

## El cerebro como sistema complejo: estimación de la conectividad cerebral

Eduardo Martínez Montes, Agustín Lage Castellanos, Erick Canales Rodríguez,  
Yasser Iturria Medina, y Pedro A. Valdés Sosa

Centro de Neurociencias de Cuba, [eduardo@cneuro.edu.cu](mailto:eduardo@cneuro.edu.cu)

Recibido el 7/07/2006. Aprobado en versión final el 14/04/2007.

**Sumario.** En el siglo del cerebro, la física puede jugar un gran papel en el desarrollo de las neurociencias. Las investigaciones en el campo de la complejidad cobran relevante importancia en su aplicación al estudio de un atractivo sistema complejo: el cerebro humano. El enfoque de reconocer al cerebro como una red de muchas poblaciones neuronales que funcionan en un estado crítico, permite aplicar técnicas de estudio de sistemas complejos en el análisis de la actividad cerebral. En este trabajo se ofrece una aproximación a métodos novedosos que utilizan la modelación física y modernos algoritmos matemáticos, para profundizar en la comprensión del funcionamiento cerebral. Estos se dividen según tres niveles o escalas espacio-temporales: anatómico, funcional y mental. Un método reciente para caracterizar las conexiones anatómicas dentro del cerebro a partir de imágenes de resonancia magnética de la difusión del agua, se basa en un enfoque probabilístico de la distribución de fibras nerviosas. En este, un algoritmo de trazado de caminos permite estimar las trayectorias de los haces de fibras que conectan diferentes zonas del cerebro. En otro nivel, el uso de métodos de descomposición espacio-tiempo-frecuencia y de modelos multivariados autoregresivos permite caracterizar las redes funcionales dentro del cerebro. La aplicación de estos a datos experimentales correspondientes a una actividad mental cognitiva, ofrecen nuevos elementos en la comprensión de las vías de integración de la información entre diferentes zonas del cerebro.

**Abstract.** In the so-called “Century of the brain”, physics can play an important role in the development of neurosciences. Current research in the field of Complexity could gather a relevant meaning when applied to the study of one of the most attractive natural complex systems: the brain. Realizing that the brain can be understood as a network of many neuronal populations functioning in a critical state, will allow the use of techniques for studying complex systems in the analysis of the brain activity. In this work, we briefly describe novel methods based on the use of physical modeling and modern mathematical algorithms, for the better understanding of cerebral functioning from a “complexity” point of view. These methods apply in three different spatiotemporal scales: anatomical, functional and mental scales. A recent method for characterizing anatomical connections from magnetic resonance imaging of the diffusion of water inside the brain is based in a probabilistic approach on the spatial distribution of the nervous fibers. A fiber-tracking algorithm allows the estimation of trajectories of fiber bunches connecting different anatomical zones. On the other scale, space-time-frequency methods and multivariate autoregressive models can be used for characterizing the functional networks in the brain. Application to experimental data corresponding to a superior highly organized mental activity can shed light on the understanding of the mechanisms which underlie the integration of information between different cerebral areas.

**Palabras clave.** Modelado 07.05.Tp , magnetic resonance 87.61.-c.

### 1 Introducción

En conmemoración de los 100 años de la publicación de los trabajos de Einstein sobre la Teoría Especial de la Relatividad, el año 2005 fue nombrado año mundial de

la Física. Esto ocurre en una época en que algunos hablan de una crisis en la física, dado el avance impresionante de las investigaciones en el campo de la ingeniería genética y la biología molecular en la última década.

da, la cual ha acaparado los grandes acontecimientos científicos como el genoma humano y la clonación. Por otro lado, el siglo XXI se ha dado en llamar el Siglo del Cerebro, debido al amplio potencial de avance de las investigaciones en el campo de las neurociencias sistémicas, cognitivas o clínicas, y en este, las investigaciones en física están llamadas a jugar un importante papel.

En los últimos años, ha ganado gran interés entre los físicos una supuesta nueva rama de la física llamada “complejidad”. El hecho de que los problemas abordados bajo este nombre se planteen de forma opuesta a la tradicional metodología reduccionista de la física, ha hecho que muchos se pregunten si es válido su estudio desde esa perspectiva. Sin embargo, los trabajos sobre simetría rota y emergencia de propiedades, con cimientos en resultados importantes de la teoría de la superconductividad, de la unificación de partículas y fuerzas, de la percolación y de los modelos de vidrios de espín; así como el desarrollo de la teoría del caos y su vinculación con la auto-organización y las leyes de escala; han llevado al reconocimiento de la complejidad como parte fundamental del estudio de la física en nuestros días<sup>1</sup>.

En la búsqueda de sistemas cada vez más complejos se encuentran aquellos hasta ahora considerados propios (y hasta exclusivos) de otras ciencias como la geología, la biología, ciencias de la computación, inteligencia artificial, e incluso economía y sociología. Los sistemas complejos se caracterizan por tener un número elevado de componentes interactuantes, donde tanto la aleatoriedad como el determinismo son relevantes para el comportamiento general del mismo y donde generalmente aparecen propiedades “emergentes”, que no resultan de la existencia de un control central e imposibles de predecir a partir del conocimiento de las leyes básicas que rigen las partes integrantes. En este sentido la ciencia de la complejidad se encarga de revelar los principios que gobiernan la aparición de estas nuevas propiedades. El papel que juega la escala de estudio es primordial, pues en cada nivel pueden aparecer nuevas propiedades y leyes que las rigen, haciendo inútil el uso de enfoques reduccionistas en los que sólo las reglas básicas de los componentes fundamentales son de interés<sup>2</sup>. Cada vez aparecen más ejemplos de sistemas complejos en la naturaleza que van desde las colonias de hormigas, e innumerables sistemas biológicos a distintos niveles, hasta las redes conformadas por vínculos en páginas de Internet, contactos sexuales, citación entre artículos científicos y el comportamiento de índices del mercado de valores, entre muchos otros.

## 2 La complejidad en neurociencias

El cerebro humano es considerado uno de los sistemas complejos por excelencia. Como cualquier otra célula, la neurona en sí misma constituye un sistema auto-organizado. En un nivel espacio-temporal superior, el potencial y el campo eléctrico generados por la actividad eléctrica de varias neuronas interconectadas, presenta

una dinámica compleja con características no lineales y que incluso algunas investigaciones proclaman como caótica<sup>3,4</sup>. A nivel cerebral, aparecen los estados sensoriales y cognitivos, y de consciencia en general, que son mucho más difíciles de explicar en base a la actividad básica neuronal.

Los estudios sobre el cerebro han sido realizados por múltiples disciplinas, cada una de ellas desde un punto de vista diferente. Desde la neurofisiología, la neuropsiquiatría, y las neurociencias en general, hasta la neurociencia computacional y la más joven neuroinformática. Desde hace unos años muchos físicos e ingenieros se han interesado por los estudios relacionados con la modelación del cerebro, donde se incluyen técnicas provenientes de la dinámica no lineal y la teoría del caos, el análisis de series temporales no lineales, las redes complejas, así como la modelación electrónica de las neuronas.

Actualmente, el estudio del cerebro se ha beneficiado de los avances tecnológicos alcanzados por las técnicas de neuroimágenes, particularmente aquellas relacionadas con la resonancia magnética (IRM) y las mediciones de la actividad eléctrica cerebral conocida como electroencefalograma (EEG). Las primeras son capaces de producir imágenes tomográficas (dentro del cerebro) de alta resolución espacial de las características anatómicas de los tejidos. Una modalidad de estas permite la medición del tensor de difusión del agua y otra refleja propiedades funcionales mediante la medición de la señal dependiente del nivel de oxígeno en la sangre (BOLD, del inglés *Blood oxygenation level dependent*). Sin embargo, la resolución temporal de esta última es baja, debido principalmente a que la propia hemodinámica en el cerebro responde lentamente<sup>5</sup>. En cambio, el EEG es una técnica capaz de medir en milisegundos el potencial eléctrico en unos pocos electrodos situados en el cuero cabelludo, reflejando mucho mejor la dinámica de los procesos eléctricos originados en el cerebro, pero sin ofrecer una localización espacial exacta de las masas neuronales que originan esta actividad.

La inmensa mayoría de la comunicación dentro del cerebro se realiza por conexiones físicas entre las neuronas que pueden vincular zonas lejanas (del orden de los cm) entre sí. En la corteza cerebral se estima existen cerca de  $10^{10}$  neuronas y unas  $10^{13}$  conexiones. Sin embargo las redes corticales son bastante esparcidas o “sparse” con una razón entre el número de conexiones presentes y todas las posibles de solo  $10^6$ . Las redes cerebrales no son aleatorias sino que forman patrones específicos, predominando conexiones entre grupos locales. Esto subyace una de las características específicas del cerebro: la coexistencia de especialización e integración. Redes locales se especializan en el procesamiento de determinada información (por ejemplo, el color, la forma) y la interacción entre ellas conlleva a una integración de la información (percepción del objeto como un todo).

Algunos estudios han utilizado las neuroimágenes funcionales, en el contexto de la comprensión de las redes complejas, para el estudio de la dinámica cerebral

emergente. Con técnicas simples basadas en el cálculo de la correlación temporal entre la actividad en diferentes voxels en el cerebro, se pueden encontrar propiedades de las redes cerebrales como la longitud del camino, el índice de aglomeramiento (*clustering*), el grado de conectividad y el exponente de la distribución de la conectividad. Un buen ejemplo de estos estudios (que además contiene la bibliografía actualizada) puede encontrarse en la ref. [6]. Estas investigaciones han demostrado que estas redes son “libres de escala” y también presentan pequeñas longitudes de camino, altos valores de clustering y conexiones de largo alcance, o sea, muestran una estructura de “mundo pequeño”<sup>6</sup>.

Con este trabajo queremos facilitar una aproximación del lector a las posibilidades de la modelación física y de las técnicas de análisis de datos para el acercamiento al cerebro como sistema complejo. Este acercamiento puede realizarse en tres niveles o escalas espacio-temporales diferentes: anatómico, funcional y mental; que permiten obtener una comprensión parcial pero necesaria de la complejidad del funcionamiento cerebral como un todo.

Dada la estrecha relación entre conectividad neural y la actividad cerebral es importante en un primer nivel estudiar el patrón de conexiones estructurales presentes en el cerebro, lo que llamamos la “conectividad anatómica”. En un segundo nivel tenemos las interacciones funcionales entre diversas zonas o grupos neuronales, que definen lo que se ha dado en llamar la conectividad funcional o efectiva. La conectividad funcional se estudia como el patrón de correlaciones temporales o desviaciones de la independencia estadística que existe entre distintas unidades neuronales<sup>7</sup>. Estas correlaciones son a menudo consecuencia de la conexión física entre estas zonas, aunque a veces pueden deberse a la existencia de una entrada de información común, como otro grupo neuronal o un estímulo externo.

Una medida que permite medir la dependencia estadística entre dos grupos neuronales, es la “información mutua”, muy usada en la teoría de la información y que se calcula a partir de la entropía de los subconjuntos o elementos de un sistema. La dependencia estadística total entre los elementos de un mismo sistema se puede caracterizar con una medida derivada de la información mutua, llamada “integración”. Estas medidas han sido reconciliadas en una magnitud introducida como “complejidad neural”<sup>8,9</sup>, la cual cuantifica el balance entre segregación e integración en los procesos cerebrales. Actualmente se estudia el comportamiento de esta medida en diferentes estados cognitivos, así como en estados patológicos y espontáneos<sup>10,11</sup>. Otras medidas que caracterizan la dinámica de un sistema también pueden servir para el establecimiento de las interacciones o identificación de las redes involucradas. En este sentido, medidas derivadas del análisis en el dominio de la frecuencia como la coherencia espectral y otras derivadas del análisis tiempo-frecuencia y más general, espacio-tiempo-frecuencia, pudieran utilizarse como indicadores de la conectividad funcional.

Por último, tenemos el nivel de la actividad cognitiva

superior o actividad consciente, que involucra una o varias de las redes especializadas e integradas dentro del cerebro. Con esta se muestran las propiedades emergentes de toda la actividad neural, usualmente explicadas por teorías no relacionadas directamente con las leyes de interacción básica entre las poblaciones de neuronas que hemos explicado. Para el estudio de estas propiedades emergentes y su vinculación con las reglas de funcionamiento de las neuronas, la conectividad anatómica y la funcional, no sólo es imprescindible el uso de las modernas técnicas de neuroimágenes, sino también el desarrollo de nuevos modelos físicos y métodos matemáticos particularizados al sistema en cuestión. En las tres próximas secciones se describirán brevemente y por separado, algunos modelos y métodos desarrollados por nosotros para la caracterización de la conectividad anatómica, efectiva o funcional y la aplicación de esta última al estudio de estados cognitivos.

### 3 Conectividad anatómica

Las imágenes de resonancia magnética de la difusión del agua (IRMD) proveen mapas de los desplazamientos microscópicos de las moléculas de agua que ocurren en los tejidos cerebrales<sup>12</sup>. Las IRMD son sensibles a la dirección espacial en que se realiza la medición, de forma que el empleo de gradientes de campos magnéticos orientados en diferentes direcciones permite el estudio de tejidos fibrosos tales como la sustancia blanca y músculos, en los cuales la difusión del agua tiene direcciones preferenciales a lo largo de las fibras. Por tanto, es posible calcular constantes de difusión a lo largo de diferentes direcciones para cuantificar la anisotropía así como las orientaciones locales de las fibras en el entorno microscópico del voxel estudiado. La resolución espacial de esta técnica es del orden de  $1 \text{ mm}^3$ , de manera que en un voxel existen en realidad haces que comprenden miles de fibras nerviosas que conectan grandes masas neuronales.

La anisotropía del proceso de la difusión puede ser modelada mediante el formalismo del tensor de difusión<sup>13</sup>, a través del cual la dependencia direccional de la señal adquirida en el equipo de resonancia magnética es explicada por un tensor simétrico de segundo orden que caracteriza como varía la difusión en el espacio. Para estimar el tensor de difusión en cada voxel es necesario adquirir la señal en al menos siete direcciones no colineales, seis para computar los elementos independientes del tensor y una para estimar el valor de la señal adquirida en ausencia de gradientes de campos magnéticos.

Generalmente se asume que en un voxel del cerebro, la dirección en la cual ocurre la mayor difusión, representada por el autovector principal del tensor de difusión, coincide con la orientación de las fibras nerviosas que pasa por ese voxel<sup>14</sup>. Esto permite trazar los caminos que siguen las fibras al unir las diferentes zonas cerebrales, lo cual es conocido como tractografía. Los caminos calculados representan de forma aproximada la configu-

ración de las fibras en la materia blanca. Existen múltiples métodos para la estimación de los caminos de las fibras nerviosas, los cuales pueden dividirse en cuatro tipos fundamentales: Técnicas de propagación de líneas<sup>15</sup>; Métodos de minimización de la energía<sup>16</sup>; Métodos que le confieren un carácter probabilístico a los caminos<sup>17</sup> y Métodos de propagación de frentes de onda<sup>18</sup>.

Dada la importancia de la determinación de la conectividad anatómica para el estudio del funcionamiento normal y patológico del cerebro, es importante lograr una cuantificación de la misma. Pese a que aún no hay un consenso en cual es el descriptor más adecuado, existen varias medidas para cuantificar las conexiones anatómicas entre las regiones del cerebro. Generalmente estas tienen en cuenta el número relativo de caminos probabilísticos que comparten dos puntos con respecto a la cantidad de caminos generados, la probabilidad del camino más probable y la sección transversal que ocupan los caminos calculados sobre las superficies de las zonas conectadas.

Nosotros hemos desarrollado un método para trazar la trayectoria de fibras nerviosas, basados en el carácter probabilístico de los caminos calculados<sup>19</sup>. El algoritmo utilizado toma en cuenta no sólo los autovectores principales del tensor de difusión medidos en cada voxel sino también los de los voxeles vecinos, de forma que pueda existir cierta flexibilidad y robustez en la estimación de la dirección de los haces de fibras. Esto es importante pues en los voxeles en que existan cruces de fibras los tensores de difusión medidos pueden no tener un autovector principal con autovalor mucho mayor que los demás o tenerlo orientado en una dirección intermedia a las correspondientes a las fibras que se cruzan o dividen<sup>20</sup>.

Para trazar el camino a partir de un voxel, dado por el vector de posición  $\vec{q}_i$ , se escogen aleatoriamente  $L_j$  vectores unitarios  $\vec{r}_{ij}$  que formen con el vector  $\vec{v}_i = \vec{q}_i - \vec{q}_{i-1}$ , (indica la última dirección en la cual avanzó el camino), un ángulo menor que cierto valor  $\theta$  establecido, lo que constituye una restricción de curvatura. Para cada uno de estos vectores, se define la probabilidad de que el camino siga su dirección como:

$$P_{ij} = \frac{1}{Z_i} \frac{e^{\left( \frac{1}{M_i} \sum_{k=1}^{M_i} |\vec{e}_k \cdot \vec{r}_{ij}| \right)} - 1}{e - 1}$$

Aquí  $M_i$  es la cantidad de voxeles vecinos que aportarán información sobre la dirección a seguir.  $\vec{e}_k$  es el autovector principal del tensor de difusión en el voxel vecino  $k$  y  $\vec{e}_k \cdot \vec{r}_{ij}$  representa el coseno del ángulo que forman ambos vectores.  $Z_i$  es una constante de normalización. De esta forma las direcciones más probables son aquellas que tengan una mayor colinealidad con los au-

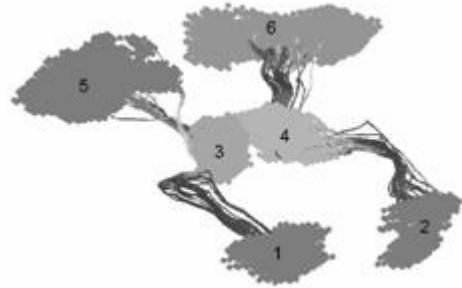
tovectores principales de los voxeles vecinos.

Del conjunto de vectores unitarios  $\vec{r}_{ij}$ , es escogido el vector de avance  $\vec{r}_{ij}^*$  al que corresponde la probabilidad  $P_{ij}^*$  obtenida de muestrear aleatoriamente en el conjunto de probabilidades  $P_{ij}$ . Cuando existen dos o más direcciones con altas probabilidades para seguir el camino, lo cual es típico en el caso de cruce de fibras o al dividirse una fibra en otras, la elección entre estas direcciones predominantes ocurre al azar y no de forma determinista, lo cual se realiza con el objetivo de que, al efectuar varias repeticiones del algoritmo descrito, los caminos trazados representen a la mayor cantidad de trayectorias posibles a pesar de la incertidumbre implícita en los datos.

Luego, la nueva posición ( $i+1$ ) se calcula combinando la dirección más probable  $\vec{r}_{ij}^*$  con el tensor de difusión  $D_i$  en este punto y definiendo un tamaño de paso de avance  $\mu$  dentro del cerebro:  $\vec{q}_{i+1} = \vec{q}_i + \mu \cdot D_i \cdot \vec{r}_{ij}^*$ .



**Figura 1.** Caminos entre el polo occipital izquierdo (1) y el polo occipital derecho (2). Los tálamos (3 y 4) se representan en virtud de establecer una referencia anatómica que ayude a entender la posición en el cerebro de los caminos trazados

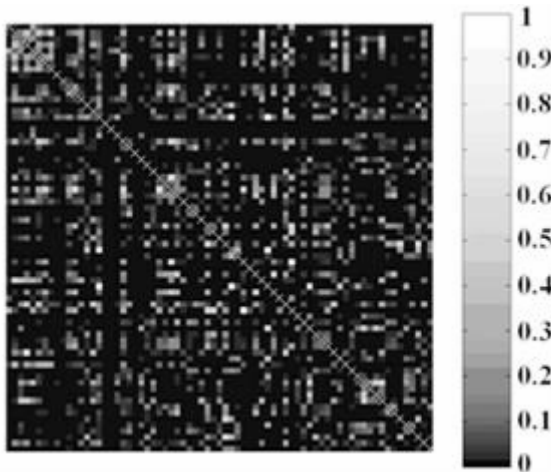


**Figura 2.** Caminos entre: Tálamo izquierdo (3)–Polo occipital izquierdo (1), Tálamo derecho (4)–Polo occipital derecho (2), Giro frontal medio izquierdo (5)–Tálamo izquierdo (3), Giro frontal medio derecho (6)–Tálamo derecho (4).

El camino se comienza en un voxel de la zona de partida escogida y en el primer paso las direcciones escogidas no tienen restricción de curvatura. El procedimiento se realiza paso a paso hasta que el camino cumpla con alguna de las condiciones de parada: a) el arribo a un voxel de la zona de llegada, b) el arribo a un voxel donde el tensor de difusión es nulo, y/o c) la superación de un número de pasos máximo establecido según el largo que generalmente poseen las fibras nerviosas. En las figuras

1 y 2 se ilustra la reconstrucción de caminos de fibras nerviosas entre diversas zonas cerebrales de un sujeto normal mediante este algoritmo de tractografía.

La reconstrucción extensiva de caminos de fibras en todo el cerebro permite caracterizar la conectividad anatómica cerebral por medio de una matriz que cuantifica la conectividad entre las distintas áreas. En nuestro caso, la conectividad anatómica entre las zonas A y B se considera proporcional al área que sobre sus superficies ocupan las fibras nerviosas que las unen. Esta se estima contando el número de voxels sobre las superficies de A y B que están involucrados en la conexión mutua a través de los caminos calculados, donde cada voxel es pesado por un coeficiente denominado índice de validez, el cual refleja, en un rango de valores de cero a uno, qué tan bien el camino que une este voxel a la zona de llegada describe la trayectoria de fibras nerviosas, dado el campo vectorial definido por el autovector principal de los tensores de difusión<sup>19</sup>. En la figura 3 se muestra la matriz de conectividad anatómica calculada entre 71 zonas cerebrales.



**Figura 3.** Matriz de conectividad anatómica directa entre 71 zonas cerebrales de un sujeto normal. El elemento  $i,j$  de esta matriz simétrica corresponde al valor de la conectividad entre las zonas  $i$  y  $j$ . Los elementos fueron normalizados y varían en el intervalo  $[0,1]$ .

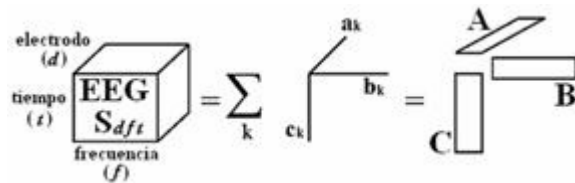
De esta forma, a partir de las IRMD se pueden extraer propiedades locales de los tejidos como son su geometría y orientación espacial. A través de estas es posible inferir, entre otras cosas, propiedades de la conducción eléctrica en los tejidos excitables<sup>21</sup>. Además, la matriz de conectividad anatómica obtenida con el método de estimación de trayectorias de fibras, podría emplearse como información adicional o restricciones en los algoritmos de estimación de la conectividad funcional o efectiva. Finalmente, la comparación entre individuos de los patrones de conectividad anatómica puede proveer de información valiosa para aplicaciones clínicas en trastornos cerebrales que involucran la degeneración o pérdida de los tejidos cerebrales, tales como el Alzheimer, la dislexia, la esquizofrenia y otras.

## 4 Conectividad funcional. Descomposición espacio-tiempo-frecuencia

El EEG es un reflejo de la suma de la actividad eléctrica (potenciales postsinápticos) de millones de neuronas<sup>22</sup>. Existe consenso en considerar que estas neuronas se auto-organizan en redes que se sincronizan en tiempo y espacio para producir una mezcla de actividad oscilatoria en ráfagas cortas que son observables en el registro de EEG<sup>23</sup>. Por tanto es de suponer que las zonas cerebrales cuyas actividades eléctricas tienen similares propiedades espaciales, temporales o dinámicas y espectrales, estén “funcionalmente conectadas” en el procesamiento de una información común.

Para la identificación de estas redes dentro de la actividad conjunta medida, es necesaria la descomposición del EEG en modos o componentes con características específicas. Trabajos anteriores se han limitado a la descomposición en sólo dos de las 3 dimensiones intrínsecas del EEG. Entre ellos los más populares han sido el Análisis de Componentes Principales y el Análisis de Componentes Independientes, los cuales fundamentalmente se han usado para la caracterización espacio-temporal. Estos métodos sufren de una inherente no unicidad que es superada sólo por la imposición de restricciones de ortogonalidad e independencia estadística de las componentes respectivamente. Por otro lado, el uso de la transformada rápida de Fourier con ventanas deslizantes (TRFVD)<sup>24</sup>, el análisis “wavelet”<sup>25</sup>, el método de “Matching Pursuit”<sup>26</sup>, y otros<sup>27</sup>, permiten una descomposición tiempo-frecuencia de la señal en un electrodo. Sin embargo, estos no toman en cuenta las características espaciales de la actividad analizada.

Recientemente, nosotros propusimos una descomposición del EEG simultáneamente en espacio-tiempo-frecuencia, a partir del uso de un modelo multilineal para el espectro variante en el tiempo del EEG ( $S_{dft}$ )<sup>28</sup>.



**Figura 4.** Esquema de la descomposición PARAFAC de un arreglo tridimensional. En este caso el espectro variante en el tiempo del EEG ( $S_{dft}$ ) se descompone en la suma de  $k$  componentes, cada una de las cuales es el producto tensorial de tres vectores. Estos ofrecen perfiles de los datos en cada dimensión: el perfil temporal ( $\mathbf{c}_k$ ), el perfil espectral ( $\mathbf{b}_k$ ) y el espacial ( $\mathbf{a}_k$ ). Las matrices **A**, **B** y **C** contienen como columnas los perfiles correspondientes de las distintas componentes.

El espectro de la señal medida en cada electrodo en distintos instantes de tiempo puede ser calculado con el uso de la TRFVD o la transformada “wavelet”. Este

puede disponerse en un arreglo tridimensional cuyas dimensiones la conforman el número de electrodos, el número de frecuencias usadas para el cálculo del espectro y el número de instantes de tiempo (ver figura 4).

El modelo multilinear para cada elemento de esta matriz 3D se expresa en la ecuación:

$$S_{dft} = \sum_{k=1}^{Nk} a_{dk} b_{fk} c_{tk} + e_{dft}$$

la cual representa una descomposición en una suma de  $Nk$  componentes, donde cada componente es el producto tensorial (o externo) de tres vectores o tensores de primer orden. A estos vectores se les llaman perfiles espacial ( $\mathbf{a}_k$ ), espectral ( $\mathbf{b}_k$ ) y temporal ( $\mathbf{c}_k$ ). En el modelo hemos tenido en cuenta explícitamente los elementos  $e_{dft}$  que representan los ruidos experimentales o aquella actividad no comprendida en la descomposición.

Este modelo recibe el nombre de Análisis de Factores Paralelos (PARAFAC), fue propuesto por primera vez por Harshman<sup>29</sup> y desarrollado por Bro<sup>30</sup>. Se ha utilizado ampliamente en ramas como la quimiometría pero esta es la primera vez que se utiliza en el análisis de datos multidimensionales de EEG. La gran ventaja de este modelo es que esta descomposición es única bajo la condición:

$$2(Nk + 1) \leq \text{rango}(\mathbf{A}) + \text{rango}(\mathbf{B}) + \text{rango}(\mathbf{C}),$$

la cual es mucho menos fuerte que la de imponer ortogonalidad o independencia estadística a las componentes. Por supuesto, el modelo mantiene las indeterminaciones triviales de escala de los perfiles y del orden de las componentes.

El objetivo entonces es la estimación de las matrices  $\mathbf{A}$ ,  $\mathbf{B}$  y  $\mathbf{C}$ , lo cual puede hacerse con un algoritmo de mínimos cuadrados alternantes<sup>30</sup>. Esta descomposición permite resumir la información presente en el EEG en los perfiles espacio-tiempo-frecuencia de las redes activas, ofreciendo una interpretación directa y parsimoniosa. El perfil espacial de una componente nos da un mapa topográfico sobre el cuero cabelludo de la actividad eléctrica con características tiempo-frecuencia definidas por los perfiles temporal y espectral. De la misma forma, el perfil espectral no es más que el espectro que caracteriza dicha actividad y el temporal la evolución del mismo en el tiempo. Con el uso de métodos de soluciones inversas a partir del perfil espacial, podrían estimarse las áreas del cerebro activadas con el correspondiente perfil espectral y temporal, lo que permite identificar la red funcional y sus características espacio-tiempo-frecuencia.

## 5 Causalidad

Los métodos de estudio de las redes complejas pueden ser útiles también en la determinación de cómo se conectan las regiones del cerebro ante la solución de una tarea u otro estado cognitivo. La reconstrucción de la topología de una red a partir de mediciones de la actividad temporal de sus nodos ha sido desarrollada recientemente a

través de modelos grafos y causalidad<sup>31,32</sup>, encontrando múltiples aplicaciones<sup>33</sup> y proponiendo diferentes metodologías, siendo el uso de modelos autoregresivos multivariados y la causalidad de Granger la más popular<sup>32,34,35</sup>. Sin embargo, los algoritmos (PC, TETRAD) comúnmente utilizados son computacionalmente impracticables para la dimensión de los problemas biológicos. Por ejemplo, en las neurociencias la aplicación más difundida ha sido el uso de las IRMf<sup>6,32,34</sup>, que miden la señal BOLD en unos  $10^4$  voxels (nodos) de la corteza cerebral. El número de mediciones de la serie de tiempo de cada voxel en un experimento típico no sobrepasa los 200 ó 300, de forma que siempre es mucho más pequeño que el número de voxels. Estas redes se caracterizan por matrices de covarianzas mal condicionadas y son frecuentes en neurociencias y bioinformática.

En una publicación reciente nuestro grupo introdujo el planteamiento general de la dinámica de una red en forma de un modelo multivariado autorregresivo de primer orden (MAR1)<sup>36</sup>. Si ordenamos los  $n$  nodos de una red para crear el vector  $y_{t(n \times 1)}$  de mediciones en el tiempo  $t$ , podemos plantear el modelo MAR1 de la forma  $y_t = \beta y_{t-1} + e_t$ , donde la matriz  $\beta_{(n \times n)}$  contiene los coeficientes autorregresivos que cuantifican la conexión entre los nodos. El vector  $e_t$  representa los ruidos experimentales o imprecisiones en las mediciones, el cual se asume generalmente como ruido blanco. El hecho de que el modelo escogido sea de primer orden presupone que la actividad en un nodo sólo depende de la actividad de los nodos conectados a él en el momento inmediato anterior.

El objetivo en este caso es la estimación de la matriz  $\beta$ , cuya estructura (coeficientes diferentes de cero) define la conectividad entre los nodos (topología de la red). Para esto introducimos el uso de modernas técnicas de regresión lineal múltiple con penalización<sup>36</sup>, las cuales se han desarrollado en el campo de las matemáticas numéricas para tratar el problema de las ecuaciones lineales mal condicionadas<sup>37</sup>. En su formulación general, el objetivo de la regresión lineal es la explicación de una variable  $y$  en términos de un conjunto de variables  $X$ , a través de un modelo lineal:  $y = X\beta$

El problema matemático radica en estimar los coeficientes  $\beta$ , lo que se puede escribir como un problema de optimización:  $\hat{\beta} = \arg \min_{\beta} \|y - X\beta\|^2$ . Para proble-

mas bien condicionados la solución analítica ha sido bien estudiada y se conoce como la solución “mínimos cuadrados”. Sin embargo, cuando el número de variables es mucho mayor que el número de mediciones, este problema no tiene solución única, pues es equivalente a un sistema de ecuaciones lineales indeterminado. La restricción del espacio de soluciones posibles es actualmente un campo de trabajo en estadística de gran aplicación en problemas de alta dimensionalidad<sup>38</sup>. Esta restricción del espacio de soluciones se puede escribir como un

nuevo problema de optimización sujeto a ligaduras, lo cual convierte al problema mal condicionado en un problema con solución única. Por ejemplo:

$$\hat{\beta} = \arg \min_{\beta} \|y - X\beta\| \quad \text{sujeto a } f(\hat{\beta}) < \text{cte}$$

La función de penalización  $f(\hat{\beta})$  depende de la aplicación en estudio o de los intereses del investigador y existe una amplia variedad de posibles ejemplos<sup>37</sup>. Una suposición lógica en el análisis de datos de neuroimágenes es plantear la restricción de que voxels vecinos tengan valores similares de  $\beta$ , lo cual puede verse como una exigencia de suavidad en los coeficientes. Esto puede lograrse estableciendo la ligadura de minimización de sus segundas derivadas. Otra exigencia deseable es que la solución responda a un modelo simple, lo que implica que sólo unos pocos  $\beta_i$  son diferentes de cero. Esta característica es conocida en la literatura como “esparcidad”.

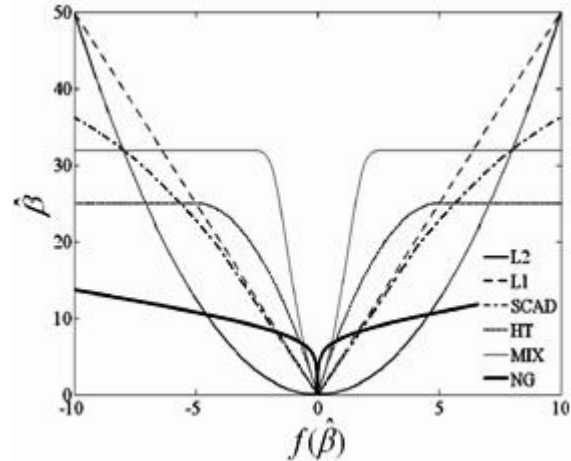
Por otra parte, el problema de minimización requiere de nuevos algoritmos de optimización. Nosotros proponemos el uso de una variante del algoritmo EM (“*expectation-maximization*”) conocida como MM (“*minorization-maximization*”)<sup>39</sup>. Esta permite el uso de una gran variedad de funciones de penalización, dentro de las cuales las más conocidas se muestran en la figura 5. En la próxima sección presentaremos la aplicación de esta metodología al análisis de datos de IRMf en una tarea de reconocimiento de caras y la aplicación del modelo PARAFAC a datos de EEG recogidos durante una tarea de cálculo mental.

## 6 Actividad mental

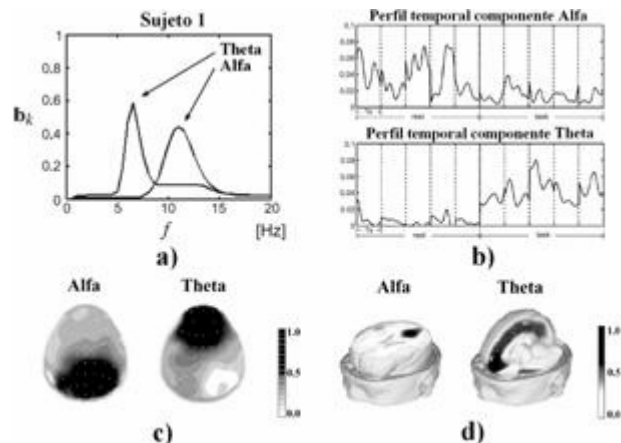
Tanto la actividad espontánea del cerebro como la sensorial y cognitiva, se debe a la interacción sincronizada en espacio, tiempo y frecuencia de poblaciones de neuronas a través de las redes anatómicas creadas en el cerebro. El uso de métodos que permitan descomponer la actividad eléctrica, así como el estudio de las relaciones causales entre las respuestas hemodinámicas de distintas zonas del cerebro, puede contribuir al esclarecimiento de las reglas que rigen la integración de información que da lugar a la actividad mental superior.

**Cálculo mental.** En la ref. [28] se utilizó el modelo PARAFAC para la caracterización espacio-tiempo-frecuencia de la actividad eléctrica cerebral producida durante el cálculo mental. Los EEG de 5 sujetos varones derechos (edad media de 25,8 años) fueron registrados con 64 electrodos y referencia a las orejas cortocircuitadas. La tarea consistió en realizar durante 3 minutos un cálculo aritmético (substrair 7 de 1000 consecutivamente) con los ojos cerrados y sin presentación de otro tipo de estímulo visual o auditivo. También se registraron períodos equivalentes de reposo mental con ojos cerrados. Luego de la transformación “wavelet” (usando una función madre Morlet<sup>25</sup> de estos datos, el espectro variante en el tiempo es obtenido como una matriz 3D,

como se muestra en la figura 4. En esta se agruparon en la secuencia temporal 5 segmentos de 1 segundo del período correspondiente a la tarea y 5 de igual longitud del período de reposo.



**Figura 5.** Funciones de penalización usadas en la implementación de técnicas de regresión. Las abreviaturas corresponden a los tipos de penalizaciones correspondientes: regresión “ridge” (L2); LASSO (L1); “Smoothly Clipped Absolute Deviation” (SCAD); “hard thresholding” (HT); mezcla de gaussianas generalizadas (MIX); distribución Normal-Gamma (NG). Más detalles sobre estas se pueden encontrar en<sup>36</sup>. La discontinuidad de la derivada de estas funciones en cero asegura la obtención de esparcidad en la solución.



**Figura 6.** Caracterización espacio-tiempo-frecuencia de las redes activas en un experimento de cálculo mental. Dos componentes (Alfa y Theta) fueron extraídas con el análisis PARAFAC. Para un sujeto típico (sujeto 1) se muestran los perfiles a) espectrales, b) temporales y c) espaciales. En d) se muestra la reconstrucción del espectro de las fuentes.

La descomposición PARAFAC de esta matriz arrojó en todos los sujetos dos componentes cuyos perfiles espectrales mostraron picos en los rangos de frecuencias correspondientes a las actividades alfa y theta (Figura 6a). El uso de una medida llamada Corcondia<sup>30</sup> sugirió que estas dos componentes son suficientes para explicar los datos, ofreciendo valores mayores del 90% (100% es el óptimo). Los perfiles temporales mostraron que durante la tarea la actividad theta es mayor mientras que la

actividad alfa está reducida. Lo opuesto ocurre en los segmentos de reposo (Figura 6b). Finalmente, en la Figura 6c se muestran las distribuciones topográficas (perfiles espaciales) de ambas componentes. Todas estas se muestran para un sujeto típico. El espectro de las fuentes generadoras correspondientes se calcularon con el uso del método de solución inversa “*Source Spectra Imaging*”<sup>28</sup> y se muestran en forma de tomografías en la Figura 6d.

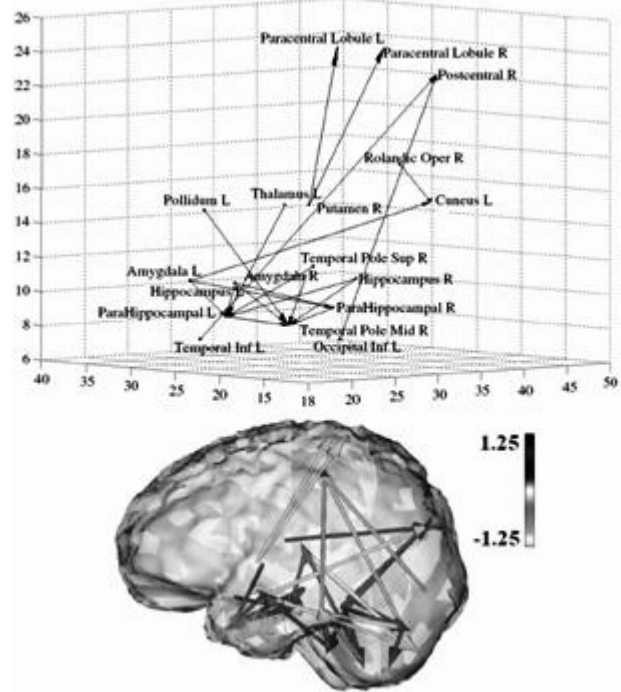
Estos resultados permiten identificar dos redes principales actuando simultáneamente en el cerebro durante el experimento. La primera muestra una dinámica oscilatoria alrededor de 10Hz, conocida como ritmo alfa<sup>40</sup>. Presenta una distribución topográfica de la potencia del espectro con altos valores en los electrodos posteriores y sus generadores principales aparecen en la corteza occipital. Estos resultados están en correspondencia con estudios anteriores sobre la localización y características espectrales de este ritmo<sup>41</sup>. La segunda red está formada por poblaciones de neuronas principalmente de la zona frontal, en el área anterior-cingular. Estas producen oscilaciones de mayor amplitud en electrodos frontales con una frecuencia entre 6 y 8 Hz, las cuales se conocen como ritmo theta.

Hay que señalar que aunque el uso de estas técnicas permite caracterizar el comportamiento macroscópico de la actividad de grandes redes de neuronas, es difícil decir si las neuronas en sí mismas tienen actividades oscilatorias a estas mismas frecuencias. También cabe señalar que los métodos de solución inversa lineales, como el usado en este trabajo para encontrar los generadores de los componentes extraídos, son incapaces de recoger actividad generada en zonas profundas del cerebro<sup>42</sup>. Esto hace posible que áreas profundas, (como el tálamo), que se sospecha juega un papel importante en la generación de ritmos cerebrales, no se hayan podido identificar como parte de las redes de neuronas responsables de estas actividades.

**Procesamiento de caras.** Un ejemplo interesante de cómo las regiones funcionales se sincronizan y regulan son los experimentos de reconocimiento de emociones. El estudio de las emociones, que ha sido retomado por la psicología cognitiva, se propone estudiar qué regiones son las responsables de reconocer y clasificar las emociones. En la ref. [36] utilizamos datos reales de un experimento en el que al sujeto se le presenta una secuencia de imágenes de rostros en dos condiciones: algunos con expresiones neutras y otros con expresiones de miedo. En este caso se recoge la actividad cerebral mediante IRMf. Para simplificar el análisis, el cerebro se segmenta automáticamente en 116 estructuras anatómicas diferentes y a cada una de ellas se le asocia el promedio de las series de tiempo de todos sus voxels.

El modelo MAR1 fue ajustado con regresión *ridge* a ambas condiciones y se estimó una matriz de conectividad funcional entre las regiones propuestas a partir del contraste entre una condición y otra. Con la ayuda del método de “*false discovery rate*” (FDR) se determinaron los umbrales de conectividad a partir del estadígrafo *t* del

contraste. De esta forma es posible establecer un grafo de la red de conexiones significativas que se derivan de la diferencia entre la condición cara con miedo y cara sin miedo. Esta red nos informa cuáles son aquellas regiones del cerebro que son específicas al reconocimiento de la emoción y cómo están conectadas entre sí (Figura 7).



**Figura 7.** Grafo de las conexiones que cambian ante rostros con expresión de miedo. Obtenido por la comparación elemento a elemento de las matrices autorregresivas correspondientes a caras con miedo contra caras neutras. Se muestran sólo las conexiones por encima del umbral FDR. En la parte baja se muestra el mismo grafo pero con localización realista dentro del cerebro. La escala de grises define el valor de la conectividad funcional

Resulta interesante la aparición de áreas que se conocen están involucradas en el procesamiento de estímulos emocionales, como la amígdala, el hipocampo y el giro parahippocampal. Por otra parte, las conexiones al área fusiforme, donde se procesa el reconocimiento de caras en general no aparecen, ya que tienen aproximadamente el mismo nivel en ambas condiciones. Finalmente, otro resultado interesante es la confirmación del papel determinante de la amígdala en el procesamiento de las emociones, ya que esta es uno de los nodos de mayor conectividad en la red.

## 7 Conclusiones

Como hemos visto, la emergencia de actividad cognitiva en el ser humano es el resultado del funcionamiento especializado e integrado de grandes masas neuronales dentro del cerebro. Esta actividad es muy difícil de explicar en términos de la actividad básica de las neuronas



y de las reglas simples de su interacción con otras. Tales propiedades nos llevan al reconocimiento del cerebro como un sistema complejo cuyo estudio es imprescindible realizar en diferentes escalas. En este escenario, es muy importante el enfoque multidisciplinario en el análisis de la actividad cerebral a través de un gran número de técnicas de neuroimágenes. Dado el gran auge que ha tenido la rama de la “complejidad” entre la comunidad de físicos, es muy importante el rol que estos han sido llamados a desempeñar en las neurociencias modernas.

En este trabajo mostramos el acercamiento al estudio del cerebro por parte de un grupo de investigadores del Centro de Neurociencias de Cuba, enfocado desde la perspectiva del cerebro como sistema complejo. Particular importancia cobra la interpretación del mismo como una red compleja con características muy particulares que hacen necesaria una aproximación desde tres niveles diferentes: el estudio de la conectividad anatómica, el de la conectividad funcional y el de la actividad cognitiva.

Se expuso una pequeña parte del trabajo desarrollado en el centro para demostrar la factibilidad del uso de imágenes de resonancia magnética de difusión del agua para la estimación de los caminos o haces de fibras nerviosas en el cerebro. Esto no sólo permite identificar qué zonas cerebrales están físicamente conectadas entre sí, sino también realizar una caracterización cuantitativa de esa conexión. Esta caracterización podría servir para el diagnóstico de patologías relacionadas con cambios estructurales en el cerebro y a la vez daría información importante en forma de restricciones para la posible conectividad funcional o efectiva entre estas zonas.

La conectividad funcional se refiere a aquella interacción entre grandes masas neuronales en pos del procesamiento e integración de información sobre un mismo proceso cerebral. Por ejemplo, es conocido que las vías sensoriales tienen un camino por donde se procesa la información, de forma que pasan de unas zonas del cerebro a otras. Sin embargo, la forma de esta interacción, las características espaciales, espectrales y dinámicas no son totalmente conocidas. En este trabajo presentamos brevemente sólo 2 aproximaciones al estudio de la conectividad funcional: la identificación de las redes mediante la descomposición de la actividad eléctrica en espacio-tiempo-frecuencia y el análisis de la causalidad a partir de imágenes de resonancia magnética funcional.

Mostramos que con el uso de una acertada modelación física y de los algoritmos matemáticos apropiados, es posible caracterizar espacial, temporal y espectralmente las redes locales (o subconjuntos del cerebro como red mayor) encargadas de generar determinados ritmos cerebrales o relacionadas con el procesamiento cognitivo. A la vez, es posible determinar la topología de estas redes con un análisis de causalidad que establezca una conectividad efectiva. Cabe señalar que un número significativo de investigaciones se están llevando a cabo en el mundo en estos temas con gran cantidad de enfoques diferentes propuestos.

Finalmente, el estudio de las propiedades emergentes del cerebro, expresadas como actividad cognitiva supe-

rior, se realiza a partir de la aplicación de las nuevas metodologías a datos que reflejan la actividad neural durante estos estados cognitivos. Todo esto induce a pensar además que el uso de medidas de complejidad y otras técnicas para el estudio de sistemas complejos que actualmente se desarrollan o se aplican en otras áreas de la ciencia, podrían traer nuevas interpretaciones en su aplicación a las neurociencias y arrojar luz en el entendimiento del funcionamiento cerebral.

## Referencias

1. P.W. Anderson, “Is complexity physics? Is it science? What is it?” *Physics Today*, July 1991, 9-10 (1991).
2. T. Vicsek, “The bigger picture.” *Nature* 418, 131 (2002).
3. A.C. Soong, C.I. Stuart, “Evidence of chaotic dynamics underlying the human alpha-rhythm electroencephalogram.” *Biol Cybern* 62, 52-62 (1989).
4. T. Elbert, W.J. Ray, A.J. Kowalik, J.E. Skinner, K.E. Graf, N. Birbaumer, “Deterministic chaos in excitable cell assemblies.” *Physiol Rev* 74,1-47 (1994).
5. R. B. Buxton, an Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques (Cambridge University Press, 2002).
6. D.R. Chialvo, “Critical brain networks.” *Physica A*, 340, 756-765 (2004).
7. K.J. Friston, “Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis.” *Human Brain Mapping*, 2, 56-78 (1994).
8. G. Tononi, O. Sporns, G.M. Edelman, “A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system.” *Proc Natl Acad Sci USA*, 91, 5033-37 (1994).
9. G. Tononi, G.M. Edelman, “Consciousness and complexity.” *Science*, 282, 1846-51 (1998).
10. M.J.A.M. van Putten, C.J. Stam, “Application of a neural complexity measure to multichannel EEG.” *Physics Letters A*, 281, 131-141 (2001).
11. N.M. Branston, W. El-Deredy, F.P. McGlone, “Changes in neural complexity of the EEG during a visual oddball task.” *Clinical Neurophysiology*, 116, 151-159 (2005).
12. E.O. Stejskal, J.E. Tanner, “Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient.” *J. Chem. Phys.* 42, 288-292 (1965).
13. P.J. Basser, J. Mattiello, D. Le Bihan, “Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo.” *J. Magn. Reson., Ser. B*, 103, 247-254 (1994).
14. P. Douek, R. Turner, J. Pekar, N.J. Patronas, D. Le Bihan, “MR color mapping of myelin fiber orientation.” *J. Comput. Assist. Tomogr.* 15, 923-929 (1991).
15. S. Mori, B.J. Crain, V.P. Chacko, P.C.M. Van Zijl, “Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging.” *Ann. Neurol.*, 45, 265-269 (1999).
16. C. Poupon, J.F. Mangin, V. Frouin, J. Regis, J.F. Poupon, M. Pachot-Clourand, D. LeBihan, I. Bloch, “Regularization of the MR Diffusion Tensor Maps for Tracking Brain White Matter Bundles.” W. M. Wells et al (Eds): *MICCAI’98, LINDS* 1496, 489-498 (1998).
17. G.J.M. Parker, H.A. Haroon, C.A.M. Wheeler-Kingshott, “A framework for a streamline-based probabilistic index of connectivity (PICO) using a structural interpretation of MRI diffusion measurements.” *J. Magn. Reson. Imaging*, 18, 242-254 (2003).

18. G.J.M. Parker, K.E. Stephan, G.J. Barker, J.B. Rowe, D.G. MacManus, C.A.M. Wheeler-Kingshott, O. Ciccarelli, R.E. Passingham, R.L. Spinks, R.N. Lemon, R. Turner, "Initial demonstration of in vivo tracing of axonal projections in the macaque brain and comparison with the human brain using diffusion tensor imaging and fast marching tractography." *NeuroImage*, 15, 797-809 (2002).
19. Y. Iturria, P.A. Valdés-Hernández, "De las Imágenes de la Difusión a la Conectividad Anatómica Cerebral." *Rev. Cenic C. Biológicas*, (2004).
20. D.S. Tuch, T.G. Reese, M.R. Wiegell, N. Makris, J.W. Belliveau, V.J. Wedeen, "High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity." *Magn Reson. Med.*, 48, 4, 577-582 (2002).
21. D.S. Tuch, V.J. Wedeen, A.M. Dale, J.S. George, J.W. Belliveau, "Conductivity tensor mapping of the human brain using diffusion tensor MRI." *Neurobiology*, 98, 20, 11697-11701 (2001).
22. F. Lopes da Silva, "EEG analysis: theory and practice". In *Electroencephalography*, edited by E. Niedermeyer, F. Lopes da Silva, (Urban and Schwartzberg. 1987).
23. F. Varela, J.P. Lachaux, E. Rodriguez, J. Martinerie, "The brainweb: phase synchronization and large-scale integration." *Nature Review Neuroscience*, 2, 229-239 (2001).
24. S. Makeig, "Auditory event-related dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones." *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 86, 283-293 (1993).
25. C. Tallon-Baudry, O. Bertrand, C. Delpuech, J. Pernier, "Oscillatory g-band (30- 70 Hz) activity induced by a visual search task in humans." *Journal of Neuroscience*, 17, 722-734 (1997).
26. P.J. Durka, K.J. Blinowska, "Analysis of EEG transients by means of matching pursuit." *Ann. Biomed. Eng.*, 23, 608-611 (1995).
27. S.S. Chen, D.L. Donoho, M.A. Saunders, "Atomic decomposition by basis pursuit." *SIAM Rev*;43(1):129-59 (2001).
28. F. Miwakeichi, E. Martínez-Montes, P.A. Valdés-Sosa, H. Mizuhara, N. Nishiyama, Y. Yamaguchi, "Decomposing EEG data into space - time - frequency components using parallel factor analysis." *NeuroImage* 22, 1035-1045 (2004).
29. R.A. Harshman, "Foundations of the PARAFAC procedure: models and conditions for an 'explanatory' multi-modal factor analysis." *UCLA Work. Pap. Phon.* 16, 1-84 (1970).
30. R. Bro, "Multi-way Analysis in the Food Industry: Models, Algorithms and Applications." PhD Thesis. University of Amsterdam (NL) and Royal Veterinary and Agricultural University (DK) (1998).
31. R. Dahlhaus, M. Eichler, J. Sandkuhler, "Identification of synaptic connections in neural ensembles by graphical models." *J. Neurosci. Methods*, 77, 93-107 (1997).
32. M. Eichler, "A graphical approach for evaluating effective connectivity in neural systems." *Philosophical Transactions of The Royal Society B*, 360, 953-967 (2005).
33. M. Newman, "The Structure and Function of Complex Networks." *SIAM Review*, 45, 167-256 (2003).
34. P.A. Valdés-Sosa, "Spatio-temporal autoregressive models defined over brain manifolds." *Neuroinformatics*, 2, 239-250 (2004).
35. M. Kaminski, M.Z. Ding, W.A. Truccolo, S.L. Bressler, "Evaluating causal relations in neural systems: granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance." *Biol. Cybern.*, 85, 145-157 (2001).
36. P.A. Valdes-Sosa, J.M. Sanchez-Bornot, A. Lage-Castellanos, M. Vega-Hernandez, J. Bosch-Bayard, L. Melie-Garcia, E. Canales-Rodriguez, "Estimating brain functional connectivity with sparse multivariate autoregression." *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 360, 969-981 (2005).
37. J.Q. Fan and R.Z. Li, "Variable selection via nonconcave penalized likelihood and its oracle properties." *Journal of the American Statistical Association* 96, 1348-1360 (2001).
38. T. Hastie, R. Tibshirani, and J. Friedman, *The Elements of Statistical Learning. Data Mining, Inference, and Prediction.* (Springer, New York, 2001).
39. D. R. Hunter, R. Li, "Variable selection using MM algorithms." *Annals of Statistics*, 33, 4, 1617-1642 (2005).
40. S. Szava, P.A. Valdés-Sosa, R. Biscay, L. Galán, J. Bosch, I. Clark, J.C. Jiménez, "High resolution quantitative EEG analysis." *Brain Topography*, 6, 211-219 (1994).
41. R. Casanova, P.A. Valdés-Sosa, F. García, E. Aubert, J. Riera, W. Korin, O. Lins, Frequency domain distributed inverse solutions. In proceedings of the 10th International Conference on Biomagnetism, edited by C.J. Aine, Y. Okada, G. Stroink, S.J. Swithenby, C.C. Wood (Springer-Verlag, New York, 2000).
42. R.D. Pascual-Marqui, "Review of methods for solving the EEG inverse problem." *Int. J. Bioelectromagn.* 1 (1), 75-86 (1999).