipo *source* y los valores positivos corresponden a regiones tipo *sink* de actividad cerebral. El promedio de estos mapas fue caracterizado en los SC utilizando una aproximación similar a la propuesta por [119], adicionalmente, el análisis fue extendido para caracterizar las mismas propiedades de latencia temporal en pacientes con DoCs. Esta aproximación es apropiada para resumir patrones temporales de latencia tanto en SC como en condiciones patológicas tal como lo sugirió [119, 143].

3.2.4. Análisis de segundo nivel de las proyecciones de las latencias en el tiempo

Un análisis de segundo nivel para TD_p individuales fue propuesto para comparar los SC contra los pacientes con DoCs a nivel de ROIs. Esta comparación fue realizada utilizando un t-test no pareado y las diferencias fueron visualizadas como un *z-map* umbralizado. Dado que es posible que existan dependencias entre ROIs, los resultados fueron ajustados para múltiples comparaciones utilizando una tasa de falso positivos (*false discovery rate* - (*FDR*), *por sus siglas en inglés*) y controlado para un tamaño de agrupaciones > 10 ROIs.

3.2.5. Estimando las diferencias entre mapas de latencia temporal

Las regiones obtenidas desde el análisis de segundo nivel, ver 3.2.4, las cuales mostraron poder de discriminación entre alguno de los tres grupos de sujetos objeto de estudio, fueron adicionalmente estudiadas con el fin de determinar su poder de discriminación entre estados alterados de la conciencia. Para revisar la independencia a nivel de grupo en la ausencia de normalidad en los datos de series de tiempo de resonancia magnética funcional, un test de U de Mann-Whitney fue utilizado como sugirió [144, 145]. Esta prueba no paramétrica fue aplicada ($p < 0,05/n$) entre los valores z promedios en cada patrón de latencia temporal. Estas pruebas fueron corregidas para múltiples comparaciones utilizando la aproximación de Bonferroni ($n = 10$ regiones relevantes a comparar).

3.2.6. Estimando el efecto de integración/modulación basada en regiones semillas

El efecto integración/modulación de una región discriminatoria sobre otra fue estudiado con base en una aproximación de región semilla de la latencia temporal. En particular, esta propiedad fue calculada sobre cuarenta y ocho regiones corticales. El atlas *Harvard-Oxford Cortical Atlas* provisto por *Harvard Center for Morphometric Analysis*³ fue utilizado para determinar estas regiones corticales. Las etiquetas para describir la corteza del cíngulo fueron tomadas de la descripción realizada por Vogt et al. y Palomero-Gallagher et al. [146, 147]. Así, la cuantificación del efecto de integración/modulación corresponde al promedio de la latencia en el tiempo dentro de la región con mayor poder de discriminación (semilla) con respecto a las demás regiones corticales. Los valores de latencia que mostraron diferencias a nivel de grupo fueron nuevamente determinados utilizando una prueba de U de Mann-Whitney. La corrección de Bonferroni también fue aplicada para múltiples comparaciones ($p < 0,05/n$ donde $n = 48$ regiones corticales).

3.3. Resultados

Los resultados de este capítulo se organizaron en tres secciones: primeramente, un análisis de segundo nivel comparando la TD_p a través de los grupos objeto de estudio, segundo, se determinaron los cambios en la estructura de latencia temporal relacionados con los niveles de conciencia y su poder de discriminación entre grupos. Finalmente, se cuantificó la influencia integradora/moduladora de la latencia temporal de la porción media del cíngulo (una región que resultó altamente relacionada con las alteraciones de los niveles de conciencia) sobre el resto de las regiones corticales.

3.3.1. Mapas de proyección de latencias temporales en estado de reposo en pacientes con DoCs

La figura **3-2** muestra los mapas de latencia temporal promedio para los SC (arriba), pacientes con MCS (medio) y pacientes en UWS (abajo). La longitud de los retrasos se encontró en el rango de $\pm 0,2$ s para los SC y los pacientes con UWS, sin embargo, para los pacientes con MCS este valor fue de $\pm 0,1$ s (ver barra de valores en la figura **3-2**). El mapa promedio de TD_p para el grupo de SC y los pacientes con UWS fue estadísticamente independiente. En particular, grandes diferencias emergieron entre regiones tipo *source* (color cyan) y regiones tipo *sink* (color amarillo), pero esta diferenciación no se evidenció en sujetos en MCS. Más específicamente, para el grupo de SC el giro paracentral (*paracentral gyrus* - (*PcG*), la división dorsal del precuneus (*dorsal división, precuneus cortex* - (*dpCUN*)), la corteza insular

³<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Atlases>

derecha e izquierda (*left-right insular cortex - (l-rIC)*), el giro temporal superior (*superior temporal gyrus - (sTG)*), y la porción media de la corteza cingulada (*mCC*) emergieron como regiones tipo *sink* de latencia temporal bilateralmente, y la división ventral del precuneus (*precuneus cortex, ventral division - (vpCUN)*), el giro frontal inferior (*inferior frontal gyrus (iFG)*), la corteza cingulada anterior (*anterior cingulate cortex - (aCC)*), la corteza cingulada posterior (*posterior cingulate cortex - (pCC)*), el giro temporal medio (*medial middle temporal gyrus (mMTG)*), y el giro angular derecho e izquierdo (*left-right angular gyrus (l-rAG)*) resultaron como regiones tipo *source* de latencia temporal. Sin embargo, el giro frontal superior anterior (*anterior superior frontal gyrus - (aSFG)*) y el iFG permanecieron con rol de tipo *sink* de latencia temporal en el mismo grupo poblacional. Finalmente, en los pacientes en MCS no se evidenció ninguna región con comportamiento tipo *source* o *sink* de forma consistente.

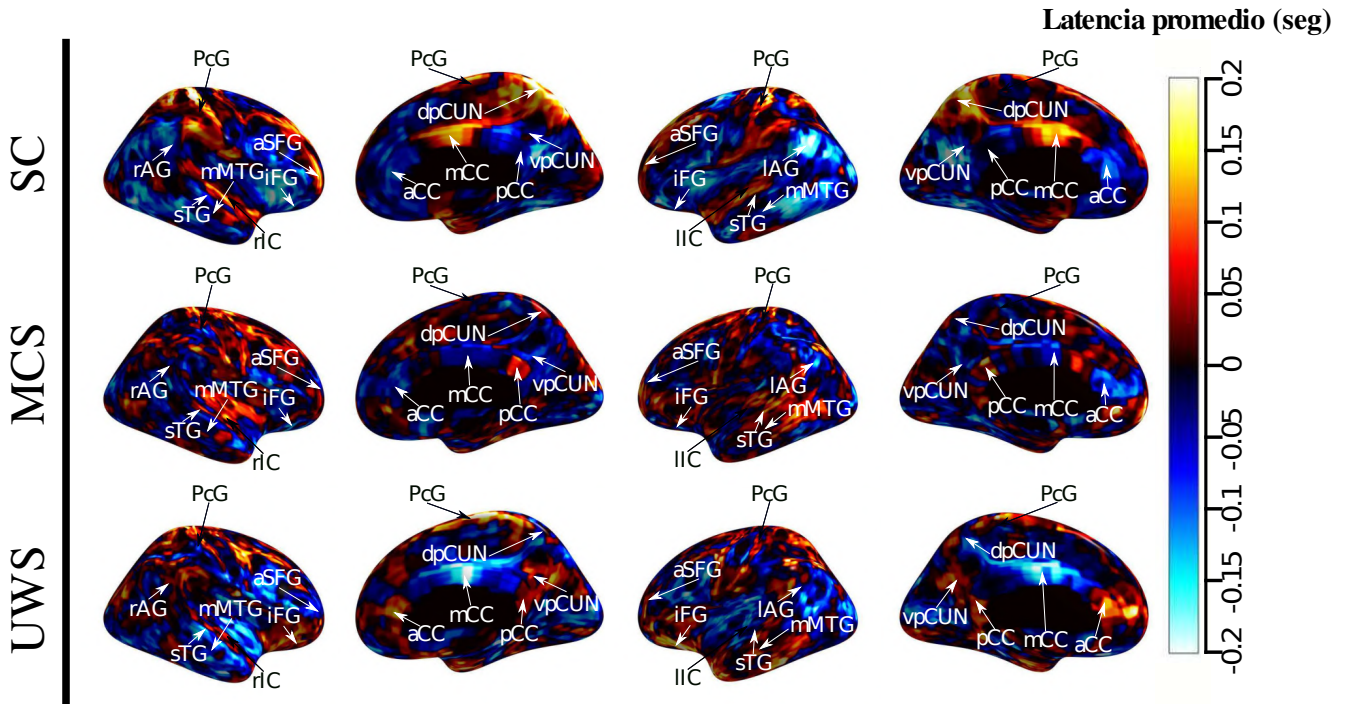


Figura 3-2.: Mapa TD_p promedio para los diferentes grupos explorados. Se muestra el mapa TD_p promedio para los SC (arriba), pacientes en MCS (centro) y pacientes en estado de UWS (abajo), respectivamente. Los colores en las regiones de este gráfico corresponden al nivel de latencia temporal medida en segundos. Regiones en tonalidades rojas-amarillas se refieren a regiones con comportamiento *sink* de latencia temporal y las regiones en tonalidades azules-cyan se refieren a regiones con comportamiento *source* de latencia temporal. Las latencias identificadas se encontraron en el rango de $\pm 0,2$ s para los SC y los pacientes con UWS, mientras que para los pacientes con MCS se encontraron en el rango de $\pm 0,1$ s.

3.3.2. Diferencias a nivel de grupo en los mapas de latencia

La figura 3-3 muestra un análisis de segundo nivel de los mapas promedio TD_p . Este análisis tiene como objetivo identificar posibles diferencias en los mapas de latencia temporal a través de sujetos con diferentes niveles de conciencia. Como se observa en la anterior figura, cuando se comparan los SC contra los pacientes con MCS, el mCC y el dpCUN cambiaron bilateralmente desde regiones de latencia temporal tipo *sink* a *source*. Además, pCC, IAG y el giro frontal superior posterior (*posterior superior frontal gyrus - (pSFG)*) intercambiaron sus roles desde *source* a *sink*. Un proceso de intercambio similar de roles surgió cuando comparamos los SC y los pacientes con UWS. Específicamente, el mCC, dpCUN y la por-

ción anterior del giro frontal superior (*anterior superior frontal gyrus - (aSFG)*) mostraron cambios de rol desde *sink* hasta *source*, por el contrario, pSFG, IAG, mMTG, iFG, and pCC mostraron cambios de rol desde *source* a *sink*. Además, una reducción en el tamaño y número de regiones cerebrales con poder de diferenciación entre los mapas de latencia temporal, resultó cuando fueron comparados los pacientes con MCS contra los pacientes con UWS. Remarcablemente, rIC mostró un cambio de comportamiento desde *sink* de latencia temporal a *source* y por el contrario iFG y PcG cambiaron hacia *sink*.

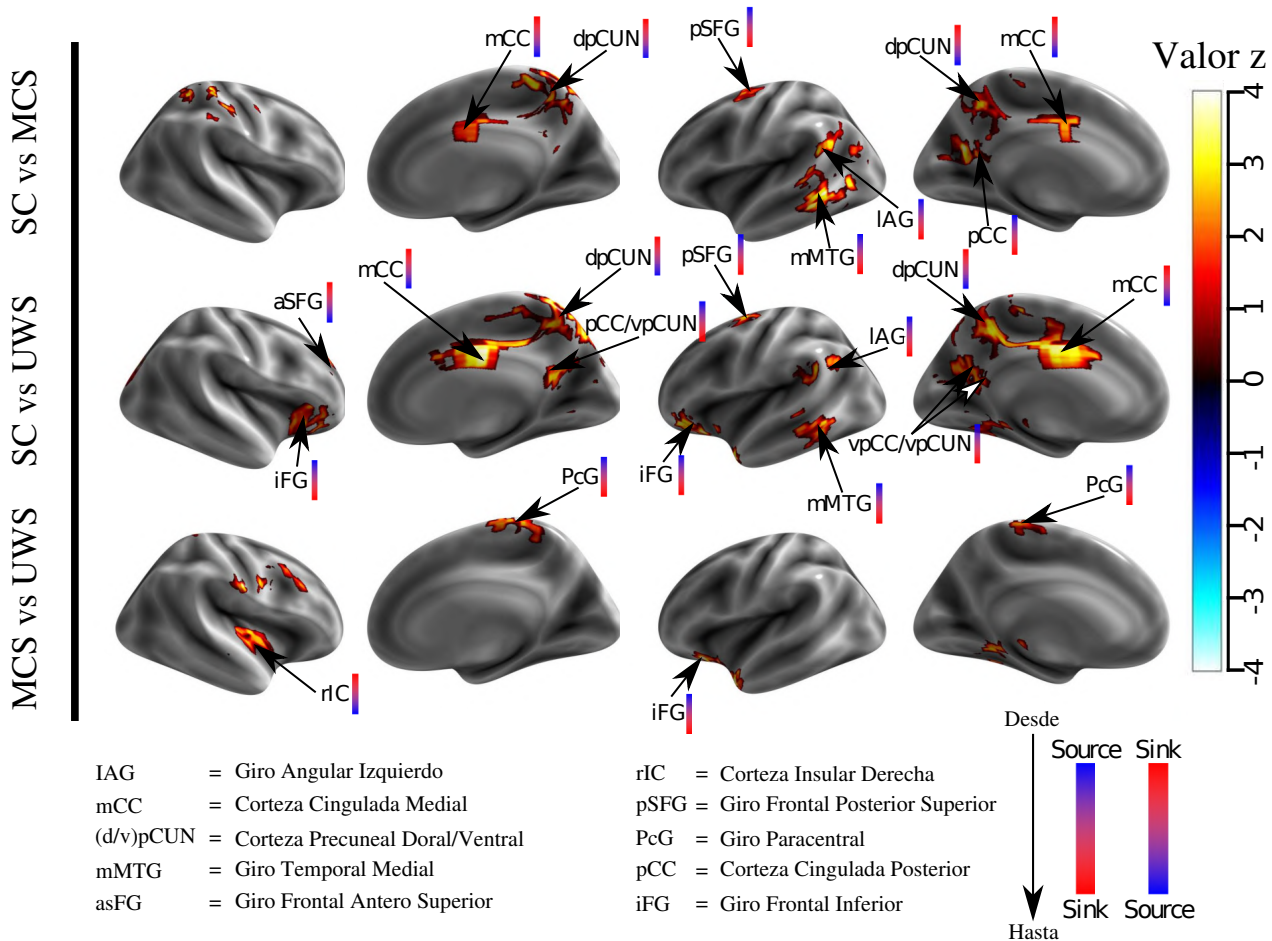


Figura 3-3.: Diferencias entre los mapas de TD_p para los grupos de SC, MCS y UWS utilizando un z -map. Tres comparaciones se muestran: SC contra MCS, SC contra UWS, y MCS contra UWS. Los valores para cada ROI representan el nivel de diferenciación entre dos grupos (FDR < 0,05 y controlando el tamaño de las agrupaciones según > 10 ROIs). La barra de colores cerca de cada abreviación de región cerebral indica la dirección del cambio. Particularmente, barras con cambios desde azul a rojo indican cambios en la dirección desde *source* a *sink*, por el contrario, cambios desde rojos a azul indican que la dirección del cambio es desde *sink* a *source*.

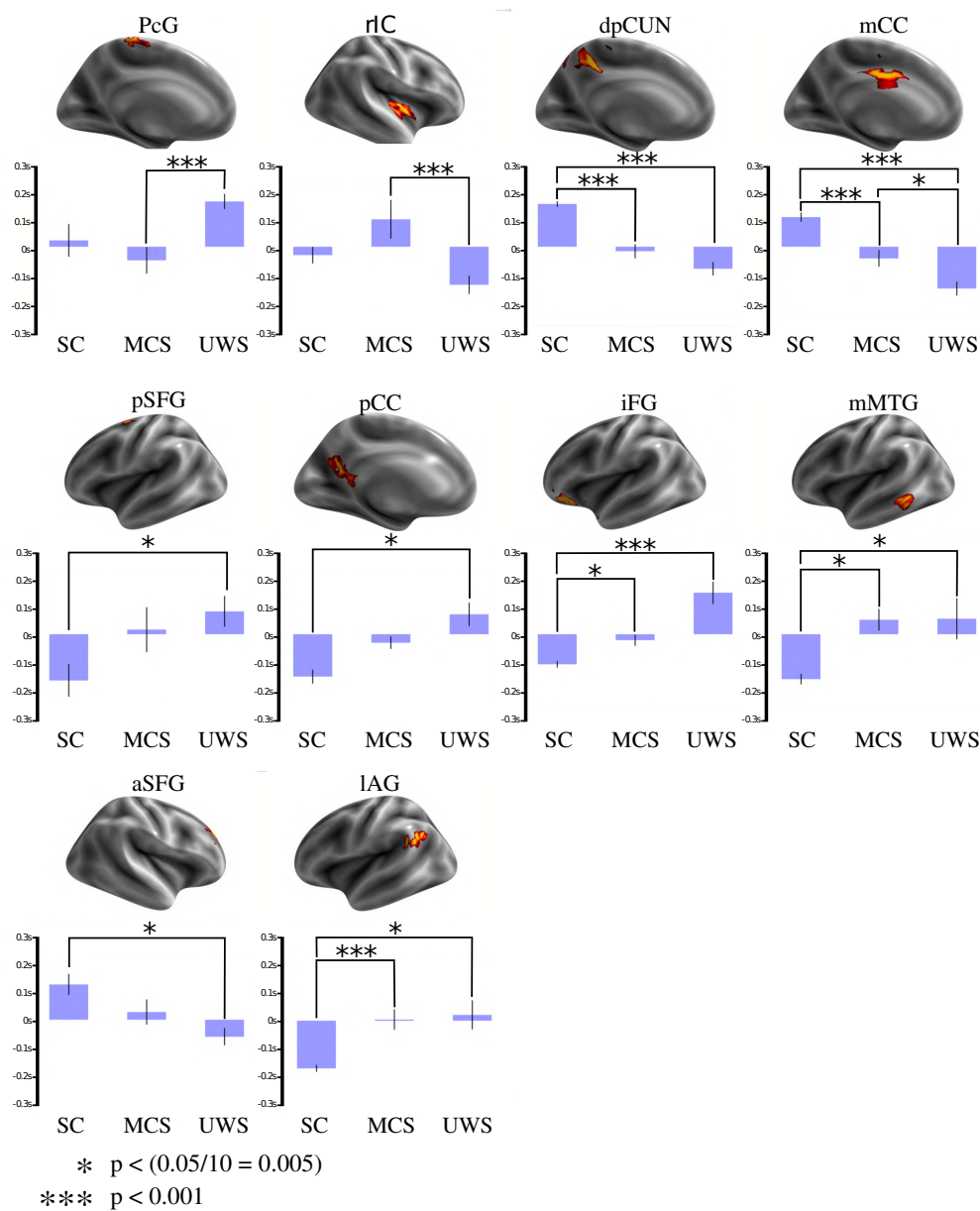


Figura 3-4.: Valores promedio del mapa TP_p para diez regiones cerebrales relevantes y su relación con el nivel de conciencia. La parte de arriba de cada figura muestra las regiones cerebrales las cuales mostraron poder de discriminación entre los grupos objeto de estudio. La porción inferior de las figuras muestra un diagrama de barras con los valores medios dentro del mapa TD_p para su respectiva región cerebral. TD_p mostró diferencias significativas ($p < 0,05$ corregida para diez posibles comparaciones) en los SC comparado contra los pacientes con DoCs en las regiones dpCUN, mCC, iFG, mMTG y IAG. Interesantemente, mCC mostró poder de diferenciación entre todos los grupos evaluados.

Un análisis complementario para evaluar el poder de discriminación entre todos los diferentes estados de conciencia fue evaluado. Este análisis se enfocó en las diez regiones cerebrales que mostraron algún poder de discriminación entre alguno de los grupos estudiados, ver la figura **3-3**). La figura **3-4** muestra la relación entre los valores de latencia promedios dentro de cada región y los diferentes niveles de conciencia. iFG, mMTG, IAG, dpCUN, y mCC mostraron poder de discriminación significativo ($p < 0,01$) entre los SC y ambos grupos de pacientes (MCS y UWS). mCC mostró poder de diferenciación entre los tres grupos estudiados. En particular, valores positivos de latencia dentro de mCC parecen estar relacionados con estados preservados de la conciencia ($p < 0,001$), y valores negativos de latencia dentro de mCC con estados alterados de la conciencia. Interesantemente, estos valores negativos de latencia temporal decrecen proporcionalmente con la severidad en la pérdida de la conciencia.

3.3.3. Integración de la actividad de latencia dentro del mCC

Los valores de latencia dentro del mCC fueron altamente discriminatorios para diferentes niveles de la conciencia. Particularmente, mCC emergió como un *sink* en el grupo de SC (media: 0,1002 s, varianza: 0,0137 s) y su influencia decrece en pacientes con MCS (media: -0,037 s, varianza 0,0041 s), hasta desvanecerse en paciente con UWS (media: -0,138 s, varianza: 0,0072 s). Esta tendencia (ver figura **3-4**, gráfica para el mCC) fue estadísticamente significativa para las comparaciones entre SC contra MCS, SC contra UWS y MCS contra UWS.

Para estudiar estas diferencias, las dependencias entre mCC y 48 regiones corticales fueron evaluadas [148]. Para esta evaluación se estimó una aproximación basada en región semilla para el caso de latencias temporales. La figura **3-5** muestra las regiones con diferencias estadísticamente significativas, cuando el mCC fue establecido como una región semilla de latencia temporal. Específicamente, el mCC aparece con un *sink* de latencia para la mayoría de las regiones corticales exploradas en los SC. Esta propiedad se desvanece en estados alterados de conciencia (ver la predominancia de valores positivas en SC en la figura **3-5** comparado con la dominancia de valores negativos para los estados alterados de la conciencia). Además, las asociaciones entre mCC y el polo frontal (*frontal pole - (fP)*), el giro frontal medio y superior, el giro temporal inferior y medio, el lóbulo parietal superior (*superior parietal lobule - (sPL)*), la corteza fusiforme temporal anterior (*anterior temporal fusiform cortex - (atFC)*) y la corteza opercular parietal (*parietal operculum cortex - (pOC)*) fueron estadísticamente diferentes entre SC y pacientes con UWS ($p < 0,001$). Finalmente, el nivel de latencia entre mCC y pOC fue estadísticamente diferente en SC comparados con pacientes con MCS ($p < 0,001$).

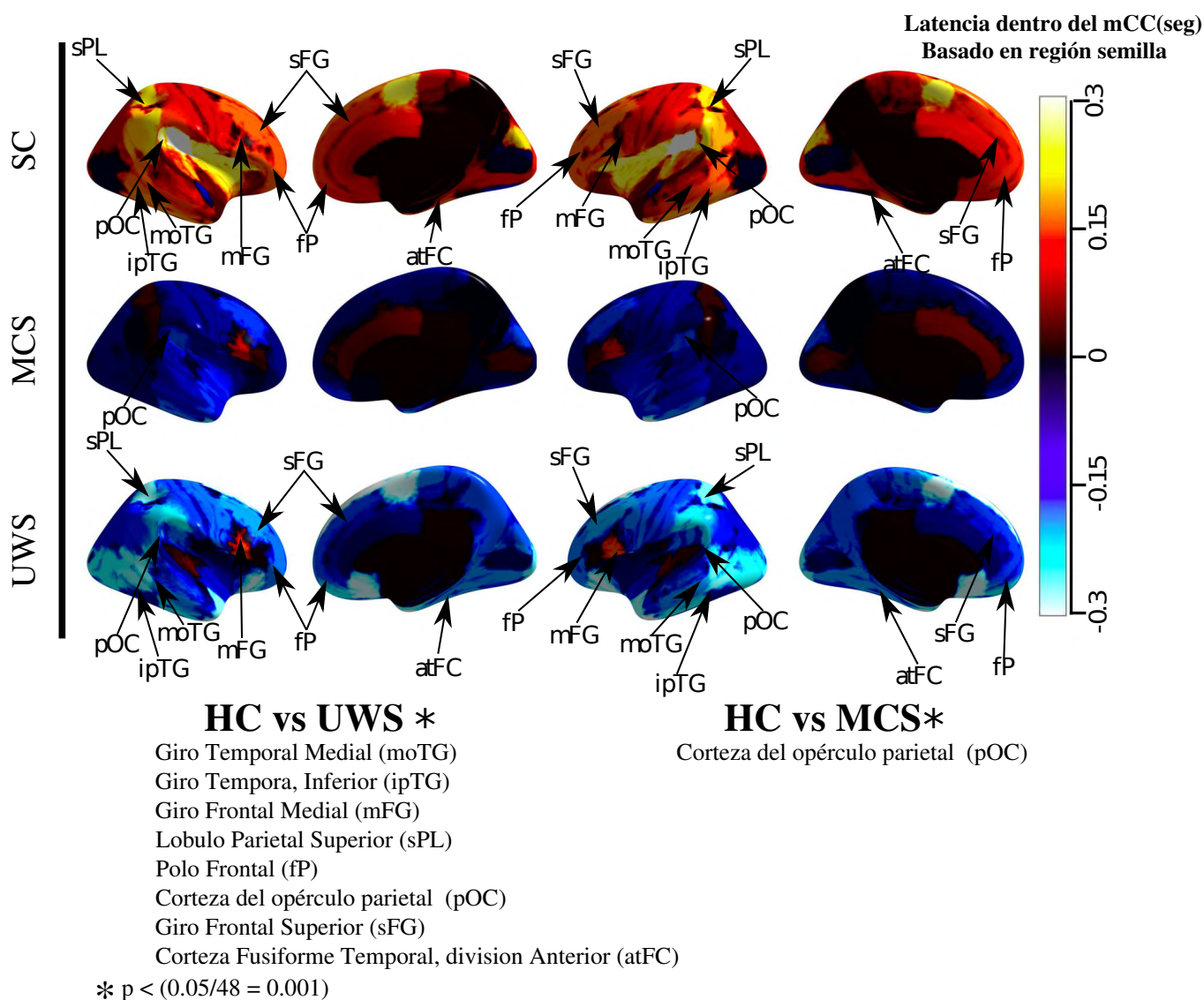


Figura 3-5.: Rol integrador de la latencia temporal en el mCC. Cada fila ilustra el mapa de latencia temporal medio entre el mCC como región semilla y la corteza cerebral para los grupos de SC, MCS y UWS, respectivamente. La barra de colores representa el nivel de latencia temporal. Colores desde azul a cian corresponden a regiones cerebrales tipo *source* y las regiones con colores desde rojo a amarillo corresponden a regiones tipo *sink*. En sujetos controles, el mCC parece ser una *sink* de latencia temporal para la mayoría de las regiones corticales. Esto contrasta con el escenario en pacientes con MCS y UWS, donde el mCC pierde este comportamiento. Ocho relaciones mostraron diferencias estadísticamente significativas entre SC y pacientes con UWS y solo una relación mostró una diferencia entre SC y pacientes con MCS ($p < 0,05$ corregido para 48 posibles comparaciones).

3.4. Discusiones

3.4.1. Resumen de hallazgos

En este capítulo fueron utilizados los mapas de proyecciones de latencia temporal para caracterizar la estructura temporal de la señal BOLD en estado de descanso en pacientes con DoCs. Nikolić et al. [141] introdujo la noción de estas proyecciones de latencia temporal para el estudio de la estructura temporal de la señal BOLD. Posteriormente, Mitra et al. [119] demostró la existencia de una estructura de latencia temporal reproducible en la señal BOLD en estado de descanso en sujetos controles. En este capítulo de tesis se estudiaron los cambios de esta estructura temporal relacionados con la severidad de la pérdida de la conciencia en pacientes con DoCs. Los resultados mostraron diferencias entre regiones con comportamiento tipo *source* y *sink* en la estructura temporal de la señal BOLD en estado de descanso en SC y en pacientes con UWS, pero no se evidenciaron estas diferenciaciones en sujetos con MCS, ver figura 3-2. Interesantemente, diferentes regiones cerebrales perdieron su rol como *source* o *sink* de la latencia temporal en pacientes con DoCs, ver figura 3-3. Además, varias regiones de la corteza cerebral mostraron una tendencia lineal entre los valores de latencia temporal y el nivel de conciencia. Notablemente, los niveles de latencia temporal al interior de mCC mostraron poder de diferenciación entre los tres grupos explorados, ver figura 3-4. mCC también evidenció un comportamiento integrador/modulador de la comunicación funcional, es decir, su rol primario está temporalmente adelantado en el tiempo respecto de gran parte de la corteza cerebral humana, en contraste, en pacientes con DoCs este rol de integrador/modulador parece desaparecer, ver figure 3-5.

3.4.2. Neurofisiología de los mapas de latencia temporal en pacientes con DoCs

En las últimas dos décadas, los cambios en la señal BOLD han sido relacionados con variaciones del flujo sanguíneo [149]. En particular, los cambios en la concentración local de desoxihemoglobina y, en consecuencia, el efecto paramagnético producido por ella, dan como resultado variaciones de la señal BOLD [149]. A nivel de microescala, estos cambios se relacionan con modificaciones en los potenciales de campo a nivel celular [150], metabolismo celular [151], glucólisis aeróbica [152], entre otros mecanismos. Estos cambios también se relacionan con variaciones de la actividad neuronal subyacente o modificaciones de la respuesta hemodinámica vascular [153, 150]. Los mecanismos subyacentes a los cambios de propagación de actividad cortical intrínseca aún son poco comprendidos [152]. Los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) han demostrado que la actividad metabólica en algunas áreas corticales como la corteza cingulada, invierten su magnitud durante los ciclos de vigilia-sueño. Especialmente, la activación metabólica durante el sueño REM (*rapid eye movement - REM*) supera los niveles de otros estados en el aCC y se reduce en el

pCC [154, 155]. Además, varios estudios en pacientes con UWS muestran una disminución generalizada del metabolismo cerebral que abarca principalmente aCC, pCC/pCUN y cortezas asociativas laterales [156, 157, 158].

Recientemente, Mitra et al. informó la existencia de una estructura de latencias temporales en la señal BOLD en estado de reposo con una posible base de origen neuronal [119, 123]. Estos hallazgos son críticos para la interpretación de los resultados de este capítulo, dado que sugieren una posible relación entre la comunicación funcional dentro del cerebro humano y la estructura de latencias temporales en el estado de reposo [119, 123, 115]. Mitra et al. encontraron que la dirección de la actividad cortical en ratones es concordante a través de imágenes de calcio/hemoglobina y electrofisiología, y también sugirieron, que la inversión de la dirección predominante del flujo de actividad cortical depende del estado mental y estas se reflejan cambiando la ponderación relativa y las relaciones de las señales en distintas capas corticales [115]. Por otro lado, el daño microvascular a nivel celular y la reconfiguración del flujo sanguíneo después de una lesión cerebral, también pueden ser factores determinantes de los cambios de latencia observados en la comunicación funcional en pacientes con daño cerebral [120]. Todo esto sugiere que nuestros resultados se pueden interpretar desde estas dos perspectivas: neuronal y vascular.

Desde una perspectiva neurofisiológica, planteamos la hipótesis de que los cambios en la organización espacial de los mapas de proyecciones de latencia temporal observados en la figura **3-2**, pueden estar vinculados con una reconfiguración funcional de la actividad en reposo en estados alterados de la conciencia. Trabajos previos mostraron que muchas propiedades funcionales cambian en estos grupos de pacientes [159, 160, 161, 13], en particular, la CF dentro de algunas RSNs [159, 160], la CF entre RSNs [161] y otras propiedades intrínsecas de las RSNs [13]. Estos cambios espaciales en la estructura de la señal BOLD parecen depender directamente de la estructura temporal. Por ejemplo, recientemente, se evidenció que la organización espacial de la señal BOLD en estado de reposo, en particular, la organización RSNs, es una consecuencia de una estructura temporal subyacente en esta misma señal [124]. Este hecho sugiere que la estructura de latencia puede servir como una forma complementaria para explorar cambios funcionales en este grupo de pacientes.

Desde una perspectiva vascular, recientemente se reportó que pacientes después de un accidente cerebrovascular mostraron una interrupción bilateral entre hemisferios en la estructura de latencia temporal [120]. Este hallazgo sugiere que la estructura de latencia temporal puede modularse focalmente por cambios en el tiempo de tránsito arterial debido a un desvío del flujo sanguíneo [120]. La población estudiada en este capítulo presentó etiologías diversas, incluyendo eventos anóxicos, accidente cerebrovascular, hemorragia, convulsiones y lesiones cerebrales traumática, ver Material complementario A y B. En principio, estas etiologías también pueden producir cambios en el acoplamiento neurovascular. Sin embargo, nuestros

resultados muestran que el rango de latencia ($\pm 0,2$ s) es similar, en escala temporal, al reportado para los sujetos controles [119]. Es importante señalar que este rango temporal es más pequeño que el rango de latencia informado en pacientes después de un accidente cerebrovascular (> 1 s) [120]. Estas diferencias pueden estar relacionadas con la diversidad de etiologías en nuestro estudio. Sin embargo, estos rangos también sugieren que, en este contexto, una explicación neuronal es más adecuada para la interpretación de la latencia temporal, debido a la escala corta en el rango de valores de latencia observados, ver figura **3-2**. A pesar de eso, quedan abiertas varias preguntas acerca de cómo el fenómeno neuronal y hemodinámico en la estructura de latencia temporal se relaciona con la conciencia, en particular, ¿cuál es la causa crítica de la emergencia de una estructura de latencia en un paciente con DoC?

3.4.3. El rol de la latencia temporal en pacientes con DoCs

La CF tradicional tiene una suposición implícita de que la correlación entre las regiones del cerebro se produce con latencia cero [162]. Esta suposición tiene dos limitaciones: primero, no hay consideración sobre el tiempo requerido para el procesamiento de la información en cada región cerebral, y segundo, este enfoque no proporciona información sobre cómo diversas regiones del cerebro se comunican entre ellas [117]. El método aquí utilizado tiene como objetivo superar estas limitaciones [117]. En particular, dado un par de regiones del cerebro, la primera región se retrasará temporalmente con respecto a la segunda si hay un desfase temporal entre ellas. Entonces, la primera región será de tipo *source* y la segunda de tipo *sink* en un proceso de comunicación [117]. Según esta interpretación, los cambios en la latencia temporal (desde *source* a *sink* y desde *sink* a *source*) pueden relacionarse con variaciones en la direccionalidad de la CF [124]. Esta direccionalidad se ha cuantificado previamente utilizando aproximaciones causales, como la causalidad de Granger [163] y también utilizando un modelado causal dinámico [164]. Sin embargo, estos enfoques pueden ser inapropiados en grandes escalas espaciotemporales, como en la propagación temporal en todo el cerebro [124]. Por lo tanto, la estructura de latencia temporal constituirá un enfoque complementario para explorar el flujo de información cerebral y la modulación de la actividad cerebral de frecuencia más alta [115].

Nuestros resultados sugieren que mCC y dpCUN cambiaron de rol desde *sink* a *source* y pSFG, mMTG, pCC, vpCUN y IAG cambiaron desde regiones tipo *source* a *sink* al comparar sujetos controles contra pacientes con DoCs. Estas alteraciones pueden estar asociadas con una variación de la direccionalidad en la CF, cambios de la actividad metabólica cerebral, o cambios dependientes del estado en la estructura temporal de los procesos neurofisiológicos intrínsecos de la corteza humana durante la inconsciencia [117, 115]. Es importante destacar que mCC es una región premotora multisensorial que integra información de otras áreas corticales asociativas [165]. En el modelo de Vogt, la corteza cingulada humana se subdivide en al menos tres subregiones, siendo las principales aCC, mCC y pCC [147], las cuales se

han validado en estudios de CF y estructural [166, 167]. La red de saliencia (SN) y la red de modo por defecto (DMN) no suelen involucrar al mCC, pero esta región está flanqueada en ambos lados por la actividad de la aCC y pCC. mCC recibe de manera diferencial conexiones aferentes de la corteza parietal que se integran con información frontal, insular, temporal y desde otras locaciones del cíngulo para regular las funciones cognitivas y sensoriomotoras [168, 165]. Esta región incluye las neuronas cinguladas más abundantes (neuronas gigantopiramidales de Braak [169]) que se proyectan hacia el núcleo facial y la médula espinal. Las neuronas gigantopiramidales parecen modular la respuesta motora frente tareas cognitivamente demandantes que involucran a las extremidades superiores, como en tareas de sujeción con precisión [168, 170], movimientos con pasos finos [171] y la orientación vestibular del cuerpo en el espacio y otros estímulos sensoriales [172]. En relación con estas funciones sensitivomotoras de la corteza cingulada, la actividad generada por los estímulos nociceptivos se localiza principalmente en mCC y esta propiedad se reporta alterada en pacientes con DoCs [173]. En particular, el vínculo entre el procesamiento del dolor y el movimiento se ven gravemente afectados en pacientes con UWS [174].

Los estudios de resonancia magnética funcional en estado de reposo y basados en estímulos de pacientes con DoCs sugieren marcadas anomalías en su conectividad cortical que afectan a múltiples redes extrínsecas e intrínsecas como la red sensorial y la DMN [159]. aCC es una subregión estructural-funcional heterogénea del SN asociada con muchas funciones cognitivas y afectivas importantes [175]. SN integra estímulos sensoriales externos con los estados mentales internos, también tiene un papel de coordinación en el cambio entre la red ejecutiva central y la DMN en respuesta a estímulos relevantes [176]. Por otro lado, pCC es una región cerebral primaria de la DMN. La DMN está relacionada con múltiples funciones cerebrales de alto nivel, como los procesos mentales relacionados con uno mismo, el estado emocional, la conciencia y otros [177]. Además, DMN es un centro de transmisión de información neuronal, es decir, la DMN es el principal centro de emanación de actividad cerebral propagada intrínsecamente [125, 126, 127]. Comúnmente, pCC reduce su CF interna durante tareas complejas y exhibe un aumento del acoplamiento funcional con regiones relacionadas con la misma tarea, en particular, regiones de control ejecutivo como la corteza prefrontal dorsolateral [178]. Diferentes estudios sugieren este patrón particular de aumento de CF vinculado a pCC, en particular, para tareas semánticas [178], tareas de memoria de trabajo [179], creatividad [180] y la planeación de actividades futuras [181]. Este aumento de la comunicación desde/hacia pCC también se vincula con una contribución en aspectos fundamentales de la recuperación de la memoria y la cognición [178]. Además, la CF entre pCC y otras regiones del cerebro puede soportar el procesamiento de la información, incluso si su nivel de activación interna está disminuyendo durante la ejecución de una tarea [178]. Por lo tanto, esta evidencia sugiere que la pCC tiene un papel primario durante la comunicación y el procesamiento de información en sujetos neurológicamente sanos. También podemos interpretar los mismos hallazgos (ver figura 3-4 y figura 3-5) bajo una perspectiva causal,

como sugiere [124, 117]. Por tanto, las regiones de tipo *sink*, que en esencia tienen dinámicas temporalmente adelantadas en el tiempo con respecto a otras regiones del cerebro, son posiblemente el destino de la actividad cerebral. Este enfoque también está de acuerdo con la evidencia reportada por Crone et al. [182]. En este trabajo, las regiones cerebrales clave de la DMN se consideraron como nodos en un análisis de modelado causal dinámico espectral para evaluar la naturaleza del flujo de comunicación en relación con pacientes con DoCs. Sus resultados mostraron que la pCC es el eje central en un proceso causal dentro de la DMN en sujetos controles, pero este patrón se interrumpe en pacientes con DoCs. Por lo tanto, aCC y pCC constituyen un foco primario de fuentes de latencia temporal durante el estado de reposo en sujetos controles, y posiblemente sirven como regiones moduladoras/propagadoras de la actividad cerebral. Adicionalmente, mCC parece integrar información de estas dos fuentes de actividad funcional, posiblemente sirviendo como una región de tipo *sink* de la actividad de todo el cerebro en sujetos controles, tal como también lo evidenciaron Mitra et al. [119] y este papel se pierde en un estado alterado de conciencia, como se ve en la figura 3-5.

3.4.4. Consideraciones metodológicas

En este capítulo identificamos tres limitaciones metodológicas. Primero, diferentes etiologías de pacientes con lesión cerebral (evento traumático, evento anóxico, accidente cerebrovascular, hemorragia y otros) se encuentran presentes en la población objeto de estudio; por tanto, algunos pacientes pueden reflejar latencias temporales en su dinámica de CF relacionados con el redireccionamiento del flujo sanguíneo, como sugiere [120]. Esto es particularmente relevante en etiologías como los accidentes cerebrovasculares y hemorragias. En segundo lugar, los datos de fMRI utilizados en esta aproximación tienen una resolución temporal de 2000 *ms*, lo que implica una limitación desde la adquisición para capturar valores más pequeños en la escala temporal para el enfoque de latencias temporales. Para superar ese hecho, utilizamos las estrategias propuestas por [119]. Así, esta estrategia basada en la interpolación de series de tiempo para incrementar la resolución temporal puede introducir una limitación metodológica a este estudio. En tercer lugar, durante la estimación de los mapas de latencia temporal se cambió la resolución espacial de los datos a regiones de interés con $6mm^3$, esto con el fin de reducir la carga computacional, pero perdiendo resolución espacial. Aunque [119] utilizó este mismo enfoque anteriormente en un contexto similar, este paso puede sesgar las estimaciones de la latencia temporal. Por lo tanto, los trabajos futuros deben considerar regiones de interés más pequeñas con el fin de aumentar la resolución espacial de nuestro enfoque o también se podrían considerar adquisiciones de fMRI con una alta resolución temporal (tiempo de repetición $< 1 sec$), o un conjunto homogéneo de etiologías para reducir el sesgo entre varias condiciones de lesión cerebral.

3.5. Conclusiones

Este estudio mostró que los patrones de latencia temporal de la actividad cerebral difieren en pacientes con DoCs con respecto los sujetos controles. En particular, pSFG, mMTG, pCC y lAG cambiaron de ser regiones tipo *source* a regiones tipo *sink*, y mCC y dpCUN cambiaron desde regiones tipo *sink* a *source* en la estructura de latencia temporal en pacientes con DoCs. Además, mCC parece ser una región del cerebro multimodal que integra información de diversas fuentes en SC, pero este papel parece desvanecerse en un estado alterado de conciencia, principalmente en pacientes con UWS. También observamos que el valor de latencia temporal dentro de mCC parece estar relacionado con la severidad del DoC. Por lo tanto, estos hallazgos indican una posible nueva propiedad basada en el nivel de latencia de la CF cerebral para evaluar el nivel de conciencia en pacientes con DoCs. Aún se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos y explorar su potencial aplicación clínica.

4. Caracterización multivariada de la dinámica cerebral en pacientes con DoCs

4.1. Introducción

La CF se refiere a la dependencia estadística entre las dinámicas temporales de regiones cerebrales espacialmente distantes [183]. Esta medida de conectividad cerebral ha ganado gran popularidad entre la comunidad de neurocientíficos dado su potencial para explorar la función cerebral [184]. Particularmente, estudios recientes han demostrado que la CF está estrechamente relacionada con la cognición [185], el comportamiento a nivel individual [186] y con estados patológicos [187]. Adicionalmente, modelos basados en grafos (conectomas) en los cuales la CF es utilizada como la media para estimar los arcos en estos modelos, han mostrado múltiples propiedades [91, 188]. En particular, los conectomas han mostrado ser altamente reproducibles en diferentes escalas espaciales y temporales para tareas cognitivas [189], patologías [189], y entre múltiples sesiones a lo largo del tiempo [190]. También han mostrado poder de discriminación a nivel de sujetos, gracias a la denominada huella del conectoma [191, 192].

El cerebro humano es una estructura compleja compuesta por regiones espacialmente distantes que emergen en múltiples escalas espaciotemporales [193]. Por ejemplo, la actividad cerebral puede resultar de la interacción de regiones a gran escala, como lóbulos o sistemas funcionales grandes (el sistema visual, red por defecto, entre otros) y regiones de pequeña escala espacial gracias a interacciones locales entre pequeños conjuntos de neuronas [193]. Las interacciones entre regiones que emergen en diferentes escalas espaciales en el cerebro siguen siendo poco estudiadas [194]. También es importante señalar que el análisis univariante comúnmente utilizado en la teoría de grafos representa las relaciones cerebrales como pares de elementos. Sin embargo, el cerebro humano puede exhibir relaciones de un orden superior, es decir, relaciones que no pueden ser capturadas por estas asociaciones binarias [101, 195]. Por lo tanto, el análisis basado en grafos clásico puede simplificar demasiado las relaciones funcionales complejas, que pueden aparecer como resultado de interacciones de más de dos regiones [194]. Adicionalmente, muchos de los métodos analíticos existentes para análisis espaciotemporal en rsfMRI colapsan los datos tanto en el espacio como en el tiempo, dismi-

nuyendo artificialmente la escala espaciotemporal de los datos más allá del estándar de adquisición [196] y probablemente obstaculizando nuestra capacidad para extraer información detallada sobre la dinámica y posibles transiciones de estados mentales [197]. Finalmente, es importante anotar que estas aproximaciones no consideran la estructura temporal de retrasos de la señal BOLD, que como se evidenció en el capítulo anterior, juega un papel fundamental en la descripción de la dinámica cerebral en estos pacientes.

La mayoría de los estudios de CF comparan señales de resonancia magnética funcional univariadas, es decir, correlacionan las series de tiempo promedio de todos los vóxeles que constituyen una región de interés [101, 195]. Si bien, este enfoque proporciona estimaciones sencillas de la CF, pasa por alto los patrones espaciales de las señales de vóxel dentro de las regiones individuales. Aunque el promedio de nodos, esencialmente una operación de suavizado espacial, puede aumentar la relación señal-ruido [198], esto puede ocultar ciertos patrones informativos de actividad de algunos vóxel [199, 200]. Por ejemplo, reciente evidencia sugiere que el análisis de patrones multivariantes puede decodificar información detallada sobre procesos mentales y estados cognitivos difíciles de descubrir a partir de la actividad promediada, como las tareas en la que un sujeto puede estar inmerso, el estímulo que está percibiendo, inclusive fenómenos de orden superior como la conciencia [201]. Adicionalmente, porciones individuales del cerebro pueden contener patrones de actividad heterogéneos que se perderían al depender de una única serie de tiempo representativa de todos los vóxeles [101, 195].

Factores neurobiológicos y de la ingeniería de adquisición de las imágenes también pueden contribuir a la heterogeneidad intrínseca de parcelas cerebrales, como por ejemplo la variación intrínseca individual en la estructura del cerebro, la organización funcional, y el co-registro entre las fMRI y la imagen T1 [202, 203]. Dado esto, diversos estudios han propuesto el uso de fuentes multimodales para determinar de mejor manera los límites de cada región cerebral [204]. Sin embargo, aún si todos estos factores de variabilidad son controlados rigurosamente, cada parcelación cerebral podría contener conjuntos heterogéneos de vóxeles [195]. Adicionalmente, el cerebro humano es una estructura altamente jerárquica, la cual refleja mapas de parcelación en diversas escalas espaciales. Esto implica que aun cuando una parcelación anatómica es definida, funcionalmente esta puede estar subdividida en unidades espaciales con características funcionales divergentes. De tal manera que, considerar los patrones funcionales individuales de los grupos neuronales dentro de cada parcelación puede caracterizar mejor las interacciones funcionales región por región y el contenido representativo de cada una ellas [195].

4.2. Antecedentes

4.2.1. CF multivariada

Geerligts et al. exploraron una aproximación multivariada de la CF [101] utilizando una medida de correlación por distancia [103]. Aquí, diversas parcelaciones cerebrales reportadas en la literatura fueron utilizadas como unidades espaciales, además, el promedio de las series de tiempo de los vóxeles dentro de cada parcela no fue utilizado como descriptor para estimar la CF, sino, la correlación por distancia como una métrica multivariada entre todos los vóxeles de la parcela [101]. Esta estrategia puede ser vista como un caso particular de un modelo cerebral basado en hipergrafos, donde cada híper grupo corresponde a todos los vóxeles constitutivos de una parcela dada y la estimación de los arcos entre cada híper grupo es estimado con la medida propuesta de CF. Dicha aproximación mostró alta reproducibilidad en sujetos controles, sin embargo, los hiper grupos fueron anatómicamente impuestos por las parcelaciones utilizadas [101].

4.2.2. Relaciones de orden superior

El cerebro humano exhibe tres importantes características cuya representación es fuertemente simplificada cuando se utiliza el esquema clásico de teoría de grafos. Particularmente, la temporalidad de su estructura, las relaciones de orden superior y la visible característica de ser una estructura multi-red y/o multi-escala [194]. Las relaciones de orden superior en cierta forma pueden implícitamente capturar la dinámica temporal de ciertos sistemas y además pueden describir las relaciones multi-escala de un sistema complejo [194]. Es así, como la forma más natural de caracterizar dichas propiedades, es abordarlas de forma genérica a través de representaciones de interacciones de orden superior [194].

Definición:

Un sistema con interacciones entre sus partes puede ser definido como una tupla (V, I) , donde I representa un conjunto de interacciones $I = \{I_0, I_1, \dots, I_n\}$ entre las partes V del sistema. Por ejemplo, sea $V = \{a, b, c, d\}$ y $I = \{(a, b), (b, d), (b, c), (d)\}$ entonces, se dice que el sistema contiene dos interacciones de nivel 1 $\{(a, b), (b, d)\}$ y una interacción de nivel 2 (b, c, d) . De tal forma que el nivel de una interacción quedará definido por el número k de elementos contenidos en ella menos uno, es decir, $k - 1$ define el nivel de una interacción. Así, Battiston et al. [194] definieron que una interacción de alto orden es aquella en la cual $k \geq 2$. Además, las interacciones de bajos órdenes serán aquellas en las cuales $k \leq 1$. Resumiendo, las interacciones de bajo orden serán aquellas que relacionan parejas o se relacionan en sí mismo unidades dentro de un sistema, por otro lado, las relaciones de alto orden serán aquellas que relacionan más de dos entidades dentro de un sistema.

Relaciones de orden superior cerebral

Múltiple evidencia muestra la existencia de relaciones de orden superior cerebral. Por ejemplo, las interacciones tálamo - corticales [205], las interacciones entre la red por defecto y las redes de control ejecutivo o las interacciones con el denominado “club de los ricos” [93]. Todas las relaciones de orden superior previamente listadas son fundamentales para la emergencia de la conciencia. Particularmente, teorías como la información integrada sugieren que la existencia de sistemas complejos que pueden organizarse a través de relaciones de orden superior, tal que la información contenida en el sistema sea máxima [25]. Lo anterior denota la relevancia de la organización jerárquica de la dinámica cerebral, además, enfatiza el papel de la relación de las asociaciones de orden superior y la emergencia de sistemas altamente informativos como el cerebro humano.

4.2.3. Relaciones de orden superior y latencias temporales

Las latencias temporales han sido directamente relacionadas con los flujos de propagación de la actividad funcional [142]. Esta propiedad es particularmente importante en pacientes con DoCs dado su posible imposibilidad de construir mensajes estructurados que puedan propagarse a través de las relaciones de orden superior cerebral [142]. Recientemente, Demertzi et al. sugirió la existencia de múltiples patrones estructurales descritos a través de un análisis de fases temporales [114]. Uno de estos patrones mostró alto nivel de coordinación a larga distancia, alta modularidad, con baja similitud a la conectividad anatómica, y que potencialmente es crítico en el soporte para la emergencia de la conciencia humana [114]. Esta descripción de fase temporal sugiere una directa relación entre la estructura temporal señal BOLD y procesos de cognición de orden superior. De hecho, la hipótesis de la existencia de múltiples estructuras temporales subyacentes en la dinámica cerebral en sujetos controles, había sido previamente sugerida en [119] y su relación con procesos cognitivos de orden superior había sido sutilmente explorado en [114].

Por otro lado, recientemente, Järvelä et al. sugirió un decrecimiento significativo en la distribución de las latencias temporales relacionadas con la DMN en pacientes con narcolepsia tipo 1 (una condición del sistema nervioso que causa somnolencia extrema y trastornos del sueño) [206]. Como se ejemplificó en la figura **2-1**, los trastornos del sueño reducen tanto los niveles como el contenido de la conciencia, tal como en el caso de la narcolepsia tipo 1. Esto permite suponer, que la estructura temporal relacionada con la red por defecto está críticamente alterada frente a estados alterados de la conciencia. Además, la DMN es una las relaciones de orden superior fundamentalmente descritas como implicada en la emergencia de la conciencia [207, 13]. Por tanto, extender el estudio de las relaciones de orden superior y la estructura temporal medida como los niveles de latencia, potencialmente incrementarán nuestro entendimiento sobre la emergencia de la conciencia y como está se ve alterada frente a severos eventos de daño cerebral. El capítulo 3 esta tesis doctoral exploró la estructura

temporal de la señal BOLD en pacientes con estados alterados de la conciencia. Los resultados mostraron que en efecto, existe una estructura temporal que no necesariamente coincide topológicamente con la estructura espacial de la señal BOLD en este grupo de pacientes, ver discusiones del Capítulo 3. Así, algunas regiones surgieron con potencial de discriminación entre pacientes con MCS y pacientes con estados de UWS. Esta evidencia motiva la inclusión de la noción de la estructura temporal en los modelos multivariados explorados en este capítulo.

4.3. Materiales y Métodos

4.3.1. Participantes

Tres fuentes de datos fueron utilizadas para la construcción experimental de la metodología aquí descrita. Cada repositorio de datos fue adquirido de forma independiente y son de propósito exclusivo para divulgación científica. En el marco de esta tesis doctoral y en un trabajo conjunto con colaboradores del Hospital Universitario San José Infantil y la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, en Bogotá, Colombia se construyó un conjunto de datos que se detalla a continuación. El restante repositorio de datos (TestReTest - FCON1000) hacen parte de una iniciativa de acceso público para adquirir estudios de neuroimágenes con propósitos de investigación [208]. Las características para cada repositorio de datos se describen en la tabla 4-1.

Todos los pacientes fueron examinados y diagnosticados clínicamente en función de la escala de recuperación del *Coma Recovery Scale* versión Revisada (CRS-R) tal como lo sugirió recientemente Wannez et al. [134]. Para todos los sujetos se obtuvo el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. Este consentimiento se obtuvo directamente del sujeto o de sus representantes legales. A los sujetos controles se les indicó que cerraran los ojos, se relajaran sin quedarse dormidos y se abstuvieran de cualquier pensamiento estructurado (por ejemplo, contar, cantar). Se dieron las mismas instrucciones a los pacientes, pero debido a sus deficiencias cognitivas y físicas, no se pudo controlar adecuadamente una sesión de exploración prolongada con los ojos cerrados pero despiertos.

4.3.2. Adquisición de datos y preprocesamiento

COMA Science Group: Para cada sujeto, se adquirieron imágenes funcionales y estructurales utilizando un escáner 3T fabricado por *Siemens Medical Solution*. En particular, se adquirieron una imagen estructural T1 para referencia anatómica y trescientos volúmenes de resonancia magnética funcional multicorte $T2^*$ (32 cortes; tamaño del vóxel: $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}$; tamaño de la matriz $64 \times 64 \times 32 \text{ mm}$; tiempo de repetición = 2000 ms ; tiempo de eco = 30 ms ; ángulo de giro = 78° ; campo de visión = $192 \times 192 \text{ mm}$).

| Fuente de datos | Detalles de la Adquisición |
|--|---|
| COMA Science Group | Se recopilaron datos de 76 sujetos en el Hospital Universitario de Liège, Bélgica. Veintisiete controles sanos y 48 pacientes con DOC (24 pacientes con MCS y 24 con UWS; 31 hombres y 18 mujeres; edad promedio 47; rango 14-87; 26 de ellos fueron etiquetados con etiologías no traumática, 11 con anoxia, 9 con accidente cerebrovascular, 5 con hemorragia, 1 con convulsión, 1 con desórdenes metabólicos; 20 de etiología traumática y 2 de etiología mixta), para más detalles, consulte el Anexo A. |
| Hospital Universitario San José Infantil | 26 pacientes con estados alterados de conciencia al ingreso de la Unidad de Cuidado Intensivos del Hospital Universitario San José Infantil en Bogotá fueron incluidos en este estudio. La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 61.4 años y 17 (65 %) eran mujeres. Diez pacientes (38 %) ingresaron con ictus, 10 (38 %) con lesión cerebral hipóxico-isquémica después de un paro cardíaco y 6 (23 %) con trauma cráneo encefálico grave. En cuanto al estado de conciencia, 10 estaban en estado de MCS (38) y 16 en UWS (62 %) al momento de la primera evaluación neurológica (≤ 7 días). Para más detalles, consulte el Anexo B. |
| TestReTest FCON1000 | - Se incluyeron 26 participantes diestros de habla inglesa nativa (11 hombres; edad media $2,5 \pm 8,4$). Los participantes no tenían antecedentes de enfermedad psiquiátrica o neurológica, según lo confirmado por una evaluación clínica psiquiátrica. El estudio fue aprobado por las juntas de revisión institucional de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York y la Universidad de Nueva York. Se obtuvo el consentimiento informado firmado antes de la participación, el cual fue compensado. Más detalles de esta fuente de datos en [208]. |

Tabla 4-1.: Participantes en los estudios utilizados como materiales dentro del diseño experimental detallado para este capítulo.

Hospital Universitario San José Infantil: Se utilizó un escáner *General Electric* de 1.5 T para la adquisición de datos. Se adquirieron 180 imágenes funcionales multicorte $T2^*$ ponderadas, utilizando una orientación axial y cubriendo todo el cerebro (grosor de corte = 4, 5 mm sin espacio libre, matriz = 64×64 mm, $TR = 3000$ ms, $TE = 60$ ms, ángulo de giro = 90° y $FOV = 288 \times 288$ mm). Los tres volúmenes iniciales se descartaron para evitar los efectos de saturación de T1. Finalmente, una imagen estructural axial T1 fue adquirida como referencia anatómica (espesor de corte = 1 mm, $GAP = 1$ mm, matriz = 256×256 mm, $TR = 670$ ms, $TE = 22$ ms, ángulo de giro = 20° y $FOV = 250 \times 250$ mm).

TestReTest - FCON1000: Para la adquisición de datos se utilizó un escáner *Siemens Allegra 3.0* Tesla equipado para imágenes ecoplanar (EPI). Para cada participante, se adquirieron 3 exploraciones en estado de reposo de 197 volúmenes funcionales continuos de EPI (tiempo de repetición (TR) = 2000 ms; tiempo de eco (TE) = 25 ms; ángulo de giro = 90° ; 39 cortes, matriz = 64×64 mm, campo de visión (FOV) = 192 mm; tamaño del vóxel de adquisición = $3 \times 3 \times 3$ mm) para cada exploración. Las exploraciones 2 y 3 se realizaron en una sola sesión de exploración, con 45 minutos de diferencia, y fueron de 5 a 16 meses (media de 11 ± 4 meses) después de la exploración 1. La cobertura cerebelosa completa no fue posible para todos los participantes y solo se adquirieron las regiones cerebelosas en todos los participantes y fueron incluidos en análisis estadísticos posteriores. Durante la exploración, se indicó a los participantes que descansaran con los ojos abiertos mientras la palabra “Relax” se proyectaba centralmente en blanco sobre un fondo negro. Para la normalización y localización espacial, también se adquirió una imagen anatómica ponderada en T1 de alta resolución utilizando una secuencia de eco de gradiente (MP-RAGE, $TR = 2500$ ms; $TE = 4,35$ ms; tiempo de inversión (TI) = 900 ms; ángulo de inversión = 8° ; $FOV = 256$ mm).

El preprocesamiento de las imágenes T1 incluyó la remoción manual de cuello, extracción del cerebro utilizando FSL¹, corrección de no uniformidades en la intensidad de baja frecuencia basado en el algoritmo N4 bias implementado desde SimpleITK² y una remoción de ruido basado en el algoritmo nonlocal mean implementado desde Dipy [209]. En las imágenes funcionales de todos los grupos de datos se descartaron los tres volúmenes iniciales para evitar efectos de saturación de T1. Las imágenes funcionales fueron procesadas utilizando SPM12³. El preprocesamiento incluyó: realineación manual, realineación automática, co-registro de datos funcionales respecto a los estructurales, segmentación, normalización al espacio MNI y suavizado espacial con un kernel gaussiano de 8 mm. Se utilizó el análisis de *framewise displacements* (FD) como se sugirió [135] para evaluar la calidad de la adquisición de los datos en función del movimiento de la cabeza. Además, la corrección del movimiento de la cabeza incluyó detección de movimientos grandes y rápidos, exclusión de volumen atípicos como

¹<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>

²<https://simpleitk.org/>

³<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>

sugiere ArtRepair para SPM⁴ [13, 136]. Los volúmenes de resonancia magnética funcional con una desviación media del movimiento de la cabeza por encima de un umbral se excluyeron de los pasos futuros. En este caso, el umbral utilizado fue 1,5 % con respecto a los movimientos medios globales, como sugiere [136]. Se eliminaron artefactos espurios provenientes de la señal de regiones sin interés para el estudio, en particular, materia blanca (WM) y líquido cefalorraquídeo (LCR). Por último, la serie de tiempo BOLD promediada para estos datos fue incluida como un regresor adicional, como sugiere [137].

4.3.3. Identificación de relaciones de orden superior

A continuación, se describen los esquemas utilizados para determinar los grados de agrupación entre unidades cerebrales o la definición de relación de orden superior:

Basados en la anatomía

Una parcelación anatómica puede definir una relación de orden superior o un esquema de agrupación. Diversas parcelaciones anatómicas están reportadas en la literatura por ejemplo AAL2 [210], Harvard-Oxford Cortical Atlas [211], entre otras. Estas parcelaciones determinan un nivel de hiper asociación entre unidades cerebrales. Así, por ejemplo, AAL implementa un compendio de definiciones anatómicas previamente conocidas como la definición del lóbulo frontal propuesta por Crespo-Facorro et al. [212], la definición de la corteza occipital reportada por Dejenérine [213], la parcelación propuesta por Salamon et al. para la porción inferior de la corteza parietal [214], entre otras referencias [215, 216]. Muchas de estas referencias están basadas en observaciones macroscópicas del sistema nervioso o cortes histológicos para asociaciones morfológicas a nivel celular [215, 216, 212]. En resumen, la definición de cada parcelación determina el significado de la hiper asociación o la relación de orden superior según sea el caso. Para el marco experimental aquí propuesto, se utilizó la versión 2 del atlas AAL como parcelación anatómica [217].

Basados en la función

Recientemente fueron reportadas parcelaciones basadas en la función cerebral [218, 219, 220]. Estas a diferencia de las parcelaciones anatómicas, utilizan como métrica de agrupación la dinámica temporal de las entidades a relacionar [219]. El principio de estas aproximaciones es el mismo que las parcelaciones anatómicas, solo que la definición conceptual de una agrupación está basada en la función y no en la anatomía. Así, entidades con niveles similares de comportamiento temporal han sido relacionadas y agrupadas como hiper asociaciones para cada caso. Para el marco experimental aquí propuesto, se utilizó la parcelación funcional recientemente reportada Gordon et al. por [219].

⁴<http://cibsr.stanford.edu/tools/ArtRepair/ArtRepair.htm>

Dirigido por los datos

Con el fin de determinar grupos de relaciones temporales entre vóxeles sin requerir de conocimiento a priori, se utilizó la metodología propuesta por Guo et al. [221]. En esta aproximación, las relaciones de orden superior cerebral fueron definidas por una función de mapeo entre conjuntos de regiones de interés, así, esta función de transformación determinó posibles dependencias lineales entre la ocurrencia temporal de cada región. La dinámica cerebral y sus posibles asociaciones fueron por tanto representadas a través del siguiente modelo:

$$x_m = A_m \lambda_m + e_m \quad (4-1)$$

donde x_m representa la serie de tiempo característica del m -ésimo vóxel. A_m representa una matriz de la forma $\{x_1, x_2, \dots, x_{m-1}, 0, x_{m+1}, \dots, x_M\}$ donde cada elemento del vector previo es la serie de tiempo característica de cada uno de los vóxeles en la imagen. Note que dentro de ese vector el elemento x_m es igual a 0, lo que significa que dicho elemento es omitido. α_m es un vector de peso que denota el nivel de influencia de cada vóxel sobre el m -ésimo vóxel. Así, los elementos no ceros de este vector α_m , representarán el nivel de influencia de las regiones de interés que interactúan con el m -ésimo elemento. Finalmente, e_m es el término de error en el ajuste del modelo para el m -ésimo elemento.

Solución del modelo Diversas estrategias han sido reportadas en la literatura para resolver modelos como los ejemplificados en la sección anterior. Fundamentalmente, se incluye la noción de dispersión en la solución para optimizar dichos modelos utilizando algoritmos de LASSO [222], así la función a optimizar queda resumida con la siguiente formulación:

$$\min_{\alpha_m} \| x_m - A_m \alpha_m \| + \lambda_1 \| \alpha_m \|_1 + e_m \quad (4-2)$$

aquí $\| \cdot \|_1$ denota una norma l_1 y $\| \cdot \|_2$ denota una norma l_2 . El resto de los parámetros son los mismos que en la formulación de la ecuación 4-1. λ es el termino de regularización el cual controla el nivel de dispersión de la solución, de tal forma que, diferentes valores de λ generan diferentes soluciones con diferentes niveles de dispersión. Así, valores de λ cercanos a uno generaran más ceros en el vector α_m , en contraste con valores de λ cercanos a cero, donde el vector α_m contendrá menos valores iguales a cero.

Aun cuando LASSO ha sido exitosamente aplicado para resolver a ecuación 4-2, algunas limitantes en esta solución han sido evidenciadas [221]. LASSO no es robusto frente a altos niveles de correlación entre las variables independientes, por tanto, casi aleatoriamente LASSO pondera una de estas variables y no la otra [223]. Por tanto, en sistemas altamente dependientes como se ha evidenciado en el cerebro humano, LASSO puede viciar la búsqueda

de relaciones de orden superior [223].

Dada la anterior limitante en el uso de la estrategia metodológica tradicionalmente utilizada para resolver ecuaciones como la de 4-2, Guo et al. [221] planteó la siguiente función a optimizar:

$$\min_{\alpha_m} \| x_m - A_m \alpha_m \| + \lambda_1 \| \alpha_m \|_1 + \lambda_2 \| \alpha_m \|_2^2 + e_m \quad (4-3)$$

donde x_m , A_m y m tienen el mismo significado ejemplificado previamente y λ_1 es un l_1 -norma factor de regularización y λ_2 es un l_2 -norma factor de regularización. El anterior modelo representa una regresión multivariada dispersa tal como sugirió [221]. Para optimizar esta ecuación, diversas estrategias han sido reportadas, sin embargo, Elastic Net ha mostrado una buena eficiencia en la determinación de relaciones de orden superior en las representaciones basadas en hipergrafos [221]. Elastic Net es una generalización del algoritmo de LASSO, el cual, permite encontrar soluciones dispersas y a la vez superar la limitante de LASSO de encontrar soluciones cuando las variables independientes están agrupadas o altamente correlacionadas [221]. Elastic Net utiliza la doble penalización para ello. La primera penalidad es la l_1 -norma que regula el nivel de dispersión en la solución y la l_2 -norma que controla la rigidez de la solución [221].

Elastic Net depende de dos parámetros de control, λ_1 y λ_2 . El primero controla la dispersión de la solución y el segundo la rigidez de la misma. En este abordaje metodológico se siguió las sugerencias experimentales propuestas en [221] para estos dos parámetros. Así, λ_1 fue variado entre 0,1 – 0,9 con incrementos de 0,1 unidades y λ_2 fue fijado en 0,2. Así, siete diferentes soluciones fueron calculadas al variar el parámetro λ_1 como se indica anteriormente. Dado que relaciones de orden superior consistentes a través de múltiples niveles de dispersión sugieren consistencia de ella, la solución mediana se determinó como la solución característica del modelo.

4.3.4. Conectividad entre asociaciones de orden superior

Independientemente de que una relación de orden superior se determine según la anatomía, la función o por una estrategia dirigida por los datos, esta estará compuesta por un conjunto no vacío de unidades espaciales y sus respectivas series de tiempo. Así, la CF puede entenderse como una métrica de asociación entre estas relaciones de orden superior. Dependiendo de la forma como se calcula dicha dependencia, se introduce la noción de dependencia univariada o dependencia multivariada, es decir, si las relaciones de orden superior quedan resumidas a una serie de tiempo característica y son estas series de tiempo las variables a asociar en la CF, estamos frente a la aproximación clásica de CF univariada [224]. Si todas las series de

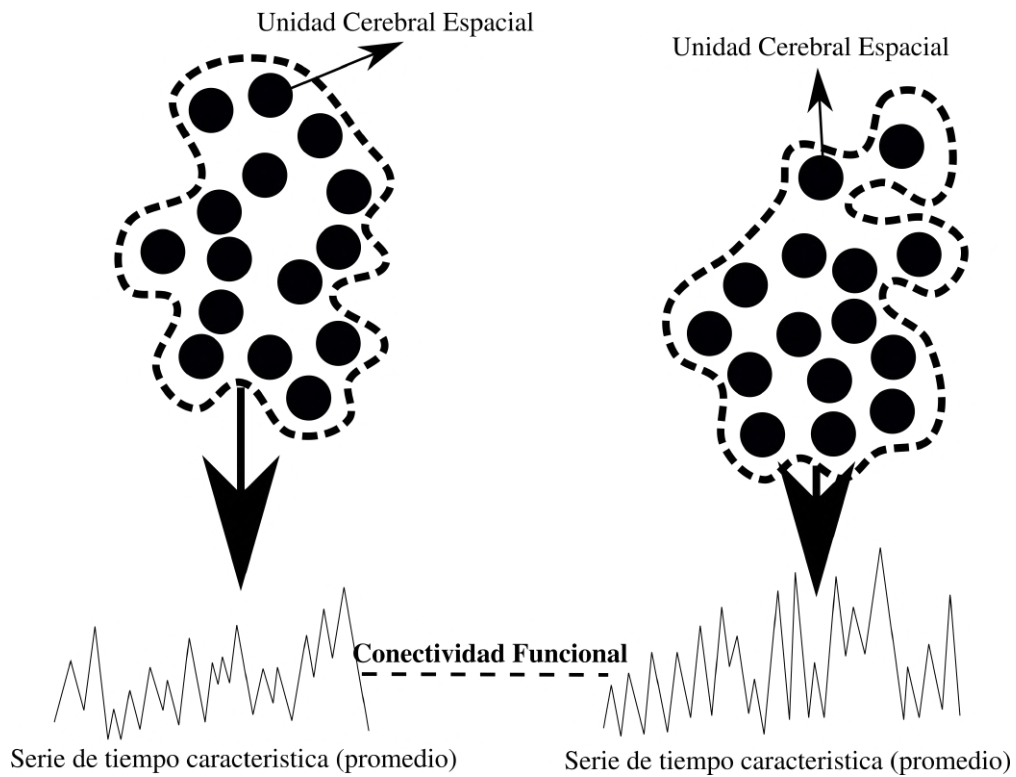


Figura 4-1.: Descripción de la noción de CF univariada

tiempo representativas de una relación de orden superior son consideradas para cuantificar CF, nos referimos a una estrategia multivariada [221].

Aproximación univariada

La CF desde el enfoque tradicional define una medida de dependencia estadística entre dos series de tiempo características de dos unidades espaciales cerebrales [224]. De esta forma, si las regiones a asociar contienen subelementos muestreados con sus respectivas dinámicas temporales, estas suelen ser resumidas a una única serie de tiempo representativa de la región. Comúnmente se utiliza la media de la distribución de los datos contenidos en la serie de tiempo para construir la serie de tiempo característica de la región [224], ver figura 4-1.

Aproximación multivariada

En la aproximación multivariada, más de dos series de tiempo características de las regiones de interés son estimadas para calcular su nivel de dependencia temporal [102, 101]. Esto es una extensión de la noción tradicional de CF y fue inicialmente descrita para caracterizar la dinámica cerebral por [102]. Esta nueva forma de computar la CF establece una asociación binaria entre dos relaciones de orden superior o hiper grupos en una representación basada

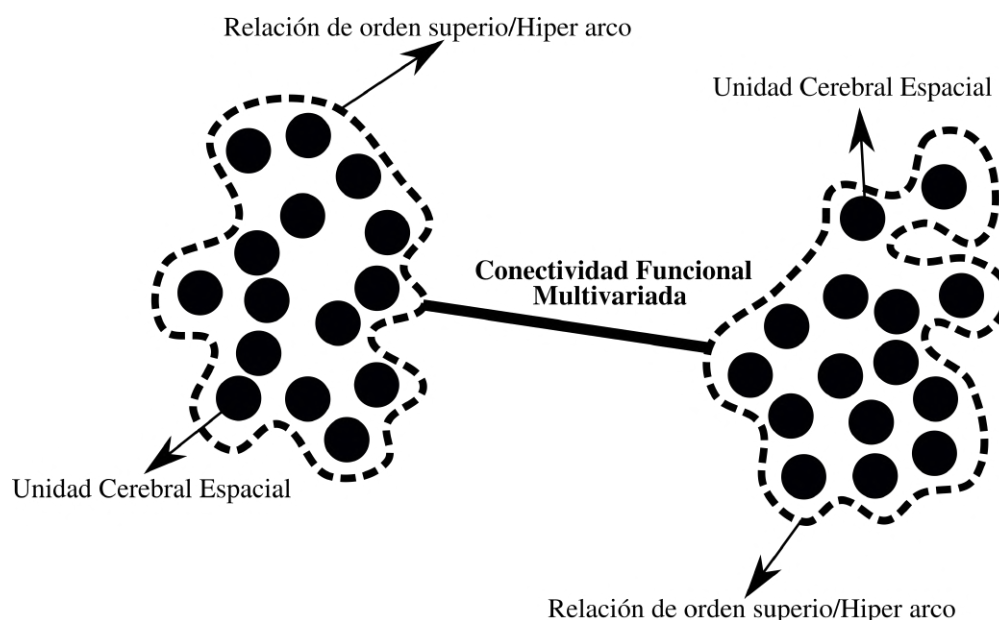


Figura 4-2.: Descripción de la noción de CF multivariada

en hiper grafos, como describe la figura 4-2. Para detalles metodológicos de la medida de correlación por distancia, ver Anexo C.

Tal como en la noción tradicional de CF, son las series de tiempo de cada unidad espaciales las variables sobre las que se cuantifica la asociación. En este sentido, se propone el uso de la correlación por distancia como métrica de asociación entre las relaciones de orden superior tal como lo sugirió [101].

Aproximaciones con retrasos en el tiempo

En esta aproximación se considera que la ocurrencia de las interacciones entre regiones de interés es variante en el tiempo [142]. Por tal razón, el máximo nivel de asociación en un rango biológicamente aceptable de tiempo es considerado como la fuerza de la interacción de regiones de interés [142] tal como fue descrito en los detalles metodológicos del Capítulo 3 de este documento.

4.3.5. Reproducibilidad de la CF

Con el objetivo de evaluar el nivel de reproducibilidad de los mapas de conectividad generados utilizando la aproximación univariada contra la aproximación multivariada de la CF, se consideraron los siguientes escenarios experimentales:

| | | | |
|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------|
| Univariada | Correlación de Pearson | Con Latencia | Anatomía |
| | | | Función |
| | Sin Latencia | Anatomía | |
| | | Función | |
| Multivariada | Correlación de Distancia | Con Latencia | Anatomía |
| | | | Función |
| | Sin Latencia | Anatomía | |
| | | Función | |
| Correlación de Distancia | Con Latencia | Anatomía | |
| | | Función | |
| | Sin Latencia | Dirigida por los datos | |
| | | Dirigida por los datos | |

Tabla 4-2.: Marco experimental para la determinación de la reproducibilidad de los mapas de CF

Cada uno de los escenarios experimentales descritos en la tabla 4-2 fueron evaluados para los grupos poblacionales mostrados en la tabla 4-1. La correlación intraclase (*intra class correlation - ICC*) y la correlación de Pearson sobre los mapas de CF, fueron estimados en los escenarios de evaluación inter sujeto o entre sujetos, respectivamente. Cada una de estas métricas han sido previamente descritas como apropiadas para evaluar reproducibilidad en contextos similares [101].

4.3.6. Poder de discriminación de la CF

Ocho regiones reportadas en la literatura con poder de discriminación entre pacientes con MCS y UWS fueron identificadas [225, 142], particularmente las listadas en la tabla 4-3:

Cada relación de orden superior centrada en cada una de las regiones de interés listadas previamente, fueron utilizadas para explorar las diferencias en las medias de la distribución de los valores en cada mapa de conectividad según los escenarios experimentales descritos en la sección 4.3.5. Un test de U de Mann-Whitney fue utilizado como sugirió [144, 145] para cuantificar estas diferencias. El valor $p < 0,05$ fue corregido para múltiples comparaciones basado en la estrategia Bonferroni [226].

| Nombre de la region | Cordenadas en NMI del centroide |
|-----------------------------|---------------------------------|
| Giro Frontal Inferior | (-50,28,8), (50,28,8) |
| Giro Frontal Medio | (-32,6,54), (32,6,54) |
| Corteza Cingulada Posterior | (-2,-36,32), (6,-40,30) |
| Corteza Cingulada Media | (-6,-16,40), (6,-16,40) |
| Corteza Insular | (-38,12,-8), (38,12,-8) |
| Giro Angular Posterior | (-44,-70,40), (44,-70,40) |
| Lobulo Paracentral | (-8,-27,69), (8,-27,69) |
| Precuneus | (-3,-64,38), (3,-64,38) |

Tabla 4-3.: Regiones de interés con evidencia de poder de discriminación entre pacientes con MCS y pacientes con UWS.

4.4. Resultados

4.4.1. Identificación de asociaciones de orden superior cerebral utilizando una estrategia dirigida por datos

Siguiendo la metodología descrita en la sección 4.3.3 se ejemplifica en la figura **4-3** un caso de ajuste del modelo para múltiples valores de λ_1 y su respectiva solución mediana.

Como se puede apreciar en la figura **4-3**, diversos valores de dispersión generan diferentes soluciones del modelo de Elastic Net para una región de interés dada. El valor mediano representa, por tanto, las relaciones de orden superior con mayor consistencia y estabilidad frente a las variaciones de los niveles de dispersión.

4.4.2. Reproducibilidad de los mapas de CF

Con el fin de determinar los niveles de consistencia y reproducibilidad de los mapas de CF basados en las relaciones de orden superior previamente identificadas sobre los grupos controles, se reporta la figura **4-4**.

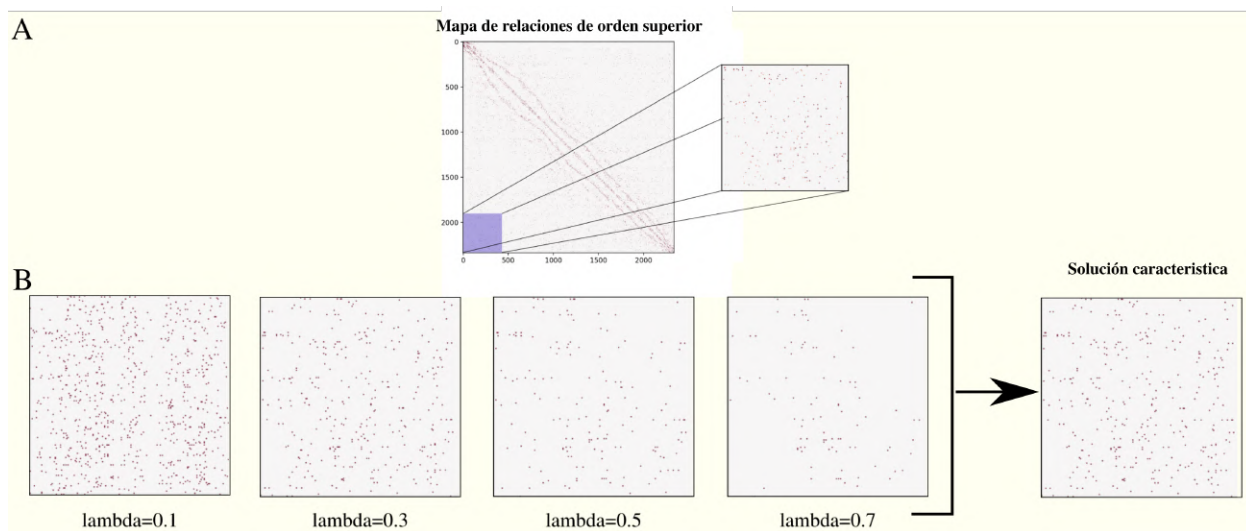


Figura 4-3.: Determinación de la solución característica para las relaciones de orden superior utilizando una Elastic Net. En la parte A de la gráfica se puede ver un mapa de relaciones de orden superior característico para un sujeto dado. En la parte B de la gráfica, se muestra una porción resultante del mismo mapa utilizando cuatro niveles de dispersión en la solución. Finalmente, en la parte derecha de la gráfica se muestra la solución característica calculada como la solución mediana.

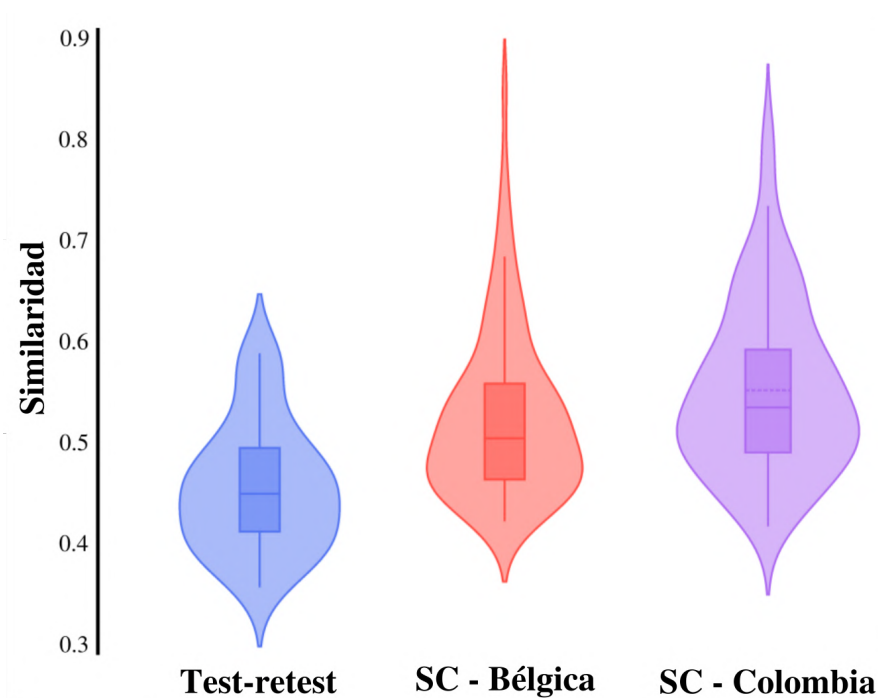


Figura 4-4.: Nivel de reproducibilidad de los mapas de CF basados en relaciones de orden superior determinadas con la estrategia basada en datos. Tres grupos controles fueron evaluados para tal fin, el grupo control de Test-retest, el grupo control del Hospital Universitario de la Universidad de Liège y el grupo control del Hospital San José Infantil.

Tres grupos controles fueron evaluados para tal fin, el grupo control de Test-retest, el grupo control del Hospital Universitario de la Universidad de Liège y el grupo control del Hospital San José Infantil. Los niveles de similaridad medidos a través del valor absoluto de la correlación de Pearson entre los mapas de CF fueron reportados en la figura 4-4. El grupo test-retest se distribuyó en el rango $[0,32 - 0,65]$ con una media de 0,46 (figura de violín de color azul), el grupo control de la Universidad de Liège se distribuyó en el rango de $[0,36 - 0,9]$ con una media de 0,51 (figura de violín de color rojo) y finalmente, el grupo control del Hospital Universitario San José Infantil se distribuyó en el rango de $0,34 - 0,88$ con una media de 0,53 (figura de violín de color púrpura).

Las figuras 4-5, 4-6 y 4-7 muestran el nivel de reproducibilidad medio para los grupos control, MCS y UWS respectivamente. Para cada grupo experimental, fueron utilizados seis diferentes medidas de CF (definición del hiper arco) y tres posibles definiciones de los hiper nodos (basado en la anatomía, basado en la función y dirigido por los datos). La aproximación multivariada mostró mejores resultados comparado contra cualquiera de las versiones univariadas de la CF en los grupos controles, MCS y UWS ($p < 0,01$). Particularmente, la correlación de Pearson medio fue determinada en 0,61, 0,63 y 0,62 para la versión mul-

tivariada en los grupos controles, MCS y UWS respectivamente. Por otro lado, los valores de correlación de Pearson medios fueron determinados en 0,42, 0,38 y 0,35, para las versiones univariadas en los grupos controles, MCS y UWS, respectivamente. Adicionalmente, la versión que incluye latencias temporales mostró mejores resultados medios para todos los grupos de estudios cuando se utilizó la correlación de Pearson como medida de asociación ($p < 0,01$). Finalmente, diferencias estadísticamente significativas no fueron evidenciadas entre las diferentes estrategias de estimación de las relaciones de orden superior.

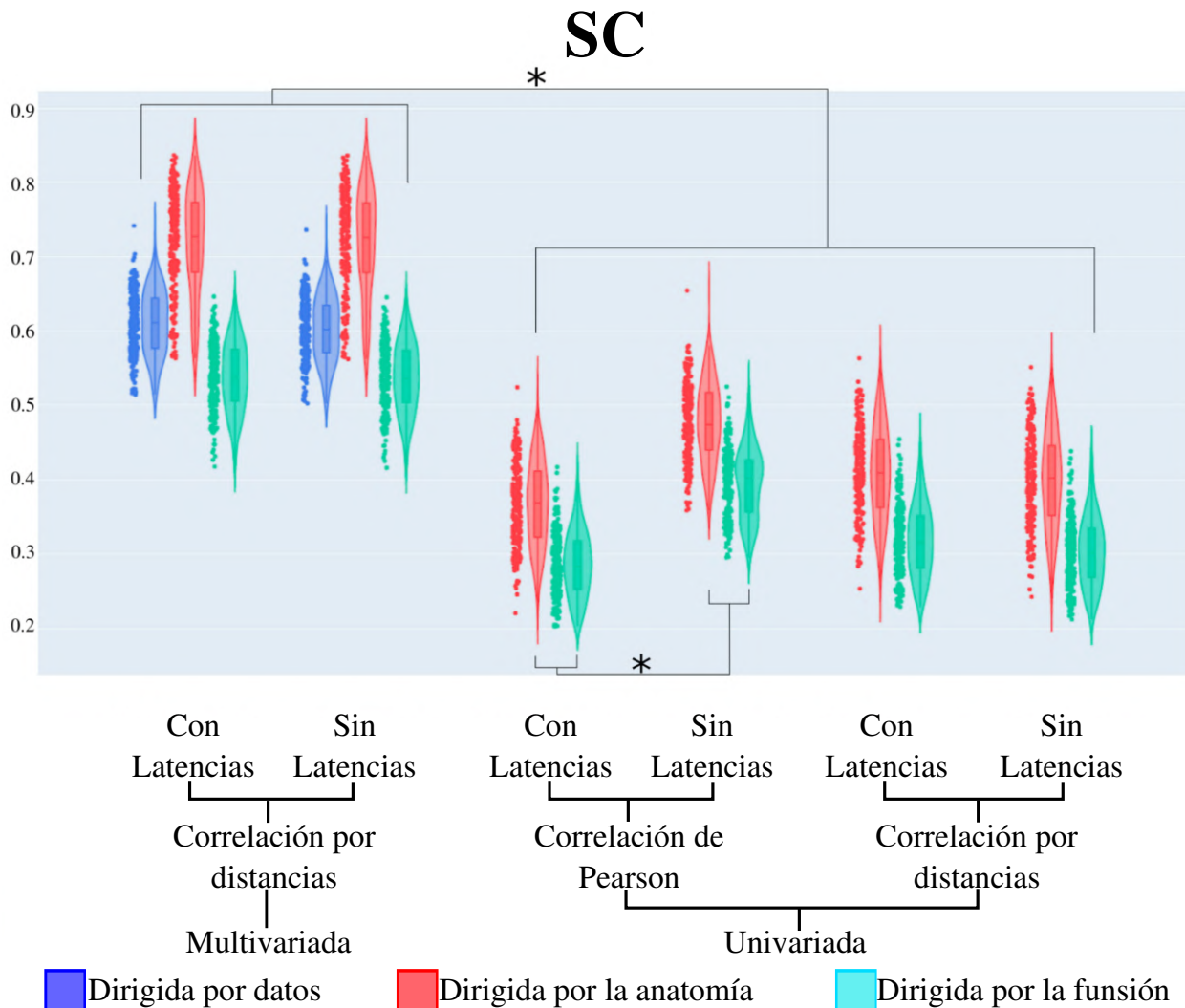


Figura 4-5.: Reproducibilidad de la CF en sujetos controles. Gráficas azul, roja y verde señalan el uso de tres diferentes esquemas de determinación de asociaciones de orden superior, dirigidas por los datos, dirigida por la anatomía y dirigida por la funcionalidad respectivamente.

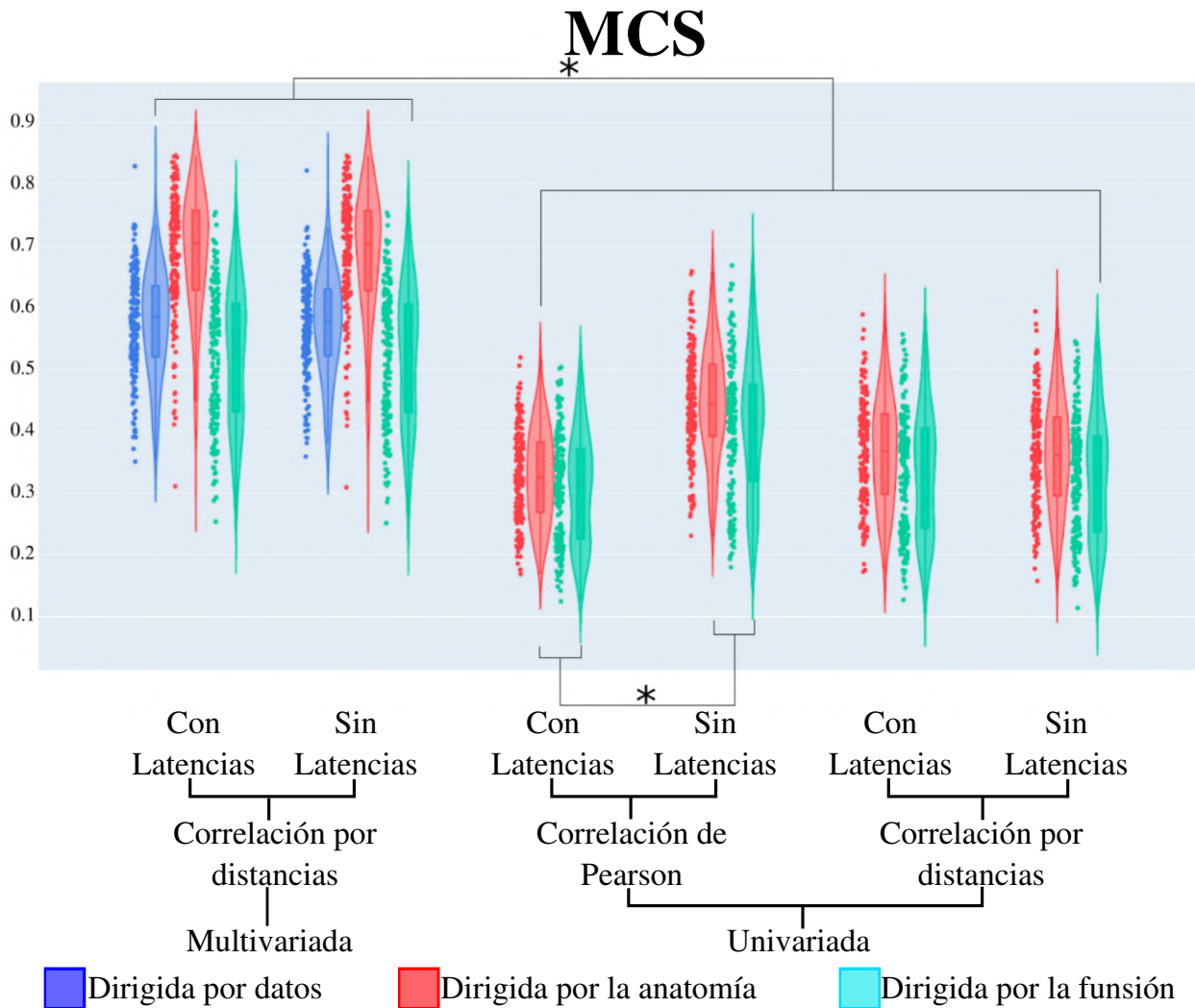


Figura 4-6.: Reproducibilidad de la CF en pacientes con MCS. Gráficas azul, roja y verde señalan el uso de tres diferentes esquemas de determinación de asociaciones de orden superior, dirigidas por los datos, dirigida por la anatomía y dirigida por la funcionalidad respectivamente.

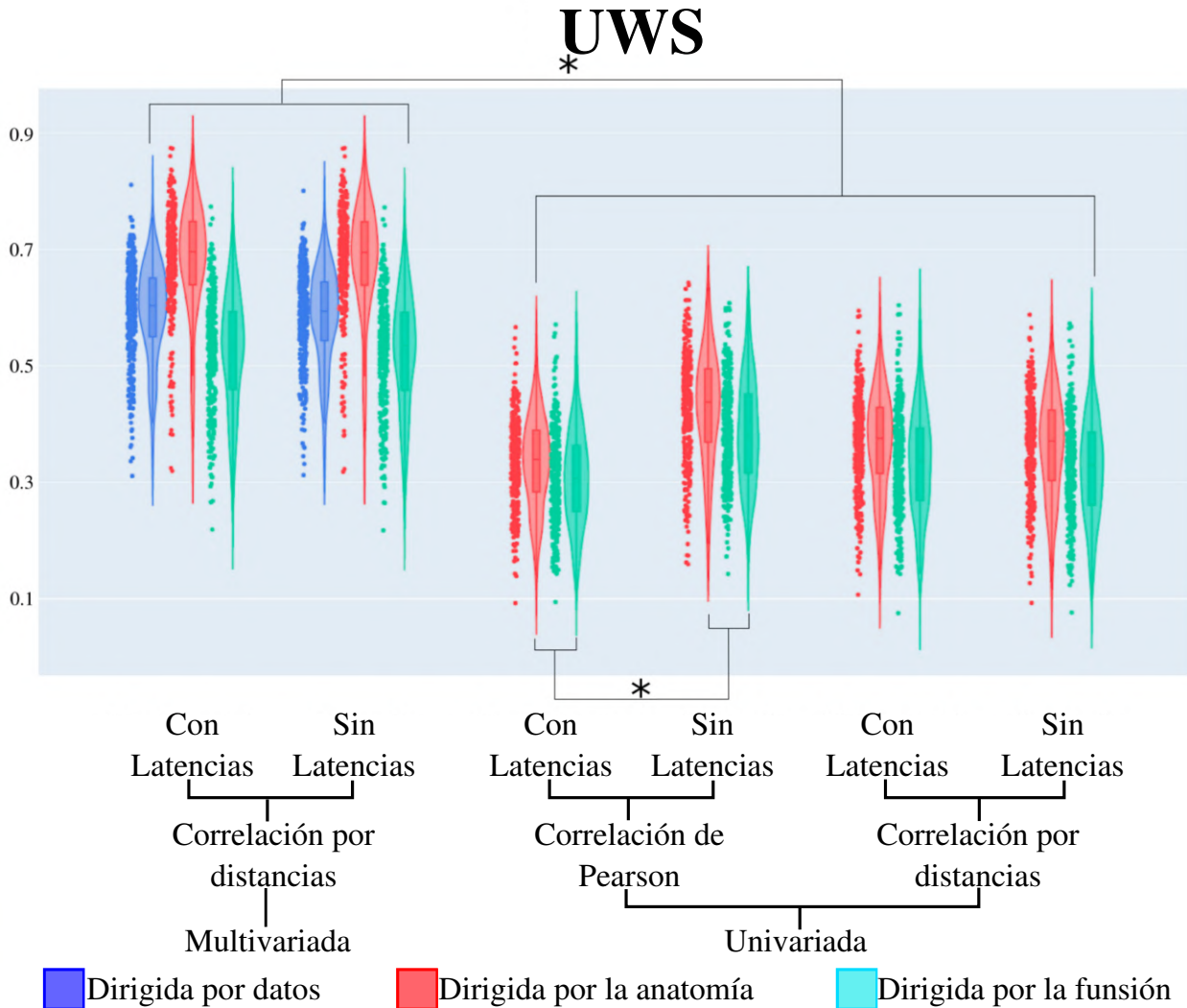


Figura 4-7.: Reproducibilidad de la CF en pacientes con UWS. Gráficas azul, roja y verde señalan el uso de tres diferentes esquemas de determinación de asociaciones de orden superior, dirigidas por los datos, dirigida por la anatomía y dirigida por la funcionalidad respectivamente.

4.4.3. Discriminación entre pacientes con MCS y UWS

Dada las regiones de interés determinadas según la descripción de la sección 4.3.6 se estimó el poder de discriminación para cada una de ellas en cada uno de los marcos experimentales explorados en este capítulo. La figura 4-8 describe los hallazgos más significativos para este experimento. En la porción superior de la gráfica se muestran como ejemplificación la topología en coordenadas MNI de cada una de las regiones de interés previamente identificadas según [225, 142] y nombradas en la porción inferior de la figura. En el medio de la gráfica, se evidencia cada marco experimental y sus resultados asociados. Particularmente

se muestra en la porción izquierda media, que cuatro escenarios para el computo de las dependencias entre asociaciones de orden superior fueron utilizados en la versión univariada de la CF (Correlación de Pearson y de distancia sin considerar latencias temporales y las mismas métricas considerando la latencia temporal). La asociación entre el giro frontal inferior y el precúneo mostró diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con MCS y pacientes con UWS ($p < 0,05/150$) tanto en el grupo de pacientes adquiridos en la Universidad de Liège como en el Hospital Universitario San José Infantil. Adicionalmente, dos relaciones con poder de discriminación estadísticamente significativo fueron reportados utilizando la correlación por distancia y considerando la latencia temporal. Específicamente, las asociaciones en las relaciones de orden superior centradas en giro frontal inferior y el precúneo, además, giro frontal inferior y la corteza cingulada posterior evidenciaron poder de discriminación estadísticamente significativo cuando se utilizó la correlación por distancia y se consideró la latencia temporal ($p < 0,05/150$). Este último resultado solo fue alcanzado en el grupo de pacientes adquiridos en el hospital universitario de la Universidad de Liège.

Cuando el escenario experimental consideró la asociación de relaciones de orden superior, desde la perspectiva multivariada los resultados alcanzados fueron los siguientes: Utilizando la correlación por distancia sin considerar latencia temporal, se encontró como resultado reproducible tanto en el grupo de pacientes adquiridos en la Universidad de Liège ,como en el Hospital Universitario San José Infantil que la asociación entre giro frontal inferior y el precúneo tiene poder de discriminación estadísticamente significativo entre pacientes con MCS y pacientes con UWS ($p < 0,05/150$). Finalmente, cuando se utilizó la correlación por distancia y se consideró la latencia temporal en el marco experimental multivariado, la asociación entre las relaciones de orden superior centradas en el giro frontal inferior y el precúneo, giro frontal inferior y la corteza cingulada posterior, corteza cingulada media y giro frontal inferior, y, corteza cingulada media y corteza insular mostraron poder de discriminación estadísticamente significativo entre pacientes con MCS y pacientes con UWS en el grupo de pacientes adquiridos en el hospital universitario de la Universidad de Liège ($p < 0,05/150$). Además, las asociaciones entre las relaciones de orden superior centradas en la corteza cingulada media y giro frontal inferior mostraron poder de discriminación estadísticamente significativo entre pacientes con MCS y pacientes con UWS en el grupo de pacientes adquiridos en el Hospital Universitario San José Infantil ($p < 0,05/150$) cuando se utilizó la correlación por distancia y se consideraron las latencias temporales.

4.5. Discusiones

4.5.1. Resumen de hallazgos

En este capítulo se exploraron las asociaciones entre relaciones cerebrales de orden superior. Tres esquemas para determinar una relación de orden superior fueron explorados, particu-

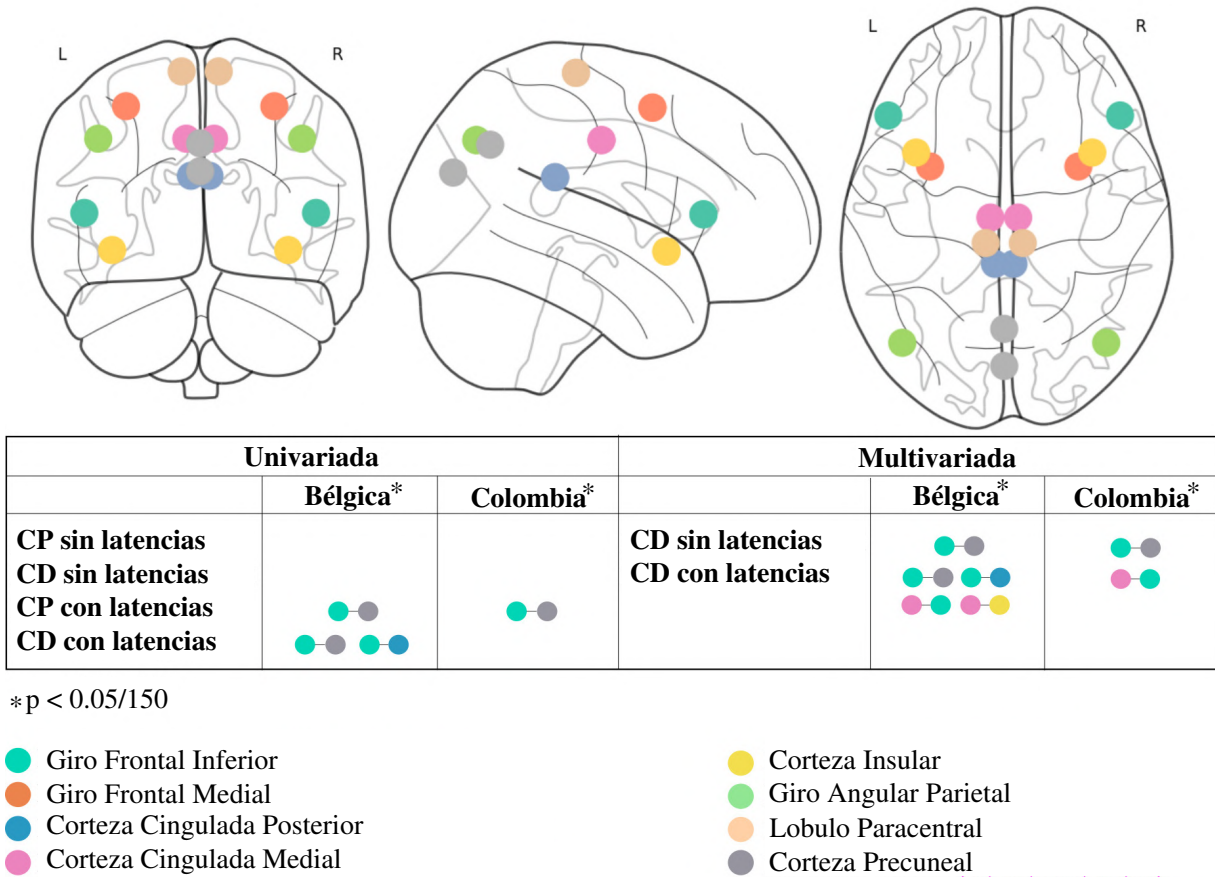


Figura 4-8.: Regiones de interés con poder de discriminación entre pacientes con MCS y pacientes con UWS. La porción superior e inferior de la gráfica muestran la georreferenciación y nombres de las regiones de interés utilizadas como centro de relaciones de orden superior, respectivamente. La porción central de la gráfica muestra cada escenario experimental abordado y las asociaciones entre relaciones de orden superior con poder de discriminación estadísticamente significativo ($p < 0,05/150$).

larmente, estrategias dirigidas por la anatomía, la función y los datos. Por otro lado, dos aproximaciones para estimar la dependencia entre las asociaciones de orden superior fueron implementadas; univariada y multivariada. Dos métricas de asociación entre variables aleatorias y el supuesto de la posible existencia de retrasos en el tiempo también fueron consideradas.

La figura 4-4 mostró como la estrategia dirigida por datos, produce mapas de relaciones de orden superior reproducible entre sujetos controles y entre diferentes grupos poblacionales. Por otro lado, las figuras 4-5, 4-6 y 4-7 muestran como la aproximación multivariada produce resultados más reproducibles en los mapas de conectividad entre relaciones de orden superior en todos los escenarios experimentales considerados. Adicionalmente, siempre que fue considerada la latencia temporal en la aproximación univariada y la correlación de Pearson, se alcanzaron resultados en los mapas de conectividad entre relaciones de orden superior más reproducibles. Finalmente, utilizando una estrategia inspirada en regiones semillas, el poder de discriminación de los niveles de CF entre relaciones de orden superior centradas en regiones de interés fue estimado. Los resultados muestran que la aproximación multivariada logra reproducir los resultados alcanzados por la versión univariada, sin embargo, la versión multivariada mostró posibles biomarcadores no evidenciados previamente.

4.5.2. Representación dirigida por relaciones de orden superior cerebral

Las representaciones basadas en grafos han sido ampliamente utilizadas en las últimas dos décadas para modelar la dinámica cerebral [193]. A pesar de su poder para capturar múltiples propiedades del sistema modelado, sus limitaciones han sido previamente reportadas:

- Limitación en la captura de interacciones entre grupos de entidades cerebrales [194].
- En casos restringidos, las interacciones de orden superior pueden ser descritas por los modelos basados en grafos a través de interacciones de bajo nivel. Sin embargo, la anterior premisa solo sucede en un grupo restringido de escenarios como los descritos por [194].

Tradicionalmente las interacciones de bajo nivel, las cuales solo relacionan dos elementos, han sido típicamente descritas en los modelos basados en grafos cerebrales [193]. Sin embargo, los sistemas altamente complejos generadores de propiedades emergentes como el cerebro, se encuentran ampliamente condicionados por asociaciones de niveles superior [195]. Rudas et al. [102], ya había introducido la noción de este tipo de interacciones cerebrales en escala macroscópica, las cuales fueron formalizadas por Battiston et al. recientemente [194].

Múltiple evidencia ha remarcado el poder descriptivo de las interacciones de orden superior cerebral desde una perspectiva micro y macroscópica [195, 194]. Schneidman et al. previamente había sugerido que la complejidad de ciertos sistemas biológicos, como las interacciones neuronales, requieren de búsquedas exhaustivas sobre todo el dominio, que en la práctica terminan siendo imposibles desde el punto de vista computacional y por esta razón, las técnicas de exploración dependen fundamentalmente de hipótesis que simplifiquen la representación del problema [227]. Bajo esta premisa, Schneidman et al. evidenció la existencia de relaciones de nivel superior entre múltiples grupos poblacionales de neuronas al interior de la retina de los vertebrados [227]. Otro caso interesante de evidencia de la existencia de relaciones cerebrales de orden superior a escala microscópica, es la evidencia reportada por Ganmor et al. [228] y Yu et al. [166]. Particularmente, ambos trabajos evidenciaron que la consideración de relaciones de orden superior entre grupos neuronales mejora la representación y predicción de la dinámica cortical en monos despiertos y en la interacción neuronal a la respuesta visual de gatos bajo anestesia [228, 166].

Por otro lado, desde una perspectiva macroscópica también existe evidencia de la existencia de relaciones cerebrales de orden superior [166]. Recientemente Huang et al. sugirió que las interacciones de orden superior con niveles de asociación relativamente débiles, podría ser una propiedad generalizada en las redes funcionales macroscópicas del cerebro; lo que necesariamente implica un predominio de las asociaciones entre pares (orden inferior) en esta escala cerebral y, por tanto, valida el uso extensivo de los enfoques basados en la representación guiada tradicionalmente por la teoría de grafos [229]. En otro contexto, las relaciones de nivel superior han mostrador la capacidad de generar descriptores con mayor fiabilidad, una predicción más sólida de las diferencias individuales entre sujetos y una mayor sensibilidad a los estados cerebrales dentro de los individuos [101]. En general, la evidencia se encuentra acorde a los resultados reportados en este capítulo remarcando que las asociaciones de orden superior y en general las aproximaciones multivariadas entre estas asociaciones, proporcionan de manera confiable información más poderosa sobre la organización funcional del cerebro de un individuo y su relación con diferentes estados mentales [195].

4.5.3. Relaciones de orden superior cerebral y no linealidades

Típicamente las interacciones de orden superior generan nuevas fuentes de no linealidad en los sistemas complejos, las cuales, difícilmente quedarán representadas con base en los enfoques tradicionales que utilizan grafos [194]. Estas no linealidades han mostrado ser una propiedad característica de los sistemas complejos como el cerebro humano y no deben ser omitidas dentro de su representación [230]. De hecho, los resultados descritos en este capítulo, particularmente las figuras 4-5, 4-6 y 4-7 enfatizan el poder descriptivo de las no linealidades en la caracterización de la dinámica cerebral. Múltiple evidencia ha sugerido que el cerebro humano visto desde cierta perspectiva particular funciona como un oscilador inicialmente

caótico que tiende a estar sincronizado por no linealidades, es decir, sus partes individuales al final de la estabilización de sus oscilaciones confluyen a relaciones no lineales de orden superior [231].

Reciente evidencia también mostró, que las asociaciones de orden superior en escalas microscópicas desencadenan no linealidades en la escala macroscópica [232]. Así, estas no linealidades podrían estar induciendo transiciones abruptas entre estados incoherentes y estados sincronizados en el cerebro humano [232]. Esto sucedería sin la necesidad de que emerjan características adicionales en el sistema como retrasos en el tiempo o correlaciones dinámicas en el tiempo [232]. En el contexto del cerebro humano, estos estados incoherentes estarían reflejados en los estados en reposo, mientras que los estados sincronizados corresponderían a los estados mentalmente activos y los cambios abruptos entre estados mediados por relaciones de orden superior y no linealidades, permitiría las transiciones a la ejecución de tareas cognitivas [232]. Esta evidencia una vez más, señala el rol fundamental de las asociaciones de nivel superior y su posible relación con la emergencia de no linealidades y se encuentra acorde a los resultados mostrados en las figuras 4-5, 4-6, y 4-7 de este trabajo. Si bien, en este trabajo no se profundizó en la determinación causal de las asociaciones de orden superior y las no linealidades en la dinámica cerebral de pacientes con DoCs, si se pudo evidenciar una asociación entre ambas características y su poder descriptivo de la dinámica cerebral en este grupo de pacientes. Eso sugiere, que posiblemente los estudios previos en la literatura donde se describe la dinámica cerebral de este grupo de pacientes podrían estar sesgados por el modelo utilizado para la caracterización de la dinámica cerebral. La magnitud de ese sesgo y sus implicaciones deberán ser evaluados en trabajos futuros.

4.5.4. Interpretación de las relaciones de orden superior

La reciente introducción de la noción de relaciones de orden superior cerebral y su exploración en este trabajo en el contexto de la dinámica cerebral de pacientes con DoCs, pone en manifiesto diversos retos adicionales. Por ejemplo, las relaciones de orden superior pueden definir asociaciones entre múltiples unidades cerebrales, hecho que conceptualmente define grupos de unidades cerebrales y que dificulta la interpretabilidad de estos grupos emergentes. Tal como mencionó recientemente Battiston et al. [194], las relaciones de orden superior vislumbran un nuevo paisaje aún inexplorado para el entendimiento de los sistemas complejos, sin embargo, estas podrían hacer algunas observaciones importantes sobre la naturaleza de cada sistema. En este capítulo fueron explorados tres diferentes aproximaciones para la definición de la estructura de asociaciones de orden superior. Particularmente, se exploraron aproximaciones guiadas por la anatomía, la función y la dinámica cerebral, ver sección 4.3.3. Para el caso de las dos primeras aproximaciones, la interpretabilidad de las relaciones de orden superior está íntimamente dada por la conceptualización de cada parcelación utilizada, es decir, el entendimiento de cada asociación de orden superior fue interpretado a priori

desde que se fundamentó cada atlas. En el caso de la estrategia dirigida por los datos basados en la dinámica cerebral a nivel de grupo, la interpretación de cada caso genera retos adicionales. En este capítulo se utilizó la estrategia sugerida por Guo et al. [221] en la cual las relaciones de orden superior fueron definidas como cualquier asociación lineal entre la dinámica temporal de múltiples unidades espaciales cuando condiciones de poca densidad (*sparse*) en la solución fueron impuestas. La unidad espacial utilizada para este caso fueron regiones de interés de 216 mm^3 tal como sugirió [142] lo que implica que el dominio espacial solo de materia gris fue de aproximadamente 5000 ROIs para cada sujeto. Teniendo estas cifras como premisa, las asociaciones de orden superior centradas en ROIs como se describió en la sección 4.3.3 ejemplifican hiper relaciones de hasta 1000 elementos. La conceptualización e interpretación del significado de este tipo de relaciones de orden superior deberán ser abordadas en profundidad en trabajos futuros.

4.5.5. Interacciones multivariadas retrasadas en el tiempo:

Los resultados descritos en este capítulo sugieren dos hallazgos importantes relacionados con la inclusión de los retrasos en el tiempo como una característica eximia dentro de los modelos descriptores de la dinámica cerebral:

- Las figuras 4-5, 4-6 y 4-7 muestran como para todos los escenarios validados la inclusión de los retrasos en el tiempo máxima la reproducibilidad de la CF en los grupos objeto de estudio.
- El hallazgo descrito en el punto anterior es consistente sólo si no es utilizado como medida de asociación la correlación por distancia.

El primer hallazgo es explicado dada la evidencia reciente descrita por [123, 117, 115, 142]. Hace tan sólo unos años, los retrasos en el tiempo fueron descritos como una característica resultante de la estructura temporal de la señal BOLD [123, 117]. Esta importante propiedad parece ser la explicación al porque unidades espacialmente distantes en el cerebro presentan un orden superior de acoplamiento en su comunicación [117, 115]. Esta reciente descripción amplió significativamente el espectro de posibilidades metodológicas a explorar en diversos contextos para múltiples estados mentales [117, 115]. Más reciente, esta propiedad fue explorada para caracterizar y determinar su poder discriminador en pacientes con DoCs [142]. Rudas et al. mostró que los retrasos en el tiempo efectivamente parecen jugar un rol relevante en la comunicación funcional en pacientes con DOC. Particularmente, la corteza media del cíngulo fue descrita como un receptor fundamental de comunicación cerebral en sujetos controles. Anatómicamente se ha descrito que esta corteza media del cíngulo recibe conexiones aferentes desde la corteza parietal que se integran con información de las cortezas frontales, insular, temporal y cingulada para regular las funciones cognitivas y sensoriomotoras [168, 165]. Sin embargo, en pacientes en estados severos de pérdida de la conciencia

esta corteza parece perder su papel de integrador/modulador y emerge con un nuevo rol de emisor de información. Toda esta evidencia resumidamente resalta la relevancia de los retrasos en el tiempo como un descriptor adicional de la dinámica cerebral.

El segundo hallazgo es consistente con el comportamiento esperado de un modelo descriptivo basado en la correlación por distancia [233]. La correlación por distancia determina la dependencia estadística entre dos variables aleatorias, así, dos variables estadísticamente independientes tendrán correlación por distancia igual a 0 [103]. Esta noción de dependencia enfatiza la idea de cambios conjuntos entre series de tiempo (incrementos o decrementos temporales) como principal descriptor de la dependencia temporal. De esta forma, aun cuando no exista sincronización perfecta para la dependencia temporal entre dos series de tiempo, sus cambios conjuntos serán descritos y cuantificados por la correlación por distancia [233]. De esta manera, los resultados descritos en la figura 4.3.3 confirman la anterior premisa. Nuestros hallazgos muestran que sólo existen diferencias estadísticamente significativas entre las unidades experimentales, cuando son comparados los modelos univariados con retrasos en el tiempo versus sin retrasos en el tiempo. Esta premisa es correcta sólo si se utiliza la correlación de Pearson como descriptor de las dependencias entre series de tiempo. Esto sugiere acorde a la evidencia previamente descrita, que la representación de la dinámica temporal cerebral no es diferente en si misma cuando la correlación por distancia es utilizada como medida de asociación temporal. De manera tal que esto implica, que la evidencia previamente reportada en la literatura donde las dependencias temporales de la dinámica cerebral fueron caracterizadas por la correlación de Pearson pudieron haber omitido críticamente la latencia en la señal BOLD y, por ende, pudo haber sobre simplificado el fenómeno estudiado. Por el contrario, la literatura que previamente describió la dinámica temporal cerebral con asociaciones por correlación por distancia, en principio pudo tener representaciones más consistentes con la naturaleza del fenómeno en cuestión.

4.5.6. Interacción entre relaciones de orden superior y los estados alterados de conciencia

En este capítulo se introdujo la noción de interacciones entre relaciones cerebrales de orden superior como una generalización de la CF desde una perspectiva multivariante. Esta aproximación reveló la existencia de dinámicas ocultas de orden superior que pueden potencialmente discriminar entre grupos de pacientes con DoCs, ver figura 4-8. Adicionalmente, se comparó el escenario experimental multivariante con la aproximación clásica de CF univariante guiada por teoría de grafos. Los resultados mostraron que la versión multivariante guiada por los datos expone mayor cantidad de asociaciones entre relaciones de orden superior comparado con la versión univariante de la CF. Este resultado es consistente con lo enunciado previamente por Saggar et al. [197] referente a la selección de los modelos de representación de la dinámica cerebral, de forma tal que, modelos sobre-simplificantes de di-

cha representación como los exhibidos con base en la teoría clásica de grafos pueden ocultar a dinámicas que pueden ser críticas para propiedades emergentes como la conciencia humana.

Los resultados descritos en la figura **4-8** muestran las asociaciones entre relaciones de orden superior centradas en algunas regiones semillas previamente descritas en la sección 4.3.6, que muestra potencial diferenciador en los grupos de pacientes con MCS y UWS. Interesantemente, los mismos potenciales biomarcadores descritos con la aproximación basada en grafos fueron evidenciados en la representación de hipergrafos de asociaciones de relaciones de orden superior. Particularmente, la hiperasociación entre el giro frontal - el precúneo y el giro frontal - corteza posterior del cíngulo, tres regiones significativas dentro de la red por defecto mostraron poder de discriminación entre pacientes con MCS y pacientes con UWS, ver figura **4-8**. Específicamente, estas hiper relaciones parecen reducir sus niveles de CF en pacientes con UWS comparado con los pacientes con MCS. Este hallazgo se encuentra concordante con la evidencia reportada por Demertzi et al. [15] en término de reducción de los niveles de conectividad intrínsecos de la red por defecto en pacientes con DoCs.

Sin embargo, relaciones emergentes originalmente no capturadas por la aproximación univariada son evidenciadas. Particularmente las hiper-asociaciones entre la porción media del cíngulo - giro frontal inferior y la porción media del cíngulo - corteza insular, emanaron con potencial diferenciador entre los grupos de pacientes con MCS y UWS, cuando la representación basada en asociaciones de relaciones de orden superior fue utilizada. Este hallazgo sugiere que la representación multivariada tal como se introdujo en este trabajo al menos reproduce los mismos hallazgos evidenciados con el esquema tradicional de representación basado en teoría de grafos. De hecho, los resultados muestran un poder de descripción superior en la aproximación multivariada comparada con la aproximación univariada. Recientemente, Qin et al. mostraron la existencia de un circuito de orden superior centrado en regiones de procesamiento sensorial y motor y que parecen soportar la emergencia de la conciencia [234]. Particularmente, las áreas motoras suplementarias, la circunvolución supramarginal bilateral (parte del lóbulo parietal inferior), la corteza cingulada y la circunvolución temporal media izquierda fueron reportadas con alto nivel de centralidad en este circuito de relación de orden superior en estados preservados de conciencia [234]. Adicionalmente, Qin et al. mostró una reducción en los niveles de centralidad de la corteza cingulada anterior en estados de conciencia reducida, evidencia que concuerda con el hallazgo reportado en la figura **4-8** en que la hiper asociación centrada en la porción media del cíngulo mostró niveles reducidos en pacientes con UWS comparados contra pacientes en MCS, cuando se asoció con la hiper relación centrada en la corteza insular y el giro frontal inferior. Notablemente, esta evidencia sólo pudo ser observada en la aproximación multivariada de la CF.

4.5.7. Consideraciones metodológicas

El presente capítulo describe un análisis multivariado entre relaciones de orden superior cerebral en pacientes con DoCs. Los resultados fueron previamente descritos y discutidos, sin embargo, algunas consideraciones metodológicas deben ser expuestas para el correcto entendimiento de las ideas expuestas en este capítulo:

- Escala espacial: La escala espacial utilizada como referencia durante la experimentación fueron regiones de interés con 6 mm^3 . Esta transformación fue necesaria para reducir la carga computacional. Aun cuando en [119, 142] han validado esta aproximación, esta transformación puede incluir un sesgo en los análisis el cual debe ser considerado en la interpretación de estos resultados.
- Fuentes de información: Tres fuentes de información fueron utilizadas para la experimentación en este estudio, ver 4.3.2. Las fuentes de información fueron colectadas de manera independiente y han sido previamente utilizadas en otros estudios [13, 97, 235, 142]. Estas fuentes han sido ampliamente validadas, sin embargo, son grupos de datos heterogéneas en el proceso de adquisición e inclusión de pacientes o sujetos controles en los estudios. Esta divergencia podría introducir una variable adicional a controlar durante la experimentación. Su efecto deberá ser calculado en trabajos futuros.
- Interpretabilidad de las relaciones de orden superior: Una relación de orden superior fue establecida según la metodología descrita 4.3.3 para la estrategia guiada por los datos. Dado que la escala espacial utilizada es cercana a al nivel vóxel (216 mm^3 - 27 vóxels con un tamaño de vóxel de $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}$) [119], el número de elementos contenidos en una relación de orden superior podría dificultar su interpretación. Así, en algunos casos las relaciones de orden superior centradas en regiones de interés podrían sólo contener elementos conocidos para el caso explorado, también podrían contener relaciones desconocidas cuya interpretación debería ser evaluada en trabajos futuros.

4.6. Conclusiones

En este capítulo se mostró que los modelos de asociación entre relaciones cerebrales de orden superior es una representación más adecuada de la dinámica cerebral en pacientes con DoCs. Adicionalmente, la latencia temporal parece ser un descriptor importante en la caracterización de la dinámica que subyace a la emergencia de la conciencia. Así, la representación multivariada con latencias temporales de la dinámica cerebral mostró un amplio poder descriptivo de la dinámica cerebral en pacientes con DoCs. Este poder descriptivo se reflejó en la estimación de dos asociaciones entre relaciones de orden superior centradas en regiones de interés. Particularmente las asociaciones entre las relaciones de orden superior centradas en la porción media del cíngulo - giro frontal inferior y la porción media del cíngulo - corteza

insular. Interesantemente, la porción media del cíngulo, una región con conexiones aferentes de la corteza parietal que se integran con otras regiones de procesamiento cognitivas y sensoriomotoras emergió como centro de relaciones de orden superior con poder de discriminación entre pacientes con DoCs. Experimentación sobre otras fuentes de información imagenológicas deben ser consideradas en trabajos futuros para confirmar la evidencia aquí reportada.

5. Conclusiones y perspectivas

La comprensión del cerebro humano como un sistema altamente complejo, necesariamente ha tomado dos cursos en la historia de la humanidad. Inicialmente, hemos intentado abordar este problema desde el reduccionismo, es decir, hemos modelado su dinámica desde una perspectiva simple de comprender y relativamente fácil de tratar para la misma humanidad con las herramientas disponibles en un punto dado de la historia. Sin embargo, esta aproximación puede sobre simplificar las nociones de la estructura misma del sistema y en consecuencia, nuestro entendimiento de algunos fenómenos derivados de su complejidad misma. Particularmente, las aproximaciones tradicionales simplificantes han omitido algunas propiedades intrínsecas y enriquecidas de los sistemas complejos, como la no linealidad en las asociaciones, los retrasos en el tiempo y las asociaciones de orden superior. En sistemas como el cerebro humano, estas propiedades comúnmente omitidas parecen jugar un rol trascendental en la generación de sus propiedades emergentes.

A pesar de lo anteriormente expuesto, dicha conducta ha posibilitado que la humanidad haya podido mover la frontera de su conocimiento en relación a múltiples enigmas que permanecieron como retos durante los siglos pasado, sin embargo, la metodología en sí se ha convertido en una restricción cuando nos hemos acercado peligrosamente al límite de su poder explicativo. Si bien la humanidad ha podido entender muchos aspectos relacionados con el funcionamiento del cerebro humano explorándolo de forma individual a través de sus partes, propiedades emergentes como los procesos cognitivos, perceptuales y la conciencia, continúan siendo enigmáticos para nosotros. Fenómenos como los anteriormente descritos requieren de nuevos enfoques para su entendimiento. Las partes de forma aislada ya no son relevantes para estos procesos, sino la forma como estas partes se asocian para construir relaciones de orden superior.

Múltiples estrategias han sido exploradas para modelar sistemas complejos como el cerebro humano. Muchas de ellas se han basado en la estrategia de simplificación durante el modelado, con el objetivo anteriormente expuesto de simplificar las complejidades y maximizar la interpretabilidad. Sin embargo, durante los últimos 5 años un cantidad abrumadora de estudios de divulgación han resaltado un sin fin de limitantes en este tipo de abordaje tradicional. Particularmente, las relaciones no lineales han sido reportadas como una propiedad tan común como las linealidades en la dinámica cerebral en todo tipo de escala espacial y temporal. También, las dinámicas de latencia temporal han sido etiquetadas como una

nueva estructura temporal de la señal BOLD y posiblemente, la explicación del porque la estructura espacial del cerebro humano (redes en estado de descanso), aún cuando refleja patrones espacialmente distantes, estos se encuentran temporalmente sincronizados. Además, las relaciones binarias entre paredes de entidades solo son capaces de ver una porción de las complejas dinámicas subyacentes en el cerebro humano. De esta forma, se ha introducido la noción de relaciones de orden superior para referirnos a asociaciones entre más de una entidad cerebral. Este tipo de hiper asociaciones parece estar presente en el cerebro humano de forma intrínseca y parecen jugar un rol relevante en la emergencia de las no linealidades.

Dada las anteriores premisas, esta tesis doctoral abordó el problema de la representación de la dinámica cerebral en el contexto del entendimiento y el poder discriminador de estados mentales en pacientes con DoCs. Dos hallazgos metodológicos relevantes fueron discutidos en este estudio. Particularmente la representación basada en hipergrafos de asociación de relaciones de orden superior y la consideración de las latencias temporales como descriptores fundamentales de propiedades emergentes como la conciencia humana. Ambas características mostraron ser relevantes en los procesos de caracterización de la dinámica cerebral de pacientes con DoCs. De hecho, ambas aproximaciones deberían ser consideradas irrestrictamente dentro de los contextos tradicionales de análisis y caracterización de la dinámica cerebral humanada utilizando técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética funcional. Finalmente, la estimación de la conectividad multivariada entre relaciones de orden superior produjo hiper asociaciones centradas en la porción media del cíngulo que parecen jugar un rol crítico en los estados preservados de la conciencia y que a su vez parece desaparecer en estados severos de pérdida de la conciencia como en pacientes con UWS.

5.1. Limitaciones generales

Una limitación de nuestro estudio se refiere al tamaño de muestra relativamente pequeño y a la variabilidad individual de cada sujeto. Para el grupo de pacientes, dos fuentes de información de neuroimágenes fueron utilizada: grupo de pacientes adquiridos en el hospital universitario de la Universidad de Liège, Bélgica y pacientes adquiridos en el hospital San José Infantil de la ciudad de Bogotá, Colombia. Particularmente, 48 y 26 pacientes con DoCs, respectivamente. Aun cuando considerando las limitantes logísticas para la adquisición de este tipo fuentes de información el repositorio podría considerarse de tamaño razonable comparado con la mayoría de estudios divulgados sobre los DoC, también en cierto que el repositorio de datos aquí utilizado podría considerarse pequeño para inferencias con cierto poder estadístico.

Por otro lado, ambos grupos de pacientes fueron neurológicamente evaluados utilizando para ellos la escalada CRS-R. Un experto para cada fuente de información fue el encargado de aplicar la escala para cada caso de forma independiente. Sin embargo, evidencia reciente

sugiere la necesidad de aplicar la escala de forma repetitiva al menos cinco veces para evitar sesgo de opinión por parte del experto examinador. A pesar de ello, esto en la práctica parece requerir de una logística poco alcanzable en entornos clínicos reales. Esta restricción por tanto, resalta como una posible limitante metodología para este estudio.

5.2. Trabajos futuros

Como trabajos futuros visionamos múltiples escenarios con gran potencial científico para ser explorados derivados de esta tesis doctoral. Particularmente, la evaluación de la emergencia de las relaciones de orden superior y sus respectivas asociaciones multivariadas en otros escenarios de estados alterados de la conciencia como en estados de coma, estados de sueño profundo y estados de inconsciencia inducida por fármacos. También consideramos, que la relación entre las asociaciones de orden superior y las no linealidades dentro de la dinámica cerebral humana debe ser explorada en profundidad. Creemos, que de este tipo de relaciones inevitablemente se fundamentan propiedades emergentes como la conciencia. Finalmente, consideramos que los hallazgos aquí reportados deben ser confirmados en un estudio de gran escala multicentrico a escala global. Esto posibilitaría la confirmación general de múltiples hallazgos previos con relación a la existencia o no de potenciales biomarcadores de los estados alterados de la conciencia construidos a partir de análisis sobre neuroimágenes.

5.3. Consideraciones Éticas

La presente tesis doctoral garantiza el cumplimiento de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos estipulados en la Declaración de Helsinki en su última actualización Fortaleza 2013, así como el informe Belmont que exponen los principios generales de investigación con seres humanos. Adicionalmente, se consideraron los lineamiento estipulados en la Resolución Número 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en el país.

Para todas las fuentes de información utilizadas, se garantiza la existencia de un consentimiento informado de los participantes o sus apoderados. Dicho consentimiento explícitamente detalló los beneficios de la investigación para cada participante y los potenciales riesgos de participar en la investigación.

A. Anexo A: Información demográfica repositorio Coma Science Group

| Alias | Sex | Edad | Etiología | Días desde el evento | Coma Recovery Scale-Revised | | | | | | | Total |
|-------|-----|------|--------------------------|----------------------|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|------------------------------|--------------|------------------|----|-------|
| | | | | | Func. Auditivas | Func. Visuales | Func. Motoras | Func. Verbales | Comunicación | Arousal | | |
| MCS01 | m | 30 | Trauma | 246 | Movimientos reproducibles a ordenes | Fijación | Flexión con retracción | Vocalización - gesticulación | Ninguna | Con estimulación | 10 | |
| MCS02 | f | 74 | hemorragia subaracnoides | 18 | Alarma auditiva | Ninguna | Postura anormal | Reflejo Oral | Intencional | Con estimulación | 5 | |
| MCS03 | m | 52 | Seizure | 20 | Movimientos reproducibles a ordenes | Seguimiento Visual | Flexión con retracción | Vocalización - gesticulación | Intencional | Sin estimulación | 13 | |
| MCS04 | f | 43 | Hemorragia subaracnoides | 31 | Alarma auditiva | Seguimiento Visual | Flexión con retracción | Reflejo Oral | Ninguna | Sin estimulación | 7 | |
| MCS05 | m | 65 | Trauma | 28 | Movimientos reproducibles a ordenes | Fijación | Flexión con retracción | Reflejo Oral | Ninguna | Con estimulación | 9 | |
| MCS06 | m | 47 | Trauma | 533 | Movimientos reproducibles a ordenes | Reconocimiento de objetos | Flexión con retracción | Reflejo Oral | Ninguna | Sin estimulación | 13 | |
| MCS07 | m | 41 | Anoxia | 9900 | Movimientos reproducibles a ordenes | Seguimiento Visual | Flexión con retracción | Vocalización - gesticulación | Ninguna | Sin estimulación | 12 | |
| MCS08 | m | 37 | Trauma | 342 | Movimientos reproducibles a ordenes | Reconocimiento de objetos | Localización de estimulación nociva | Reflejo Oral | Ninguna | Sin estimulación | 14 | |
| MCS09 | m | 37 | Trauma | 134 | Movimientos reproducibles a ordenes | Seguimiento Visual | Flexión con retracción | Reflejo Oral | Ninguna | Sin estimulación | 10 | |
| MCS10 | f | 34 | Trauma | 3034 | Movimientos reproducibles a ordenes | Seguimiento Visual | Flexión con retracción | Vocalización - gesticulación | Ninguna | Sin estimulación | 12 | |
| MCS11 | m | 62 | ACV | 13 | Ninguna | Seguimiento Visual | Flexión con retracción | Reflejo Oral | Ninguna | Con estimulación | 7 | |
| MCS12 | f | 59 | ACV | 21 | Alarma auditiva | Seguimiento Visual | Flexión con retracción | Ninguna | Ninguna | Sin estimulación | 8 | |
| MCS13 | f | 34 | Trauma | 1077 | Movimientos reproducibles a ordenes | Reconocimiento de objetos | Flexión con retracción | Ninguna | Intencional | Con estimulación | 12 | |
| MCS14 | m | 38 | ACV | 1854 | Movimientos reproducibles a ordenes | Seguimiento Visual | Flexión con retracción | Vocalización - gesticulación | Ninguna | Con estimulación | 9 | |
| MCS15 | m | 31 | Trauma | 849 | Movimientos reproducibles a ordenes | Reconocimiento de objetos | Flexión con retracción | Reflejo Oral | Ninguna | Sin estimulación | 13 | |
| MCS16 | m | 29 | Trauma & anoxia | 64 | Alarma auditiva | Seguimiento Visual | Flexión con retracción | Reflejo Oral | Ninguna | Sin estimulación | 9 | |
| MCS17 | m | 23 | Trauma | 301 | Alarma auditiva | Seguimiento Visual | Flexión con retracción | Reflejo Oral | Ninguna | Sin estimulación | 9 | |
| MCS18 | m | 60 | Trauma | 12 | Movimientos reproducibles a ordenes | Reconocimiento de objetos | Reacción motora automática | Verbalización inteligible | Intencional | Con estimulación | 18 | |
| MCS19 | f | 36 | Anoxia | 460 | Movimientos reproducibles a ordenes | Seguimiento Visual | Flexión con retracción | Vocalización - gesticulación | Intencional | Sin estimulación | 13 | |

Tabla de páginas previas

| | | | | | | | | | | | |
|-------|---|----|--|------|--|---------------|----------------------|------------------------------|---------|------------------|----|
| MCS20 | f | 68 | Hemorragia subaracnoidea | 1383 | Movimientos reproducibles a ordenes | Alarma Visual | Postura anormal | Reflejo Oral | Ninguna | Sin estimulación | 8 |
| MCS21 | m | 35 | Trauma | 1331 | Movimientos reproducibles a ordenes | Ninguna | Flexión con tracción | Reflejo Oral | Ninguna | Sin estimulación | 8 |
| MCS22 | m | 73 | Trauma | 35 | Ninguna | Fijación | Ninguna | Reflejo Oral | Ninguna | Con estimulación | 4 |
| MCS23 | m | 21 | Trauma | 2078 | Movimientos conscientes ante una orden | Ninguna | Flexión con tracción | Vocalización - gesticulación | Ninguna | Sin estimulación | 10 |
| MCS24 | m | 66 | Trauma | 674 | Movimientos reproducibles a ordenes | Ninguna | Postura anormal | Vocalización - gesticulación | Ninguna | Con estimulación | 7 |
| UWS01 | m | 49 | Anoxia | 2889 | Reflejos excitados | Ninguna | Postura anormal | Vocalización/gesticulación | Ninguna | Con estimulación | 5 |
| UWS02 | m | 74 | Anoxia | 92 | Alarma auditiva | Ninguna | Postura anormal | Reflejo Oral | Ninguna | Con estimulación | 4 |
| UWS03 | m | 67 | ACV | 43 | Alarma auditiva | Ninguna | Flexión con tracción | Reflejo Oral | Ninguna | Con estimulación | 5 |
| UWS04 | f | 53 | Metabólico (encefalopatía de Wernicke) | 28 | Alarma auditiva | Ninguna | Flexión con tracción | Reflejo Oral | Ninguna | Con estimulación | 5 |
| UWS05 | f | 63 | Hemorragia subaracnoidea | 32 | Alarma auditiva | Alarma Visual | Ninguna | Reflejo Oral | Ninguna | Con estimulación | 5 |
| UWS06 | f | 63 | Anoxia | 1210 | Alarma auditiva | Ninguna | Postura anormal | Reflejo Oral | Ninguna | Con estimulación | 4 |
| UWS07 | m | 29 | Trauma & anoxia | 72 | Ninguna | Alarma Visual | Flexión con tracción | Reflejo Oral | Ninguna | Con estimulación | 6 |
| UWS08 | f | 74 | ACV | 40 | Ninguna | Ninguna | Flexión con tracción | Reflejo Oral | Ninguna | Con estimulación | 4 |
| UWS09 | m | 58 | Trauma | 24 | Ninguna | Alarma Visual | Flexión con tracción | Ninguna | Ninguna | Con estimulación | 4 |
| UWS10 | f | 44 | Anoxia | 8 | Ninguna | Ninguna | Postura anormal | Ninguna | Ninguna | Con estimulación | 2 |
| UWS11 | m | 63 | ACV | 30 | Alarma auditiva | Alarma Visual | Flexión con tracción | Vocalización - gesticulación | Ninguna | Sin estimulación | 8 |
| UWS12 | f | 45 | Trauma | 34 | Alarma auditiva | Ninguna | Flexión con tracción | Reflejo Oral | Ninguna | Con estimulación | 5 |
| UWS13 | f | 27 | Trauma | 806 | Alarma auditiva | Ninguna | Flexión con tracción | Reflejo Oral | Ninguna | Con estimulación | 5 |
| UWS14 | m | 87 | Hemorragia subaracnoidea | 7 | Ninguna | Ninguna | Flexión con tracción | Reflejo Oral | Ninguna | Con estimulación | 4 |
| UWS15 | f | 41 | Anoxia | 1572 | Alarma auditiva | Ninguna | Postura anormal | Reflejo Oral | Ninguna | Sin estimulación | 5 |
| UWS16 | m | 44 | ACV | 27 | Alarma auditiva | Ninguna | Postura anormal | Ninguna | Ninguna | Sin estimulación | 4 |
| UWS17 | m | 14 | Trauma | 257 | Alarma auditiva | Alarma Visual | Postura anormal | Reflejo Oral | Ninguna | Sin estimulación | 6 |
| UWS18 | m | 25 | Trauma | 486 | Alarma auditiva | Ninguna | Flexión con tracción | Reflejo Oral | Ninguna | Con estimulación | 5 |
| UWS19 | f | 69 | Anoxia | 50 | Alarma auditiva | Ninguna | Flexión con tracción | Reflejo Oral | Ninguna | Con estimulación | 5 |

Tabla de paginas previas

| | | | | | | | | | | | |
|-------|---|----|--------|------|----------------------|---------------|-----------------------------|---------------------------------|---------|-----------------------|---|
| UWS20 | f | 49 | ACV | 129 | Alarma auditi- va | Ninguna | Ninguna | Reflejo Oral | Ninguna | Sin estimula- ción | 4 |
| UWS21 | m | 36 | Anoxia | 2031 | Alarma auditi- va | Ninguna | Postura anor- mal | Vocalización - gesticulación | Ninguna | Sin estimula- ción | 6 |
| UWS22 | m | 34 | Anoxia | 7814 | Alarma auditi- va | Alarma Visual | Postura anor- mal | Reflejo Oral | Ninguna | Con estimula- ción | 6 |
| UWS23 | m | 33 | Anoxia | 456 | Alarma auditi- va | Ninguna | Postura anor- mal | Vocalización | Ninguna | Sin estimula- ción | 6 |
| UWS24 | f | 49 | ACV | 277 | Alarma auditi- va | Ninguna | Flexión con re- tracción | Vocalización - gesticulación | Ninguna | Con estimula- ción | 6 |

**B. Anexo B: Información demográfica
repositorio Hospital Universitario San
José Infantil**

| Alias | Edad | Etiología | Días UCI | Conciencia | Glasgow |
|-------|------|----------------|--------------|------------|---------|
| 10 | 67 | TCE | 13 | UWS | 10 |
| 12 | 75 | Hipoxia/Anoxia | 33,9 | UWS | 8 |
| 14 | 39 | TCE | 2,25 | UWS | 8 |
| 15 | 62 | TCE | 10 | MCS | 3 |
| 16 | 62 | TCE | 5,4 | UWS | 6 |
| 17 | 69 | ACV | 18,4 | UWS | 7 |
| 18 | 34 | Hipoxia/Anoxia | 3,25 | UWS | 8 |
| 19 | 92 | Hipoxia/Anoxia | 1,5 | UWS | 8 |
| 20 | 52 | Hipoxia/Anoxia | 21,4 | UWS | 8 |
| 21 | 76 | Hipoxia/Anoxia | 20,8 | UWS | 4 |
| 23 | 82 | ACV | 0,8333333333 | UWS | 8 |
| 73 | 62 | ACV | 12,2 | MCS | 3 |
| 74 | 75 | Hipoxia/Anoxia | 39,7 | UWS | 6 |
| 80 | 90 | ACV | 2,6 | MCS | 7 |
| 86 | 55 | ACV | 16,9 | UWS | 6 |
| 94 | 78 | ACV | 6,0 | UWS | 8 |
| 103 | 29 | TCE | 23,0 | MCS | 4 |
| 104 | 74 | ACV | 25,8 | UWS | 8 |
| 113 | 38 | Hipoxia/Anoxia | 17,5 | MCS | 8 |
| 128 | 49 | TCE | 15 | UWS | 5 |
| 142 | 23 | Hipoxia/Anoxia | 16,5 | MCS | 4 |
| 154 | 73 | ACV | 5,1 | MCS | 8 |
| 157 | 88 | ACV | 123,4 | MCS | 6 |
| 165 | 55 | ACV | 9 | MCS | 6 |
| 192 | 50 | Hipoxia/Anoxia | 9,6 | UWS | 6 |
| 208 | 48 | Hipoxia/Anoxia | 106,4 | MCS | 4 |

C. Anexo C: Correlación por distancia

La correlación por distancia es una novedosa medida estadística para calcular la dependencia entre dos variables aleatorias en dimensiones arbitrarias. Dada una distribución con un momento de primer orden finito, la correlación por distancia R generaliza la idea de correlación en dos formas fundamentales:

- $R(X, Y)$ es definido para X y Y , dos variables aleatorias en dimensiones arbitrarias.
- $R(X, Y) = 0$, si y solo si, X y Y son estadísticamente independientes.

La correlación por distancia esta basada en las propiedades de la función característica de cada variable (La transformada de Fourier definida como un distribución de probabilidades). Si una variable admite un función de densidad de probabilidad, entonces, la función característica es la transformada inversa de Fourier de la función de densidad de probabilidad. Esta transformación entre variables reales a variable complejas, permite la aplicación de todo el poder del análisis funcional. En general, la función característica provee un forma alternativa de describir una variable aleatoria, similarmente a una función de distribución acumulada.

C.1. Definición teórica de la medida de correlación por distancia

Notación: Sea $p > 0$, $\in \mathbb{Z}$ y $X = (X_1, \dots, X_p)$ un vector aleatorio en \mathbb{R}^p . Sea otro vector en \mathbb{R}^p , tal que $s = (s_1, \dots, s_p)$, la norma Euclidiana para el vector s en \mathbb{R}^p está denotada por $\|s\| = \sqrt{(s_1^2 + \dots + s_p^2)}$. Adicionalmente, el producto interno estándar entre s y X es denotado por $\langle s, X \rangle = s_1 X_1 + \dots + s_p X_p$. Considerando que, $q > 0 \in \mathbb{Z}$, un vector $t \in \mathbb{R}^q$ y un vector aleatorio $Y \in \mathbb{R}^p$, el cual está asociado con X . La norma Euclídea $\|t\|$ y el producto interno $\langle t, Y \rangle$ en \mathbb{R}^q están definido similar a como sigue:

Función característica: La función característica está definida como el valor esperado de e^{isX} , donde $i = \sqrt{-1}$ es la unidad imaginaria, y s es el argumento de la función característica, por tanto:

- La función característica ϕ_X , es una transformación desde $\mathbb{R} \rightarrow \mathbb{C}$
- $\phi_X(s) = E[e^{isX}] = \int_{\mathbb{R}} e^{isX} F_X(x) dx = \int_{\mathbb{R}} e^{isX} f_X(x) dx$

Hay que notar que, F_X es la distribución acumulada de X , y la integral es del tipo Riemann-Stieltjes. Si una variable aleatoria X tiene una fusión de densidad de probabilidad f_X , por tanto, la función característica es su transformada de Fourier con inversión de signo en el complejo exponencial.

Función característica conjunta: La función característica conjunta de una pareja de variables aleatorias (X, Y) basado en el producto interno estándar está denotada como:

$$\phi_{X,Y}(s, t) = E[e^{i\langle s, X \rangle + i\langle t, Y \rangle}]$$

Es posible definir la función característica marginal de X y de Y basados en el producto interno estándar:

$$\phi_X(s) = \phi_{X,Y}(s, 0) = E[e^{i\langle s, X \rangle}]$$

$$\phi_Y(t) = \phi_{X,Y}(0, t) = E[e^{i\langle t, Y \rangle}]$$

X y Y son mutuamente independiente, si $\phi_{X,Y}(s, t) = \phi_X(s)\phi_Y(t)$ para todo $s \in \mathbb{R}^p$ y $t \in \mathbb{R}^q$.

Covarianza por distancia: La covarianza por distancia ($dCov$) entre vectores aleatorios X y Y con un momento de primer orden finito es un número no negativo $V(X, Y)$ definido como:

$$V^2(X, Y) = \left\| \phi_{X,Y}(s, t) - \phi_X(s)\phi_Y(t) \right\|^2 = \frac{1}{c_p c_q} \int_{\mathbb{R}^{p+q}} \frac{|\phi_{X,Y}(s, t) - \phi_X(s)\phi_Y(t)|^2}{|t|_q^{q+1} |s|_p^{p+1}}$$

Donde $|w|$ denota el módulo de los números complejos y:

$$c_p = \frac{\pi^{(p+1)/2}}{\Gamma((p+1)/2)}$$

Varianza por distancia: La varianza por distancia ($dVar$) está definida como la raíz cuadrada de:

$$V^2(X) = V^2(X, X) = \left\| \phi_{X,X}(s, t) - \phi_X(s)\phi_X(t) \right\|^2$$

Correlación por distancia: La correlación por distancia ($dCor$) entre dos vectores aleatorios X y Y con primer momento finito es un número no negativo $R(X, Y)$ definido como:

$$R(X, Y) = \begin{cases} \frac{V^2(X, Y)}{\sqrt{V^2(X)V^2(Y)}} & V^2(X)V^2(Y) > 0 \\ 0 & V^2(X)V^2(Y) = 0 \end{cases}$$

C.2. Definición empírica de la correlación por distancia

Para un conjunto de muestras observadas $(X, Y) = \{(X_1, Y_1), \dots, (X_n, Y_n)\}$ de la distribución conjunta de un vector aleatorio X en \mathbb{R}^p y Y en \mathbb{R}^q , se define para $k, l = 1, \dots, n$:

$$a_{kl} = \|X_k - X_l\|, \quad \bar{a}_{k\cdot} = \frac{1}{n} \sum_{l=1}^n a_{kl}, \quad \bar{a}_{\cdot l} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n a_{kl},$$

$$\bar{a}_{\cdot\cdot} = \frac{1}{n^2} \sum_{k,l=1}^n a_{kl}, \quad A_{kl} = a_{kl} - \bar{a}_{k\cdot} - \bar{a}_{\cdot l} + \bar{a}_{\cdot\cdot}.$$

Similarmente, se define $b_{kl} = \|Y_k - Y_l\|$ y $B_{kl} = b_{kl} - \bar{b}_{k\cdot} - \bar{b}_{\cdot l} + \bar{b}_{\cdot\cdot}$ for $k, l = 1, \dots, n$. La covarianza por distancia empírica $Vn(X, Y)$ es el numero no negativo definido como:

$$V_n^2(X, Y) = \frac{1}{n^2} \sum_{k,l=1}^n A_{kl} B_{kl}$$

Similarmente, $Vn(X)$ y $Vn(Y)$ son números no negativos definidos como:

$$V_n^2(X) = V_n^2(X, X) = \frac{1}{n^2} \sum_{k,l=1}^n A_{kl}^2$$

$$V_n^2(Y) = V_n^2(Y, Y) = \frac{1}{n^2} \sum_{k,l=1}^n B_{kl}^2$$

Finalmente, la definición empírica de la correlación por distancia corresponde como sigue:

$$R_n^2(X, Y) = \begin{cases} \frac{V_n^2(X, Y)}{\sqrt{V_n^2(X) V_n^2(Y)}} & V_n^2(X) V_n^2(Y) > 0 \\ 0 & V_n^2(X) V_n^2(Y) = 0 \end{cases}$$

Bibliografía

- [1] S Laureys, M Boly, G Moonen, and P Maquet. Coma. *Encyclopedia of Neuroscience*, 2:1133–1142, 2009.
- [2] Davinia Fernandez-Espejo. Advances in the assessment of disorders of consciousness: The role of bedside assessment and neuroimaging techniques in the diagnostic process. *Papeles del Psicólogo*, 37(1):3–13, 2016.
- [3] F. E. Pisa, E. Biasutti, D. Drigo, and F. Barbone. The prevalence of vegetative and minimally conscious states: a systematic review and methodological appraisal. *J Head Trauma Rehabil*, 29(4):23–30, 2014.
- [4] W. S. van Erp, J. C. Lavrijsen, F. A. van de Laar, P. E. Vos, S. Laureys, and R. T. Koopmans. The vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome: a systematic review of prevalence studies. *Eur. J. Neurol.*, 21(11):1361–1368, 2014.
- [5] Stacey L. Sheon JD. Severe disorders of consciousness: The evolution of care. *J Neurol Neurophysiol*, 4(4), 2013.
- [6] Caroline Schnakers and Steven Laureys. *Coma and Disorders of Consciousness*. Springer, 2012.
- [7] S. Laureys and N.D. Schiff. Coma and consciousness: Paradigms (re)framed by neuroimaging. *NeuroImage*, 61(2):478–491, 2012.
- [8] Joseph T. et al. Giacino. The jfk coma recovery scale-revised: Measurement characteristics and diagnostic utility. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85(12):2020 – 2029, 2004.
- [9] Caroline Schnakers, Camille Chatelle, Steve Majerus, Olivia Gosseries, Marie De Val, and Steven Laureys. Assessment and detection of pain in noncommunicative severely brain-injured patients. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(11):1725–1731, 2010.
- [10] G. L. Sternbach. The Glasgow coma scale. *J Emerg Med*, 19(1):67–71, Jul 2000.
- [11] Caroline Schnakers, Audrey Vanhaudenhuyse, Joseph Giacino, Manfredi Ventura, Melanie Boly, Steve Majerus, Gustave Moonen, and Steven Laureys. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurology*, 9(1):35, 2009.

- [12] Olivia Gosseries, Audrey Vanhaudenhuyse, Marie-Aurélié Bruno, Athena Demertzi, Caroline Schnakers, Mélanie M. Boly, Audrey Maudoux, Gustave Moonen, and Steven Laureys. Disorders of consciousness: Coma, vegetative and minimally conscious states. In Dean Cvetkovic and Irena Cosic, editors, *States of Consciousness*, The Frontiers Collection, pages 29–55. Springer Berlin Heidelberg, 2011.
- [13] A. Demertzi, F. Gomez, J. S. Crone, A. Vanhaudenhuyse, L. Tshibanda, Q. Noirhomme, M. Thonnard, V. Charland-Verville, M. Kirsch, S. Laureys, and A. Soddu. Multiple fMRI system-level baseline connectivity is disrupted in patients with consciousness alterations. *Cortex*, 52:35–46, 2014.
- [14] J. Rudas, J. Guaje, A. Demertzi, L. Heine, L. Tshibanda, A. Soddu, S. Laureys, and F. Gomez. A method for functional network connectivity using distance correlation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2014:2793–2796, 2014.
- [15] Athena Demertzi, Georgios Antonopoulos, Lizette Heine, Henning U. Voss, Julia Sophia Crone, Carlo de Los Angeles, Mohamed Ali Bahri, Carol Di Perri, Audrey Vanhaudenhuyse, Vanessa Charland-Verville, Martin Kronbichler, Eugen Trinkla, Christophe Phillips, Francisco Gomez, Luaba Tshibanda, Andrea Soddu, Nicholas D Schiff, Susan Whitfield-Gabrieli, and Steven Laureys. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. *Brain*, 2015.
- [16] C. Di Perri, M. A. Bahri, E. Amico, A. Thibaut, L. Heine, G. Antonopoulos, V. Charland-Verville, S. Wannez, F. Gomez, R. Hustinx, L. Tshibanda, A. Demertzi, A. Soddu, and S. Laureys. Neural correlates of consciousness in patients who have emerged from a minimally conscious state: a cross-sectional multimodal imaging study. *Lancet Neurol*, 15(8):830–842, Jul 2016.
- [17] R. S. Calabro and A. Naro. Diagnosing Disorder of Consciousness: The Opening of Pandora’s Box! *Innov Clin Neurosci*, 13(3-4):10–11, 2016.
- [18] Jorge Rudas, Darwin Martínez, Javier Guaje, Athena Demertzi, Lizette Heine, Luaba Tshibanda, Andrea Soddu, Steven Laureys, and Francisco Gómez. Reduction of resting state network segregation is linked to disorders of consciousness. In *Accepted for: Proceedings of 10th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis*, page 1, 11 2015.
- [19] A. Demertzi, C. Schnakers, A. Soddu, M.-A. Bruno, O. Gosseries, A. Vanhaudenhuyse, and S. Laureys. Neural Plasticity Lessons from Disorders of Consciousness. *Frontiers in Psychology*, 1(245), 2010.
- [20] Sergio Bagnato, Cristina Boccagni, Antonino Sant’Angelo, Alexander A. Fingelkurts, Andrew A. Fingelkurts, and Giuseppe Galardi. Emerging from an unresponsive wa-

- kefulness syndrome: Brain plasticity has to cross a threshold level. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(10, Part 2):2721 – 2736, 2013.
- [21] M. M. Odinak, S. A. Zhivolupov, V. V. Panomarev, N. A. Rashidov, and I. N. Samartsev. [Recovery of consciousness as manifestation of neuroplasticity]. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*, 78(1):33–41, 2014.
- [22] Love Engström Nordin, Marika Christina Möller, Per Julin, Aniko Bartfai, Farouk Hashim, and Tie-Qiang Li. Post mtbi fatigue is associated with abnormal brain functional connectivity. *Scientific Reports*, 6, Feb 2016.
- [23] Biao Jie, Chong-Yaw Wee, Dinggang Shen, and Daoqiang Zhang. Hyper-connectivity of functional networks for brain disease diagnosis. *Medical Image Analysis*, 32:84–100, 2016.
- [24] Douglass Godwin, Robert L. Barry, and René Marois. Breakdown of the brain’s functional network modularity with awareness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015.
- [25] Giulio Tononi, Melanie Boly, Marcello Massimini, and Christof Koch. Integrated information theory: from consciousness to its physical substrate. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(7):450–461, Jul 2016.
- [26] Matthias Michel, Stephen M. Fleming, Hakwan Lau, Alan L. F. Lee, Susana Martinez-Conde, Richard E. Passingham, Megan A. K. Peters, Dobromir Rahnev, Claire Sergent, and Kayuet Liu. An informal internet survey on the current state of consciousness science. *Frontiers in Psychology*, 9:2134, 2018.
- [27] G. A. Mashour, P. Roelfsema, J. P. Changeux, and S. Dehaene. Conscious Processing and the Global Neuronal Workspace Hypothesis. *Neuron*, 105(5):776–798, 03 2020.
- [28] T. E. Feinberg and J. Mallatt. Phenomenal Consciousness and Emergence: Eliminating the Explanatory Gap. *Front Psychol*, 11:1041, 2020.
- [29] S. Laureys, A. M. Owen, and N. D. Schiff. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol*, 3(9):537–546, 2004.
- [30] Christopher W. Tyler. Ten testable properties of consciousness. *Frontiers in Psychology*, 11:1144, 2020.
- [31] C. Di Perri, A. Thibaut, L. Heine, A. Soddu, A. Demertzi, and S. Laureys. Measuring consciousness in coma and related states. *World J Radiol*, 6(8):589–597, Aug 2014.

- [32] R. S. Calabro, A. Cacciola, P. Bramanti, and D. Milardi. Neural correlates of consciousness: what we know and what we have to learn! *Neurol. Sci.*, 36(4):505–513, Apr 2015.
- [33] T. A. Rummans, J. M. Evans, L. E. Krahn, and K. C. Fleming. Delirium in elderly patients: evaluation and management. *Mayo Clin Proc*, 70(10):989–998, Oct 1995.
- [34] S. Grover and N. Kate. Assessment scales for delirium: A review. *World J Psychiatry*, 2(4):58–70, Aug 2012.
- [35] L. Patti and M. Gupta. Change In Mental Status - StatPearls - NCBI Bookshelf. 01 2020. (Accessed on 12/21/2020).
- [36] Steven Laureys, Gastone G. Celesia, Francois Cohadon, Jan Lavrijsen, José León-Carrión, Walter G. Sannita, Leon Sazbon, Erich Schmutzhard, Klaus R. von Wild, Adam Zeman, and Giuliano Dolce. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Medicine*, 8(1):1–4, 2010.
- [37] A.M. Rosenbaum and J.T. Giacino. Clinical management of the minimally conscious state. *Handbook of Clinical Neurology*, 127:395–410, 2015.
- [38] J. Giacino, J. Fins, S. Laureys, and N. Schiff. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nature Reviews Neurology*, 10:99 – 114, 2014.
- [39] S.L. Hauger, C. Schnakers, S. Andersson, F. Becker, T. Moberget, J.T. Giacino, A.-K. Schanke, and M. Løvstad. Neurophysiological indicators of residual cognitive capacity in the minimally conscious state. *Behavioural Neurology*, 2015.
- [40] C.M. Smart and J.T. Giacino. Exploring caregivers’ knowledge of and receptivity toward novel diagnostic tests and treatments for persons with post-traumatic disorders of consciousness. *NeuroRehabilitation*, 37(1):117–130, 2015.
- [41] Ya-Hong Li and Zhi-Peng Xu. Psychological crisis intervention for the family members of patients in a vegetative state. *Clinics (Sao Paulo)*, 67(4):341–345, 2012.
- [42] S. Wannez, L. Heine, M. Thonnard, O. Gosseries, and S. Laureys. The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness. *Ann Neurol*, 81(6):883–889, Jun 2017.
- [43] Y. Sun, J. Wang, L. Heine, W. Huang, J. Wang, N. Hu, X. Hu, X. Fang, S. Huang, S. Laureys, and H. Di. Personalized objects can optimize the diagnosis of EMCS in the assessment of functional object use in the CRS-R: a double blind, randomized clinical trial. *BMC Neurol*, 18(1):38, Apr 2018.

- [44] J. Stenberg, A. K. Godbolt, and M. C. Müller. The value of incorporating personally relevant stimuli into consciousness assessment with the Coma Recovery Scale - Revised: A pilot study. *J Rehabil Med*, 50(3):253–260, Feb 2018.
- [45] C. Aubinet, H. Cassol, O. Bodart, L. R. D. Sanz, S. Wannez, C. Martial, A. Thibaut, G. Martens, M. Carrière, O. Gosseries, S. Laureys, and C. Chatelle. Simplified Evaluation of CONsciousness Disorders (SECONDS) in individuals with severe brain injury: a validation study. *Ann Phys Rehabil Med*, Sep 2020.
- [46] Samuel B. Snider and Brian L. Edlow. Mri in disorders of consciousness. *Current Opinion in Neurology*, 33(6), 2020.
- [47] Y. Hannawi, M.A. Lindquist, B.S. Caffo, H.I. Sair, and R.D. Stevens. Resting brain activity in disorders of consciousness: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 84(12):1272–1280, 2015.
- [48] Samuel B. Snider, Joey Hsu, R. Ryan Darby, Danielle Cooke, David Fischer, Alexander L. Cohen, Jordan H. Grafman, and Michael D. Fox. Cortical lesions causing loss of consciousness are anticorrelated with the dorsal brainstem. *Human Brain Mapping*, 41(6):1520–1531, 2020.
- [49] Andres M. Salazar, Jordan H. Grafman, Stephen C. Vance, Herb Weingartner, J. D. Dillon, and Christy Ludlow. Consciousness and amnesia after penetrating head injury. *Neurology*, 36(2):178–178, 1986.
- [50] Aileen Chau, Andres M. Salazar, Frank Krueger, Irene Cristofori, and Jordan Grafman. The effect of claustrum lesions on human consciousness and recovery of function. *Consciousness and Cognition*, 36:256 – 264, 2015.
- [51] D. B. Fischer, A. D. Boes, A. Demertzi, H. C. Evrard, S. Laureys, B. L. Edlow, H. Liu, C. B. Saper, A. Pascual-Leone, M. D. Fox, and J. C. Geerling. A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. *Neurology*, 87(23):2427–2434, Dec 2016.
- [52] Włodzisław Duch and Dariusz Mikołajewski. Modelling effects of consciousness disorders in brainstem computational model – preliminary findings. *Bio-Algorithms and Med-Systems*, 16(2):20200018, 01 Jun. 2020.
- [53] Pieter Guldenmund, Andrea Soddu, Katherine Baquero, Audrey Vanhaudenhuyse, Marie-Aurélié Bruno, Olivia Gosseries, Steven Laureys, and Francisco Gómez. Structural brain injury in patients with disorders of consciousness: A voxel-based morphometry study. *Brain Injury*, 30(3):343–352, 2016.
- [54] J. Annen, G. Frasso, J. S. Crone, L. Heine, C. Di Perri, C. Martial, H. Cassol, A. Demertzi, L. Naccache, and S. Laureys. Regional brain volumetry and brain function in severely brain-injured patients. *Ann Neurol*, 83(4):842–853, 04 2018.

- [55] G. H. Glover. Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurg Clin N Am*, 22(2):133–139, Apr 2011.
- [56] O. Gosseries, A. Demertzi, Q. Noirhomme, J. Tshibanda, M. Boly, M. Op de Beeck, R. Hustinx, P. Maquet, E. Salmon, G. Moonen, A. Luxen, S. Laureys, and X. De Tiège. [Functional neuroimaging (fMRI, PET and MEG): what do we measure?]. *Rev Med Liege*, 63(5-6):231–237, 2008.
- [57] Peter Jezzard, Paul M Matthews, and Stephen M Smith. *Functional Magnetic Resonance Imaging: An Introduction to Methods*. Oxford University Press, 2001.
- [58] M. S. Chow, S. L. Wu, S. E. Webb, K. Gluskin, and D. T. Yew. Functional magnetic resonance imaging and the brain: A brief review. *World J Radiol*, 9(1):5–9, Jan 2017.
- [59] Vigneshwaran Subbaraju, Mahanand Belathur Suresh, Suresh Sundaram, and Sundararajan Narasimhan. Identifying differences in brain activities and an accurate detection of autism spectrum disorder using resting state functional-magnetic resonance imaging : A spatial filtering approach. *Medical Image Analysis*, 35:375 – 389, 2017.
- [60] X. Di and B.B. Biswal. Characterizations of resting-state modulatory interactions in the human brain. *Journal of Neurophysiology*, 114(5):2785–2796, 2015.
- [61] Bharat B. Biswal, Joel Van Kylen, and James S. Hyde. Simultaneous assessment of flow and bold signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR in Biomedicine*, 10(4-5):165–170, 1997.
- [62] Biswal BB. Resting state fmri: A personal history. *NeuroImage*, 62(2):938 – 944, 2012.
- [63] L. Heine, A. Soddu, F. Gómez, A. Vanhaudenhuyse, L. Tshibanda, M. Thonnard, V. Charland-Verville, M. Kirsch, S. Laureys, and A. Demertzi. Resting state networks and consciousness: alterations of multiple resting state network connectivity in physiological, pharmacological, and pathological consciousness states. *Frontiers in psychology*, 3, 2012.
- [64] A. Reyes, T. Thesen, X. Wang, D. Hahn, D. Yoo, R. Kuzniecky, O. Devinsky, and K. Blackmon. Resting-state functional mri distinguishes temporal lobe epilepsy subtypes. *Epilepsia*, 57(9):1475–1484, 2016.
- [65] L. Schilbach, F. Hoffstaedter, V. Müller, E.C. Cieslik, R. Goya-Maldonado, S. Trost, C. Sorg, V. Riedl, R. Jardri, I. Sommer, L. Kogler, B. Derntl, O. Gruber, and S.B. Eickhoff. Transdiagnostic commonalities and differences in resting state functional connectivity of the default mode network in schizophrenia and major depression. *NeuroImage: Clinical*, 10:326–335, 2016.

- [66] J. Chen, H. Shu, Z. Wang, Y. Zhan, D. Liu, W. Liao, L. Xu, Y. Liu, and Z. Zhang. Convergent and divergent intranetwork and internetwork connectivity patterns in patients with remitted late-life depression and amnesic mild cognitive impairment. *Cortex*, 83:194–211, 2016.
- [67] Y.-B. Lee, J. Lee, S. Tak, K. Lee, D.L. Na, S.W. Seo, Y. Jeong, and J.C. Ye. Sparse spm: Group sparse-dictionary learning in spm framework for resting-state functional connectivity mri analysis. *NeuroImage*, 125:1032–1045, 2016.
- [68] J. S. Damoiseaux, S. A. R. B. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith, and C. F. Beckmann. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(37):13848–13853, 2006.
- [69] Michael D. Fox and Marcus E. Raichle. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Review Neuroscience*, 8:700–711, 2007.
- [70] C. Rosazza and L. Minati. Resting-state brain networks: Literature review and clinical applications. *Neurological Sciences*, 32:773–785, 2011.
- [71] A. Demertzi, A. Soddu, and S. Laureys. Consciousness supporting networks. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(2):239–244, 2013.
- [72] M. J. McKeown, S. Makeig, G. G. Brown, T. Jung, S. S. Kindermann, A. J. Bell, and T. J. Sejnowski. Analysis of fmri data by blind separation into independent spatial components. *Human Brain Mapping*, 6:160–188, 1998.
- [73] V.D. Calhoun, T. Adali, G.D. Pearlson, and J.J. Pekar. Group ica of functional mri data: seperability, stationarity, and inference. In *Proceedings of International Conference on ICA and BSS*, 2001.
- [74] Q.a Yu, J.a g h Sui, K.A.a b Kiehl, G.c d e Pearlson, and V.D.a c d f Calhoun. State-related functional integration and functional segregation brain networks in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 150(2-3):450–458, 2013.
- [75] P.-J. Toussaint, S. Maiz, D. Coynel, J. Doyon, A. Messé, L.C. de Souza, M. Sarazin, V. Perlberg, M.-O. Habert, and H. Benali. Characteristics of the default mode functional connectivity in normal ageing and alzheimer’s disease using resting state fmri with a combined approach of entropy-based and graph theoretical measurements. *NeuroImage*, 101:778–786, 2014.
- [76] Linda J. Larson-Prior, John M. Zempel, Tracy S. Nolan, Fred W. Prior, Abraham Z. Snyder, and Marcus E. Raichle. Cortical network functional connectivity in the descent to sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(11):4489–4494, 2009.

- [77] K. J. Friston, C. D. Frith, P. F. Liddle, and R. S. J. Frackowiak. Functional connectivity: The principal-component analysis of large (pet) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab*, 13(1):5–14, 1993.
- [78] Martijn van den Heuvel, Rene Mandl, and Hilleke Hulshoff Pol. Normalized cut group clustering of resting-state fmri data. *PLoS ONE*, 3(4):e2001, 04 2008.
- [79] Bharat B. Biswal. Resting state fmri: A personal history. *NeuroImage*, 62(2):938 – 944, 2012.
- [80] M.R. Brier, J.B. Thomas, A.M. Fagan, J. Hassenstab, D.M. Holtzman, T.L. Benzinger, J.C. Morris, and B.M. Ances. Functional connectivity and graph theory in preclinical alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*, 35:757–768, 2014.
- [81] Q.a Yu, E.B.b Erhardt, J.a c Sui, Y.a d Du, H.a e He, D.a f Hjelm, M.S.a f Cetin, S.a Rachakonda, R.L.a Miller, G.g h i Pearlson, and V.D.a e g h Calhoun. Assessing dynamic brain graphs of time-varying connectivity in fmri data: Application to healthy controls and patients with schizophrenia. *NeuroImage*, 107:345–355, 2015.
- [82] Marcus E. Raichle, Ann Mary MacLeod, Abraham Z. Snyder, William J. Powers, Debra A. Gusnard, and Gordon L. Shulman. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2):676–682, 2001.
- [83] Randy L. Buckner, Jessica R. Andrews-Hanna, and Daniel L. Schacter. The brain’s default network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1):1–38, 2008.
- [84] Audrey Vanhaudenhuyse, Quentin Noirhomme, Luaba J.-F. Tshibanda, Marie-Aurelie Bruno, Pierre Boveroux, Caroline Schnakers, Andrea Soddu, Vincent Perlberg, Didier Ledoux, Jean-François Brichant, Gustave Moonen, Pierre Maquet, Michael D. Greicius, Steven Laureys, and Melanie Boly. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain*, 133(1):161–171, 2010.
- [85] Davinia Fernández-Espejo, Andrea Soddu, Damian Cruse, Eva M. Palacios, Carme Junque, Audrey Vanhaudenhuyse, Eva Rivas, Virginia Newcombe, David K. Menon, John D. Pickard, Steven Laureys, and Adrian M. Owen. A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness. *Annals of Neurology*, 72(3):335–343, 2012.
- [86] Karl J. Friston. Functional and effective connectivity: A review. *Brain Connectivity*, 1(1):13–36, Jan 2011.
- [87] M. J. Jafri, G. D. Pearlson, M. Stevens, and V. D. Calhoun. A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *Neuroimage*, 39(4):1666–1681, Feb 2008.

- [88] E. T. Bullmore and D. S. Bassett. Brain graphs: graphical models of the human brain connectome. *Annu Rev Clin Psychol*, 7:113–140, 2011.
- [89] F. Vecchio, F. Miraglia, G. Curcio, R. Altavilla, F. Scrascia, F. Giambattistelli, C.C. Quattrocchi, F. Vernieri, and P.M. Rossini. 20. cortical brain connectivity evaluated by graph theory in dementia: A correlation study between functional and structural data. *Clinical Neurophysiology*, 127(4):e137 –, 2016.
- [90] D. Mears and H.B. Pollard. Network science and the human brain: Using graph theory to understand the brain and one of its hubs, the amygdala, in health and disease. *Journal of Neuroscience Research*, 94(6):590–605, 2016.
- [91] D. E. Martinez, J. Rudas, A. Demertzi, V. Charland-Verville, A. Soddu, S. Laureys, and F. Gomez. Reconfiguration of large-scale functional connectivity in patients with disorders of consciousness. *Brain Behav*, 10(1):e1476, Jan 2020.
- [92] D. Vatansever, M. Schröter, R. M. Adapa, E. T. Bullmore, D. K. Menon, and E. A. Stamatakis. Reorganisation of brain hubs across altered states of consciousness. *Scientific Reports*, 10(1):3402, Feb 2020.
- [93] M P van den Heuvel and O Sporns. Rich-Club organization of the human connectome, 2011.
- [94] A. Kolchinsky, M. P. van den Heuvel, A. Griffa, P. Hagmann, L. M. Rocha, O. Sporns, and J. Goni. Multi-scale integration and predictability in resting state brain activity. *Front Neuroinform*, 8:66, 2014.
- [95] A. Fujita, D. Yasumasa Takahashi, J. Bisol Balardin, and J. R. Sato. Correlation between graphs with an application to brain networks analysis. *ArXiv e-prints*, 2015.
- [96] Santo Fortunato. Community detection in graphs. *Physics reports*, 486(3):75–174, 2010.
- [97] J. Rudas, J. Guaje, A. Demertzi, L. Heine, L. Tshibanda, A. Soddu, S. Laureys, and F. Gómez. Dynamic functional network connectivity using distance correlation. In *SPIE 9287, Proceedings of 10th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis*, page 9287, Jan 2015.
- [98] Teddy J. Akiki and Chadi G. Abdallah. Determining the hierarchical architecture of the human brain using subject-level clustering of functional networks. *Scientific Reports*, 9(1):19290, Dec 2019.
- [99] Gustavo Deco, Giulio Tononi, Melanie Boly, and Morten L. Kringelbach. Rethinking segregation and integration: contributions of whole-brain modelling. *Nat Rev Neurosci*, 16(7):430–439, 2015.

-
- [100] E. N. Davison, K. J. Schlesinger, D. S. Bassett, M. E. Lynall, M. B. Miller, S. T. Grafton, and J. M. Carlson. Brain network adaptability across task states. *PLoS Comput. Biol.*, 11(1):e1004029, Jan 2015.
- [101] Linda Geerligs, Cam-CAN, and Richard N. Henson. Functional connectivity and structural covariance between regions of interest can be measured more accurately using multivariate distance correlation. *NeuroImage*, 135:16–31, 2016.
- [102] Jorge Rudas, Darwin Martínez, Athena Demertzi, Carol Di Perri, Lizette Heine, Lua-ba Tshibanda, Andrea Soddu, Steven Laureys, and Francisco Gómez. Multivariate functional network connectivity for disorders of consciousness. In *Progress in Pattern Recognition, Image Analysis, Computer Vision, and Applications*, pages 434–442. Springer International Publishing, 2017.
- [103] G. Székely, M. Rizzo, and N. Bakirov. Measuring and testing dependence by correlation of distances. *The Annals of Statistics*, 35(6):2769–2794, 2007.
- [104] J. S. Damoiseaux, S. A. R. B. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith, and C. F. Beckmann. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(37):13848–13853, 2006.
- [105] Victor M. Vergara, Andrew R. Mayer, Kent A. Kiehl, and Vince D. Calhoun. Dynamic functional network connectivity discriminates mild traumatic brain injury through machine learning. *NeuroImage: Clinical*, 19:30 – 37, 2018.
- [106] Dmitry O. Sinitsyn, Liudmila A. Legostaeva, Elena I. Kremneva, Sofya N. Morozova, Alexandra G. Poydasheva, Elizaveta G. Mochalova, Oksana G. Chervyakova, Julia V. Ryabinkina, Natalia A. Suponeva, and Michael A. Piradov. Degrees of functional connectome abnormality in disorders of consciousness. *Human Brain Mapping*, 39(7):2929–2940, 2018.
- [107] K. K. Lottman, T. J. Gawne, N. V. Kraguljac, J. F. Killen, M. A. Reid, and A. C. Lahti. Examining resting-state functional connectivity in first-episode schizophrenia with 7T fMRI and MEG. *Neuroimage Clin*, 24:101959, 2019.
- [108] Laura Sophie Imperatori, Monica Betta, Luca Cecchetti, Andrés Canales-Johnson, Emiliano Ricciardi, Francesca Siclari, Pietro Pietrini, Srivas Chennu, and Giulio Bernardi. Eeg functional connectivity metrics wpli and wsmi account for distinct types of brain functional interactions. *Scientific Reports*, 9(1):8894, 2019.
- [109] Alejandro Lopez Rincon and Shingo Shimoda. The inverse problem in electroencephalography using the bidomain model of electrical activity. *Journal of Neuroscience Methods*, 274:94 – 105, 2016.

- [110] Martijn P. van den Heuvel and Hilleke E. Hulshoff Pol. Exploring the brain network: A review on resting-state fmri functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20(8):519 – 534, 2010.
- [111] Z.D. Threlkeld, Y.G. Bodien, E.S. Rosenthal, J.T. Giacino, A. Nieto-Castanon, O. Wu, S. Whitfield-Gabrieli, and B.L. Edlow. Functional networks reemerge during recovery of consciousness after acute severe traumatic brain injury. *Cortex*, 106:299–308, 2018.
- [112] Varina L. Boerwinkle, Salvatore J. Torrisi, Stephen T. Foldes, Iris Marku, Manish Ranjan, Angus A. Wilfong, and P. David Adelson. Resting-state fmri in disorders of consciousness to facilitate early therapeutic intervention. *Neurology: Clinical Practice*, 2019.
- [113] R. Sitaram, T. Yu, U. Halsband, D. Vogel, F. Müller, S. Lang, N. Birbaumer, and B. Kotchoubey. Spatial characteristics of spontaneous and stimulus-induced individual functional connectivity networks in severe disorders of consciousness. *Brain and Cognition*, 131:10–21, 2019.
- [114] A. Demertzi, E. Tagliazucchi, S. Dehaene, G. Deco, P. Barttfeld, F. Raimondo, C. Martial, D. Fernández-Espejo, B. Rohaut, H. U. Voss, N. D. Schiff, A. M. Owen, S. Laureys, L. Naccache, and J. D. Sitt. Human consciousness is supported by dynamic complex patterns of brain signal coordination. *Science Advances*, 5(2), 2019.
- [115] A. Mitra, A. Kraft, P. Wright, B. Acland, A. Z. Snyder, Z. Rosenthal, L. Czerniewski, A. Bauer, L. Snyder, J. Culver, J. M. Lee, and M. E. Raichle. Spontaneous Infra-slow Brain Activity Has Unique Spatiotemporal Dynamics and Laminar Structure. *Neuron*, 98(2):297–305, 2018.
- [116] A. Mitra, A. Z. Snyder, E. Tagliazucchi, H. Laufs, and M. E. Raichle. Propagated infra-slow intrinsic brain activity reorganizes across wake and slow wave sleep. *Elife*, 4, 2015.
- [117] A. Mitra and M. E. Raichle. Principles of cross-network communication in human resting state fMRI. *Scand J Psychol*, 59(1):83–90, 2018.
- [118] W. Majeed, M. Magnuson, W. Hasenkamp, H. Schwarb, E. H. Schumacher, L. Barsalou, and S. D. Keilholz. Spatiotemporal dynamics of low frequency BOLD fluctuations in rats and humans. *Neuroimage*, 54(2):1140–1150, 2011.
- [119] A. Mitra, A. Z. Snyder, C. D. Hacker, and M. E. Raichle. Lag structure in resting-state fMRI. *J. Neurophysiol.*, 111(11):2374–2391, 2014.
- [120] J. S. Siegel, A. Z. Snyder, L. Ramsey, G. L. Shulman, and M. Corbetta. The effects of hemodynamic lag on functional connectivity and behavior after stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 36(12):2162–2176, 2016.

- [121] R. J. Meszlenyi, P. Hermann, K. Buza, V. Gal, and Z. Vidnyanszky. Resting State fMRI Functional Connectivity Analysis Using Dynamic Time Warping. *Front Neurosci*, 11:75, 2017.
- [122] Majid H. Mohajerani, Allen W. Chan, Mostafa Mohsenvand, Jeffrey LeDue, Rui Liu, David A. McVea, Jamie D. Boyd, Yu Tian Wang, Mark Reimers, and Timothy H. Murphy. Spontaneous cortical activity alternates between motifs defined by regional axonal projections. *Nature Neuroscience*, 16, 2013.
- [123] A. Mitra, A. Z. Snyder, T. Blazey, and M. E. Raichle. Lag threads organize the brain's intrinsic activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 112(17):E2235–2244, 2015.
- [124] A. Mitra and M. E. Raichle. How networks communicate: propagation patterns in spontaneous brain activity. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, 371(1705), 2016.
- [125] G. Deshpande, P. Santhanam, and X. Hu. Instantaneous and causal connectivity in resting state brain networks derived from functional MRI data. *Neuroimage*, 54(2):1043–1052, 2011.
- [126] Y. You, L. Bai, R. Dai, H. Cheng, Z. Liu, W. Wei, and J. Tian. Altered hub configurations within default mode network following acupuncture at ST36: a multimodal investigation combining fMRI and MEG. *PLoS ONE*, 8(5), 2013.
- [127] Pan Lin, Yong Yang, Junfeng Gao, Nicola De Pisapia, Sheng Ge, Xiang Wang, Chun S. Zuo, James Jonathan Levitt, and Chen Niu. Dynamic default mode network across different brain states. *Scientific Reports, Nature*, 7, 2017.
- [128] S. Casarotto, A. Comanducci, M. Rosanova, S. Sarasso, M. Fecchio, M. Napolitani, A. Pigorini, A. G Casali, P. D. Trimarchi, M. Boly, O. Gosseries, O. Bodart, F. Curto, C. Landi, M. Mariotti, G. Devalle, S. Laureys, G. Tononi, and M. Massimini. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity. *Ann. Neurol.*, 80(5):718–729, 2016.
- [129] Lorina Naci, Amelie Haugg, Alex MacDonald, Mimma Anello, Evan Houldin, Shakib Naqshbandi, Laura E. Gonzalez-Lara, Miguel Arango, Christopher Harle, Rhodri Cusack, and Adrian M. Owen. Functional diversity of brain networks supports consciousness and verbal intelligence. *Scientific Reportsvolume*, 8(1), 2018.
- [130] Erol Basar and Aysel Düzgün. Links of consciousness, perception, and memory by means of delta oscillations of brain. *Front Psychol*, 7:275, 2016.
- [131] Marjan Persuh, Eric LaRock, and Jacob Berger. Working memory and consciousness: The current state of play. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12:78, 2018.

- [132] M. Havlicek, D. Ivanov, A. Roebroek, and K. Uludağ. Determining Excitatory and Inhibitory Neuronal Activity from Multimodal fMRI Data Using a Generative Hemodynamic Model. *Front Neurosci*, 11:616, 2017.
- [133] Kiran Vodrahalli, Po-Hsuan Chen, Yingyu Liang, Christopher Baldassano, Janice Chen, Esther Yong, Christopher Honey, Uri Hasson, Peter Ramadge, Kenneth A. Norman, and Sanjeev Arora. Mapping between fmri responses to movies and their natural language annotations. *NeuroImage*, 2017.
- [134] S. Wannez, L. Heine, M. Thonnard, O. Gosseries, and S. Laureys. The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness. *Ann. Neurol.*, 81(6):883–889, 2017.
- [135] J. D. Power, K. A. Barnes, A. Z. Snyder, B. L. Schlaggar, and S. E. Petersen. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage*, 59(3):2142–2154, Feb 2012.
- [136] Paul K. Mazaika, Fumiko Hoefft, Gary H. Glover, and Allan L. Reiss. Methods and software for fmri analysis for clinical subjects. presentation at the 15th annual meeting of the organization for human brain mapping, 2009.
- [137] M. D. Fox, A. Z. Snyder, J. L. Vincent, M. Corbetta, D. C. Van Essen, and M. E. Raichle. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102(27):9673–9678, 2005.
- [138] A. Abrol, E. Damaraju, R. L. Miller, J. M. Stephen, E. D. Claus, A. R. Mayer, and V. D. Calhoun. Replicability of time-varying connectivity patterns in large resting state fMRI samples. *Neuroimage*, 163:160–176, 2017.
- [139] K. H. Madsen, N. W. Churchill, and M. Mørup. Quantifying functional connectivity in multi-subject fMRI data using component models. *Hum Brain Mapp*, 38(2):882–899, 2017.
- [140] T. Eslami and F. Saeed. Fast-GPU-PCC: A GPU-Based Technique to Compute Pairwise Pearson’s Correlation Coefficients for Time Series Data-fMRI Study. *High Throughput*, 7(2), 2018.
- [141] D. Nikolic. Non-parametric detection of temporal order across pairwise measurements of time delays. *J Comput Neurosci*, 22(1):5–19, 2007.
- [142] Jorge Rudas, Darwin Martínez, Gabriel Castellanos, Athena Demertzi, Charlotte Martial, Manon Carrière, Charlène Aubinet, Andrea Soddu, Steven Laureys, and Francisco Gómez. Time-delay latency of resting-state blood oxygen level-dependent signal related to the level of consciousness in patients with severe consciousness impairment. *Brain Connectivity*, 10(2):83–94, 2020.

- [143] Yifei Weng, Rongfeng Qi, Feng Chen, Jun Ke, Qiang Xu, Yuan Zhong, Lida Chen, Jianjun Li, Zhiqiang Zhang, Li Zhang, and Guangming Lu. The temporal propagation of intrinsic brain activity associate with the occurrence of ptsd. *Frontiers in Psychiatry*, 9:218, 2018.
- [144] M. Zimmermann, K. Rössler, M. Kaltenhäuser, P. Grummich, N. Brandner, M. Buchfelder, A. D?rfler, K. Kölblle, and A. Stadlbauer. Comparative fMRI and MEG localization of cortical sensorimotor function: Bimodal mapping supports motor area reorganization in glioma patients. *PLoS ONE*, 14(3):e0213371, 2019.
- [145] C. Georgiopoulos, S. T. Witt, S. Haller, N. Dizdar, H. Zachrisson, M. Engström, and E. M. Larsson. A study of neural activity and functional connectivity within the olfactory brain network in Parkinson’s disease. *Neuroimage Clin*, 23:101946, 2019.
- [146] B. A. Vogt, L. Vogt, and S. Laureys. Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *Neuroimage*, 29(2):452–466, 2006.
- [147] Nicola Palomero-Gallagher, Brent A. Vogt, Axel Schleicher, Helen S. Mayberg, and Karl Zilles. Receptor architecture of human cingulate cortex: Evaluation of the four-region neurobiological model. *Human Brain Mapping*, 30(8):2336–2355, 2009.
- [148] D. J. Englot, P. F. D’Haese, P. E. Konrad, M. L. Jacobs, J. C. Gore, B. W. Abou-Khalil, and V. L. Morgan. Functional connectivity disturbances of the ascending reticular activating system in temporal lobe epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 88(11):925–932, 2017.
- [149] R. B. Buxton. The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Rep Prog Phys*, 76(9), 2013.
- [150] Nikos K. Logothetis, Jon Pauls, Mark Augath, Torsten Trinath, and Axel Oeltermann. Neurophysiological investigation of the basis of the fmri signal. *Nature*, 412, 2001.
- [151] Pierre J. Magistretti and Igor Allaman. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron*, 86(4):883 – 901, 2015.
- [152] S. N. Vaishnavi, A. G. Vlassenko, M. M. Rundle, A. Z. Snyder, M. A. Mintun, and M. E. Raichle. Regional aerobic glycolysis in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 107(41):17757–17762, 2010.
- [153] P. A. Bandettini, E. C. Wong, R. S. Hinks, R. S. Tikofsky, and J. S. Hyde. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med*, 25(2):390–397, 1992.

- [154] P. Maquet, J. Peters, J. Aerts, G. Delfiore, C. Degueldre, A. Luxen, and G. Franck. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, 383(6596):163–166, 1996.
- [155] A. R. Braun, T. J. Balkin, N. J. Wesenten, R. E. Carson, M. Varga, P. Baldwin, S. Selbie, G. Belenky, and P. Herscovitch. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H2(15)O PET study. *Brain*, 120 (Pt 7):1173–1197, 1997.
- [156] S. Laureys, C. Lemaire, P. Maquet, C. Phillips, and G. Franck. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 67(1):121, 1999.
- [157] B. Beuthien-Baumann, W. Handrick, T. Schmidt, W. Burchert, L. Oehme, J. Kropp, G. Schackert, J. Pinkert, and W. G. Franke. Persistent vegetative state: evaluation of brain metabolism and brain perfusion with PET and SPECT. *Nucl Med Commun*, 24(6):643–649, 2003.
- [158] N. Nakayama, A. Okumura, J. Shinoda, T. Nakashima, and T. Iwama. Relationship between regional cerebral metabolism and consciousness disturbance in traumatic diffuse brain injury without large focal lesions: an FDG-PET study with statistical parametric mapping analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 77(7):856–862, 2006.
- [159] A. Demertzi, G. Antonopoulos, L. Heine, H.U. Voss, J.S. Crone, C. De Los Angeles, M.A. Bahri, C. Di Perri, A. Vanhaudenhuyse, V. Charland-Verville, M. Kronbichler, E. Trinka, C. Phillips, F. Gómez, L. Tshibanda, A. Soddu, N.D. Schiff, S. Whitfield-Gabrieli, and S. Laureys. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. *Brain*, 138(9):2619–2631, 2015.
- [160] S. Marino, L. Bonanno, and A. Giorgio. Functional connectivity in disorders of consciousness: methodological aspects and clinical relevance. *Brain Imaging Behav*, 10(2):604–608, 2016.
- [161] J. Rudas, J. Guaje, A. Demertzi, L. Heine, L. Tshibanda, A. Soddu, S. Laureys, and F. Gomez. A method for functional network connectivity using distance correlation. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2014:2793–2796, 2014.
- [162] Jonathan Schiefer, Alexander Niederbühl, Volker Pernice, Carolin Lennartz, Jürgen Hennig, Pierre LeVan, and Stefan Rotter. From correlation to causation: Estimating effective connectivity from zero-lag covariances of brain signals. *PLOS Computational Biology*, 14(3):1–18, 2018.
- [163] Andrea Duggento, Luca Passamonti, Gaetano Valenza, Riccardo Barbieri, Maria Guerri, and Nicola Toschi. Multivariate granger causality unveils directed parietal to prefrontal cortex connectivity during task-free mri. *Scientific Reports*, 8(1), 2018.

- [164] S. Tak, J. Noh, C. Cheong, P. Zeidman, A. Razi, W. D. Penny, and K. J. Friston. A validation of dynamic causal modelling for 7T fMRI. *J. Neurosci. Methods*, 305:36–45, 2018.
- [165] B. A. Vogt. Midcingulate cortex: Structure, connections, homologies, functions and diseases. *J. Chem. Neuroanat.*, 74:28–46, 2016.
- [166] C. Yu, Y. Zhou, Y. Liu, T. Jiang, H. Dong, Y. Zhang, and M. Walter. Functional segregation of the human cingulate cortex is confirmed by functional connectivity based neuroanatomical parcellation. *Neuroimage*, 54(4):2571–2581, 2011.
- [167] F. Jin, P. Zheng, H. Liu, H. Guo, and Z. Sun. Functional and anatomical connectivity-based parcellation of human cingulate cortex. *Brain Behav*, 8(8), 2018.
- [168] G. Bush, P. Luu, and M. I. Posner. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn. Sci.*, 4(6):215–222, 2000.
- [169] H. Braak. A primitive gigantopyramidal field buried in the depth of the cingulate sulcus of the human brain. *Brain Res.*, 109(2):219–223, 1976.
- [170] H. H. Ehrsson, A. Fagergren, T. Jonsson, G. Westling, R. S. Johansson, and H. Forssberg. Cortical activity in precision- versus power-grip tasks: an fMRI study. *J. Neurophysiol.*, 83(1):528–536, 2000.
- [171] M. Martinez, M. Valencia, M. Vidorreta, E. O. Luis, G. Castellanos, F. Villagra, M. A. Fernandez-Seara, and M. A. Pastor. Trade-off between frequency and precision during stepping movements: Kinematic and BOLD brain activation patterns. *Hum Brain Mapp*, 37(5):1722–1737, 2016.
- [172] F. Caruana, M. Gerbella, P. Avanzini, F. Gozzo, V. Pelliccia, R. Mai, R. O. Abdollahi, F. Cardinale, I. Sartori, G. Lo Russo, and G. Rizzolatti. Motor and emotional behaviours elicited by electrical stimulation of the human cingulate cortex. *Brain*, 141(10):3035–3051, 2018.
- [173] S. Laureys, M. E. Faymonville, P. Peigneux, P. Damas, B. Lambermont, G. Del Fiore, C. Degueldre, J. Aerts, A. Luxen, G. Franck, M. Lamy, G. Moonen, and P. Maquet. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *Neuroimage*, 17(2):732–741, 2002.
- [174] F. Pistoia, S. Sacco, J. Stewart, M. Sara, and A. Carolei. Disorders of Consciousness: Painless or Painful Conditions?-Evidence from Neuroimaging Studies. *Brain Sci*, 6(4), 2016.

- [175] W Seeley, V Menon, A Schatzberg, J Keller, G Glover, H Kenna, A Reiss, and M Greicius. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of Neuroscience*, 27(9):2349–2356, 2007.
- [176] N. Goulden, A. Khusnulina, N. J. Davis, R. M. Bracewell, A. L. Bokde, J. P. McNulty, and P. G. Mullins. The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: replication from DCM. *Neuroimage*, 99:180–190, 2014.
- [177] C. G. Davey, J. Pujol, and B. J. Harrison. Mapping the self in the brain’s default mode network. *Neuroimage*, 132:390–397, 2016.
- [178] K. Krieger-Redwood, E. Jefferies, T. Karapanagiotidis, R. Seymour, A. Nunes, J. W. A. Ang, V. Majernikova, G. Mollo, and J. Smallwood. Down but not out in posterior cingulate cortex: Deactivation yet functional coupling with prefrontal cortex during demanding semantic cognition. *Neuroimage*, 141:366–377, 2016.
- [179] M. Konishi, D. G. McLaren, H. Engen, and J. Smallwood. Shaped by the Past: The Default Mode Network Supports Cognition that Is Independent of Immediate Perceptual Input. *PLoS ONE*, 10(6), 2015.
- [180] R. E. Beaty, M. Benedek, P. J. Silvia, and D. L. Schacter. Creative Cognition and Brain Network Dynamics. *Trends Cogn. Sci.*, 20(2):87–95, 2016.
- [181] K. D. Gerlach, R. N. Spreng, A. W. Gilmore, and D. L. Schacter. Solving future problems: default network and executive activity associated with goal-directed mental simulations. *Neuroimage*, 55(4):1816–1824, 2011.
- [182] J. S. Crone, M. Schurz, Y. Holler, J. Bergmann, M. Monti, E. Schmid, E. Trinkla, and M. Kronbichler. Impaired consciousness is linked to changes in effective connectivity of the posterior cingulate cortex within the default mode network. *Neuroimage*, 110:101–109, 2015.
- [183] M. P. van den Heuvel and H. E. Hulshoff Pol. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol*, 20(8):519–534, Aug 2010.
- [184] Karunanithi Rajamanickam. A mini review on different methods of Functional-MRI data analysis, 2020.
- [185] Rosaleena Mohanty, William A Sethares, Veena A Nair, and Vivek Prabhakaran. Rethinking measures of functional connectivity via feature extraction. *Sci. Rep.*, 10(1):1298, January 2020.

- [186] Damion V. Demeter, Laura E. Engelhardt, Remington Mallett, Evan M. Gordon, Tehila Nugiel, K. Paige Harden, Elliot M. Tucker-Drob, Jarrod A. Lewis-Peacock, and Jessica A. Church. Functional connectivity fingerprints at rest are similar across youths and adults and vary with genetic similarity. *iScience*, 23(1):100801, January 2020.
- [187] Anne Hafkemeijer, Christiane Möller, Elise G P Dopper, Lize C Jiskoot, Annette A van den Berg-Huysmans, John C van Swieten, Wiesje M van der Flier, Hugo Vrenken, Yolande A L Pijnenburg, Frederik Barkhof, Philip Scheltens, Jeroen van der Grond, and Serge A R B Rombouts. A longitudinal study on resting state functional connectivity in behavioral variant frontotemporal dementia and alzheimer’s disease. *J. Alzheimers. Dis.*, 55(2):521–537, 2017.
- [188] Farzad V Farahani, Waldemar Karwowski, and Nichole R Lighthall. Application of graph theory for identifying connectivity patterns in human brain networks: A systematic review. *Front. Neurosci.*, 13:585, June 2019.
- [189] Matthew J Weber, John A Detre, Sharon L Thompson-Schill, and Brian B Avants. Reproducibility of functional network metrics and network structure: a comparison of task-related BOLD, resting ASL with BOLD contrast, and resting cerebral blood flow. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.*, 13(3):627–640, September 2013.
- [190] Qian Ran, Tarik Jamouille, Jolien Schaefferbeke, Karen Meersmans, Rik Vandenberghe, and Patrick Dupont. Reproducibility of graph measures at the subject level using resting-state fMRI, 2020.
- [191] Emily S. Finn, Xilin Shen, Dustin Scheinost, Monica D. Rosenberg, Jessica Huang, Marvin M. Chun, Xenophon Papademetris, and R. Todd Constable. Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity. *Nat. Neurosci.*, 18(11):1664–1671, November 2015.
- [192] Kausar Abbas, Enrico Amico, Diana Otero Svaldi, Uttara Tipnis, Duy Anh Duong-Tran, Mintao Liu, Meenusree Rajapandian, Jaroslaw Harezlak, Beau M Ances, and Joaquín Goñi. GEFF: Graph embedding for functional fingerprinting. *Neuroimage*, 221:117181, July 2020.
- [193] André Fujita, Daniel Yasumasa Takahashi, Joana Bisol Balardin, Maciel Calebe Vidal, and João Ricardo Sato. Correlation between graphs with an application to brain network analysis, 2017.
- [194] Federico Battiston, Giulia Cencetti, Iacopo Iacopini, Vito Latora, Maxime Lucas, Alice Patania, Jean-Gabriel Young, and Giovanni Petri. Networks beyond pairwise interactions: Structure and dynamics. *Physics Reports*, 874:1–92, 2020.

-
- [195] Kwangsun Yoo, Monica D. Rosenberg, Stephanie Noble, Dustin Scheinost, R. Todd Constable, and Marvin M. Chun. Multivariate approaches improve the reliability and validity of functional connectivity and prediction of individual behaviors. *NeuroImage*, 197:212–223, 2019.
- [196] Maria Giulia Preti, Thomas AW Bolton, and Dimitri Van De Ville. The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives. *NeuroImage*, 160:41 – 54, 2017.
- [197] Manish Saggar, Olaf Sporns, Javier Gonzalez-Castillo, Peter A Bandettini, Gunnar Carlsson, Gary Glover, and Allan L Reiss. Towards a new approach to reveal dynamical organization of the brain using topological data analysis. *Nat. Commun.*, 9(1):1399, April 2018.
- [198] Todd B Parrish, Darren R Gitelman, Kevin S LaBar, and M Marsel Mesulam. Impact of signal-to-noise on functional MRI, 2000.
- [199] John-Dylan Haynes and Geraint Rees. Predicting the orientation of invisible stimuli from activity in human primary visual cortex. *Nat. Neurosci.*, 8(5):686–691, May 2005.
- [200] B Sundermann, D Herr, W Schwindt, and B Pfeleiderer. Multivariate classification of blood oxygen level-dependent fMRI data with diagnostic intention: a clinical perspective. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 35(5):848–855, May 2014.
- [201] James V Haxby, Andrew C Connolly, and J Swaroop Guntupalli. Decoding neural representational spaces using multivariate pattern analysis. *Annu. Rev. Neurosci.*, 37:435–456, June 2014.
- [202] Ru Kong, Jingwei Li, Csaba Orban, Mert R Sabuncu, Hesheng Liu, Alexander Schaefer, Nanbo Sun, Xi-Nian Zuo, Avram J Holmes, Simon B Eickhoff, and B T Thomas Yeo. Spatial topography of Individual-Specific cortical networks predicts human cognition, personality, and emotion, 2019.
- [203] William S Sohn, Kwangsun Yoo, Young-Beom Lee, Sang W Seo, Duk L Na, and Yong Jeong. Influence of ROI selection on resting state functional connectivity: an individualized approach for resting state fMRI analysis, 2015.
- [204] S B Eickhoff, R T Constable, and B T T Yeo. Topographic organization of the cerebral cortex and brain cartography. *Neuroimage*, 170, April 2018.
- [205] Kevin George and Joe M Das. Neuroanatomy, thalamocortical radiations. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, July 2020.

- [206] M. Järvelä, V. Raatikainen, A. Kotila, J. Kananen, V. Korhonen, L. Q. Uddin, H. Ansakorpi, and V. Kiviniemi. Lag Analysis of Fast fMRI Reveals Delayed Information Flow Between the Default Mode and Other Networks in Narcolepsy. *Cerebral Cortex Communications*, 1(1), 10 2020.
- [207] A. Soddu, A. Vanhaudenhuyse, M. A. Bahri, M. A. Bruno, M. Boly, A. Demertzi, J. F. Tshibanda, C. Phillips, M. Stanziano, S. Ovadia-Caro, Y. Nir, P. Maquet, M. Papa, R. Malach, S. Laureys, and Q. Noirhomme. Identifying the default-mode component in spatial IC analyses of patients with disorders of consciousness. *Hum Brain Mapp*, 33(4):778–796, Apr 2012.
- [208] X. N. Zuo, C. Kelly, J. S. Adelstein, D. F. Klein, F. X. Castellanos, and M. P. Milham. Reliable intrinsic connectivity networks: Test–retest evaluation using ica and dual regression approach. *NeuroImage*, 49(3):2163–2177, 2010.
- [209] Eleftherios Garyfallidis, Matthew Brett, Bagrat Amirbekian, Ariel Rokem, Stefan Van Der Walt, Maxime Descoteaux, and Ian Nimmo-Smith. Dipy, a library for the analysis of diffusion mri data. *Frontiers in Neuroinformatics*, 8:8, 2014.
- [210] E. T. Rolls, C. C. Huang, C. P. Lin, J. Feng, and M. Joliot. Automated anatomical labelling atlas 3. *Neuroimage*, 206:116189, 02 2020.
- [211] R. S. Desikan, F. Ségonne, B. Fischl, B. T. Quinn, B. C. Dickerson, D. Blacker, R. L. Buckner, A. M. Dale, R. P. Maguire, B. T. Hyman, M. S. Albert, and R. J. Killiany. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31(3):968–980, Jul 2006.
- [212] B. Crespo-Facorro, J. J. Kim, N. C. Andreasen, D. S. O’Leary, A. K. Wiser, J. M. Bailey, G. Harris, and V. A. Magnotta. Human frontal cortex: an MRI-based parcellation method. *Neuroimage*, 10(5):500–519, Nov 1999.
- [213] Dejenereine Klumpke. Anatomie des centres nerveux. *American Journal of Psychiatry*, 51(3):402–403, 1895.
- [214] G. Salamon, F. Gelbert, A. Alicherif, M. Poncet, R. Khalil, D. Sobel, O. Von Einseidel, M. Morel, and J. M. Corbaz. Le repérage in vivo des aires du langage. *Rev. Neurol*, 143:580–587, 1987.
- [215] J. Rademacher, A. M. Galaburda, D. N. Kennedy, P. A. Filipek, and V. S. Caviness. Human cerebral cortex: localization, parcellation, and morphometry with magnetic resonance imaging. *J Cogn Neurosci*, 4(4):352–374, 1992.
- [216] M. M. Chiavaras and M. Petrides. Orbitofrontal sulci of the human and macaque monkey brain. *J Comp Neurol*, 422(1):35–54, Jun 2000.

- [217] E. T. Rolls, M. Joliot, and N. Tzourio-Mazoyer. Implementation of a new parcellation of the orbitofrontal cortex in the automated anatomical labeling atlas. *Neuroimage*, 122:1–5, Nov 2015.
- [218] J. D. Power, A. L. Cohen, S. M. Nelson, G. S. Wig, K. A. Barnes, J. A. Church, A. C. Vogel, T. O. Laumann, F. M. Miezin, B. L. Schlaggar, and S. E. Petersen. Functional network organization of the human brain. *Neuron*, 72(4):665–678, Nov 2011.
- [219] E. M. Gordon, T. O. Laumann, A. W. Gilmore, D. J. Newbold, D. J. Greene, J. J. Berg, M. Ortega, C. Hoyt-Drazen, C. Gratton, H. Sun, J. M. Hampton, R. S. Coalson, A. L. Nguyen, K. B. McDermott, J. S. Shimony, A. Z. Snyder, B. L. Schlaggar, S. E. Petersen, S. M. Nelson, and N. U. F. Dosenbach. Precision Functional Mapping of Individual Human Brains. *Neuron*, 95(4):791–807, Aug 2017.
- [220] Z. Ma, P. Perez, Z. Ma, Y. Liu, C. Hamilton, Z. Liang, and N. Zhang. Functional atlas of the awake rat brain: A neuroimaging study of rat brain specialization and integration. *Neuroimage*, 170:95–112, 04 2018.
- [221] Hao Guo, Yao Li, Yong Xu, Yanyi Jin, Jie Xiang, and Junjie Chen. Resting-state brain functional hyper-network construction based on elastic net and group lasso methods. *Frontiers in Neuroinformatics*, 12:25, 2018.
- [222] P. Guo, F. Zeng, X. Hu, D. Zhang, S. Zhu, Y. Deng, and Y. Hao. Improved Variable Selection Algorithm Using a LASSO-Type Penalty, with an Application to Assessing Hepatitis B Infection Relevant Factors in Community Residents. *PLoS One*, 10(7):e0134151, 2015.
- [223] J. Friedman, T. Hastie, and R. Tibshirani. Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent. *J Stat Softw*, 33(1):1–22, 2010.
- [224] B. P. Rogers, V. L. Morgan, A. T. Newton, and J. C. Gore. Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magn Reson Imaging*, 25(10):1347–1357, Dec 2007.
- [225] L. Mencarelli, M. C. Biagi, R. Salvador, S. Romanella, G. Ruffini, S. Rossi, and E. Santarnecchi. Network Mapping of Connectivity Alterations in Disorder of Consciousness: Towards Targeted Neuromodulation. *J Clin Med*, 9(3), Mar 2020.
- [226] R. A. Armstrong. When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic Physiol Opt*, 34(5):502–508, Sep 2014.
- [227] Elad Schneidman, Michael J. Berry, Ronen Segev, and William Bialek. Weak pairwise correlations imply strongly correlated network states in a neural population. *Nature*, 440(7087):1007–1012, Apr 2006.

- [228] Elad Ganmor, Ronen Segev, and Elad Schneidman. Sparse low-order interaction network underlies a highly correlated and learnable neural population code. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(23):9679–9684, 2011.
- [229] S. Huang, J. Li, L. Sun, J. Ye, A. Fleisher, T. Wu, K. Chen, and E. Reiman. Learning brain connectivity of Alzheimer’s disease by sparse inverse covariance estimation. *Neuroimage*, 50(3):935–949, Apr 2010.
- [230] Zbigniew J. Kowalik, Andrzej Wrobel, and Andrzej Rydz. Why does the human brain need to be a nonlinear system? *Behavioral and Brain Sciences*, 19(2):302–303, 1996.
- [231] Michael Breakspear, Stewart Heitmann, and Andreas Daffertshofer. Generative models of cortical oscillations: Neurobiological implications of the kuramoto model. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4:190, 2010.
- [232] Per Sebastian Skardal and Alex Arenas. Higher order interactions in complex networks of phase oscillators promote abrupt synchronization switching. *Communications Physics*, 3(1):218, Nov 2020.
- [233] Zhou Zhou. Measuring nonlinear dependence in time-series, a distance correlation approach. *Journal of Time Series Analysis*, 33(3):438–457, 2012.
- [234] P. Qin, X. Wu, C. Wu, H. Wu, J. Zhang, Z. Huang, X. Weng, D. Zang, Z. Qi, W. Tang, T. Hiromi, J. Tan, S. Tanabe, S. Fogel, A. G. Hudetz, Y. Yang, E. A. Stamatakis, Y. Mao, and G. Northoff. Higher-order sensorimotor circuit of the brain’s global network supports human consciousness. *Neuroimage*, 231:117850, Feb 2021.
- [235] A. M. Parra-Morales, J. Rudas, J. A. Vargas, F. Gómez, C. O. Enciso-Olivera, D. Trujillo-Rodriguez, D. Martínez, J. Hernandez, E. G. Ordóñez-Rubiano, and J. H. Marín-Muñoz. Structural and functional connectivity of ascending reticular activating system in a patient with impaired consciousness after a cardiac arrest: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 98(19):e15620, May 2019.