

## Análisis electroencefalográfico de la conectividad funcional en habituación por teoría de gráficas

J. Alducin Castillo,<sup>1</sup> O. Yáñez Suárez,<sup>2</sup> H. Brust Carmona<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Área de Instrumentación, Dpto. de Electrónica, UAM-Azcapotzalco, Distrito Federal, México.

<sup>2</sup>Lab. de Investigación en Neuroimagineología (LINI), Dpto. de Ing. Eléctrica, UAM-Iztapalapa, Distrito Federal, México.

<sup>3</sup>Lab. de Electroencefalografía, Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Rehabilitación (INR), Distrito Federal, México.

### RESUMEN

Se ha propuesto, en la literatura de neurociencias, la hipótesis de que el cerebro funciona con base en redes glioneuronales, responsables de los procesos sensoriales, motores y cognitivos. La teoría de gráficas ofrece modelos matemáticos para describir estas redes complejas a partir de simples abstracciones: nodos y aristas. En este trabajo se plantea el uso de técnicas de procesamiento de señales para el análisis de la conectividad funcional entre ensambles neuronales a partir de medidas derivadas del EEG a través de la teoría de gráficas. Se describen los procedimientos para el análisis de la conectividad, desde el procesamiento y acondicionamiento de los registros, el cálculo de la densidad espectral en el EEG en banda ancha, la determinación de medidas de conectividad entre electrodos, y la estimación de parámetros de las redes complejas resultantes. Se analizó el EEG de 50 sujetos en intervalos de antes (Pre) y durante la fotoestimulación repetida (Rph). Con base en la significancia estadística de la respuesta durante Rph de desincronización/sincronización (D/S) en la banda alfa, y su extensión en las regiones corticales, los participantes se separaron en tres grupos: G1, G2 y G3. La pendiente de la regresión lineal D/S vs repetición en banda alfa, fue significativa en 16 de 16 regiones en G1, 12 de 16 en G2 y 5 de 16 en G3. La conectividad funcional siguió estos cambios mientras que en las bandas delta, theta y beta no se registraron modificaciones. D se relaciona con activación y la S con inhibición lo que apoya la hipótesis de la participación de alfa en el proceso cognitivo de habituación a la fotoestimulación.

**Palabras clave:** conectividad funcional, EEG, teoría de gráficas, habituación, coherencia.

### Correspondencia:

M. en C. Javier Alducin Castillo  
Av. San Pablo Xalpa 180, Col. Reynosa Tamaulipas. Deleg.  
Azcapotzalco, México D.F., C.P. 02200. Área de Instrumentación,  
Departamento de Electrónica, UAM-Azcapotzalco.  
Correo electrónico: jac@correo.azc.uam.mx  
Teléfono: 5318-9000, ext. 2268

### Fecha de recepción:

24 de febrero de 2016

### Fecha de aceptación:

29 de junio de 2016

## ABSTRACT

The hypothesis that the brain works using glial-neuronal networks that are responsible for sensory, motor and cognitive processes has been proposed in the neuroscience literature. Graph theory offers mathematical models to describe these complex networks from simple abstractions such as nodes and connecting edges. *In this work, usign signal processing techniques to the analysis of functional connectivity between neuronal emsembles derived from EEG measurements through theory graph.* Procedures for the analysis of connectivity are described, from multichannel record processing and conditioning, computation of wideband power spectral density, determination of connectivity measures between electrodes, and parameter estimation of the resulting complex networks. EEG recordings from fifty subjects were analyzed in intervals before (pre) and during repeated photostimulation (Rph). Based on the statistical significance of the response during Rph, desynchronization/synchronization (D/S) in alfa band, and its wide distribution in corticals areas, the participants were divided into three groups: G1 , G2 and G3. The slope D/S in alfa band was significant in 16 of 16 regions (G1), 12 of 16 (G2) and 5 of 16 (G3). The functional connectivity depicted the same trend as these changes, whereas in the delta, theta and beta bands occurred no modifications. D is related to activation and S with inhibition, supporting the hypothesis of alfa-band's participation in the cognitive process of habituation to photostimulation.

**Keywords:** functional connectivity, EEG, graph theory, habituation, coherence.

## INTRODUCCIÓN

Las diversas enfermedades cerebrales adquiridas representan un problema de salud pública de alto costo [1]. Por ello existe un interés en la búsqueda de evidencias que describan las variaciones de la conectividad funcional entre diferentes regiones del cerebro [2], es decir, se trata de estimar la posible relación (a través de medidas de conectividad) entre procesos neurofisiológicos espacialmente distribuidos en redes o circuitos glioneuronales [3]. Estimar la conectividad funcional cerebral, en condiciones de salud o en presencia de padecimiento cerebral, puede apoyar la hipótesis de que las funciones del cerebro están basadas en interacciones entre grupos de neuronas localizadas en diferentes áreas del cerebro, es decir, los patrones de conectividad reflejan los potenciales de campo que generan oscilaciones y que pueden relacionarse con las respuestas sensoriales, motoras y cognitivas. Las enfermedades cerebrales adquiridas

deben afectar el funcionamiento de los circuitos cerebrales alterando las conexiones funcionales en las redes y consecuentemente implica un reto en la investigación clínica [1,2].

Un elevado nivel de conectividad entre la actividad cerebral generada en diferentes ensambles glioneuronales de diversas regiones cerebrales, posiblemente indica una relación funcional entre dichas áreas. Se ha propuesto que de éstos cambios de la conectividad funcional resultan los procesos de sensaciones, percepciones, integraciones semánticas, memoria, funciones ejecutivas y en general los procesos cognitivos. Por lo tanto, las posibles alteraciones de la conectividad funcional pueden afectar dichas funciones cerebrales que involucran áreas especializadas de integración de la información [4]. La pregunta que se plantea es: ¿Cómo poder observar cambios en la conectividad funcional y de ser posible evaluarlos computacionalmente?

Tratar de entender un sistema complejo como el cerebro, requiere estudiar su

evolución, estructura anatómica y funcional, y el ambiente en el que *funciona*, por lo tanto se requiere analizar cómo esos múltiples factores o variables interactúan entre sí, generando patrones dinámicos de conectividad. Éstos patrones de conectividad pueden representarse a partir de interacciones de dos simples componentes: nodos y enlaces. Con ésta abstracción se pueden generar redes de conectividad y a su vez estudiar el comportamiento de los elementos de la red en función de los cambios de la dinámica cerebral, de manera global o en grupos locales. Diversas aportaciones [5-10] han encontrado parámetros propios de una red compleja que caracteriza diversos patrones de conectividad cerebral. Es posible estudiar el comportamiento funcional del cerebro humano aplicando las características de la red de mundo-pequeño, modelando la red de interconexiones de gran escala, de redes locales y globales [6]. Su aplicación empieza a dar resultados importantes en el conocimiento del funcionamiento normal, por ejemplo en el estudio del desarrollo del cerebro [11], de los circuitos que intervienen en el estado de sueño [12], del movimiento de las manos o de los pies o en la imaginación del mismo [13-14], y alterado por lesiones cerebrales [8,15], por epilepsia [16-18], en Parkinson [19], Alzheimer [7,20-21] y esquizofrenia [22-23].

Una gráfica es una representación de una red de objetos, a partir de nodos (vértices) que se vinculan entre sí mediante conexiones (aristas). Dicha conexión puede ser de tipo binaria (conectado, no conectado) o pesada, de acuerdo a un valor estimado de intensidad de la conexión. El EEG puede analizarse a partir de una gráfica que tiene por nodos cada uno de los electrodos del montaje, aristas que conectan a todos los electrodos entre sí (gráfica completa) y con pesos derivados de una medida de estimación de conectividad, tratando de cuantificar alguna relación entre las señales de los electrodos.

En este trabajo se describen técnicas

de procesamiento de señales aplicados a registros del electroencefalograma (EEG) para el estudio de la conectividad funcional cerebral desde el punto de vista de la teoría de gráficas. Las técnicas, en conjunto con el enfoque de la teoría de gráficas, brindan diversas alternativas para poder representar las conexiones funcionales de los nodos y enlaces de circuitos glioneuronales cuando el sujeto está en reposo con los ojos cerrados y los cambios que ocurren por estimulaciones sensoriales y sus respuestas.

La electroencefalografía es un método de registro de datos electrofisiológicos no invasivo, fácil de realizar, repetible y sin ninguna contraindicación médica. Medir aún indirectamente las variaciones de actividad eléctrica de ensambles neuronales puede ayudar a explorar el mecanismo de participación y cooperación entre las diferentes áreas del cerebro, y establecer una relación funcional a través de una estimación de medidas dinámicas de conectividad funcional temporal.

El estudio del EEG registrado bajo condiciones de vigilia con ojos cerrados, se considera el estado basal de actividad cerebral [1]. En cuando menos cuatro ritmos o bandas espectrales altamente estudiados, al presentarse un estímulo se activan y desactivan circuitos neuronales [24], modificándose las relaciones de conectividad funcional entre diversos ensambles neuronales, lo que se manifiesta como disminución de la potencia absoluta de esos ritmos, en particular del ritmo alfa que se ha descrito como desincronización o bloqueo del ritmo alfa. Sin embargo, al presentarse la misma estimulación, sin cambios importantes para el sujeto (estímulo no significativo), la respuesta, pasa de desincronización a sincronización, éste fenómeno se denomina *habituación* [1,24]. Se propone que estos procesos resultan de los cambios de conexiones funcionales en los diferentes circuitos glioneuronales.

La teoría de gráficas no había sido

incorporada de manera relevante al estudio de la conectividad funcional cerebral antes de la concepción de un modelo de red de *pequeño-mundo*, desarrollado por Watts y Strogatz [25], y que describe el famoso experimento social de Milgram [26]. Ésta red tiene dos características importantes: muchas conexiones de corta distancia y algunas conexiones de larga distancia, entendiendo por distancia a la cuenta de nodos que hay que atravesar para ir de un nodo a cualquier otro. Éstas dos características de la red de *pequeño-mundo*, considerando que el comportamiento del cerebro humano se puede modelar a través de una red de interconexiones de gran escala, pueden reflejar información funcional y han servido para encontrar diversos resultados en base al estudio de la conectividad funcional a través de diversas técnicas de adquisición de datos neurofisiológicos y diversas acciones o enfermedades cerebrales como los mencionados anteriormente.

El coeficiente de agrupamiento  $C$  de un nodo indica la probabilidad de que sus nodos vecinos estén conectados entre sí, es decir, evalúa el grado de interconectividad entre un grupo de nodos vecinos alrededor de un nodo central [5]. Este coeficiente se considera una medida local de interconexión de la red, se le relaciona con la resistencia y adaptación a fallas de la red: la pérdida de nodos en un conjunto local afecta de menor manera si todos los vecinos están conectados entre sí, es decir, el flujo de información no se detendrá encontrando caminos locales alternos [6]. El promedio de  $C$  de todos los nodos conforma a  $\bar{C}$ , indicando si la red global tiene grupos locales altamente conectados o no.

La distancia mínima entre dos nodos es la menor cantidad de nodos intermedios necesarios para que el nodo  $i$  y el nodo  $j$  establezcan un enlace de comunicación. Se puede asegurar que, no importando que se tenga una gran cantidad de nodos, existirá un camino corto entre cualquier par de nodos [9]. El promedio de las distancias mínimas

de todos los pares de nodos resulta en la distancia mínima característica  $\bar{L}$ , que es una medida global que indica la cantidad de pasos intermedios promedio con los que se comunican los nodos dentro de la red. Una red con una  $\bar{L}$  alta indica que la información sufre retardos para llegar de un nodo a otro mientras que una  $\bar{L}$  baja indica que los nodos pueden comunicarse en pocos pasos, por lo tanto la información sufre menos retardos en su propagación [6]. La eficiencia de una red  $E$ , es un parámetro derivado de  $\bar{L}$ , e indica la capacidad de tráfico de la red. Ésta medida al estar relacionada con  $\bar{L}$  nos indica que tan eficiente es la red en la transmisión de la información, es decir, una red altamente conectada con  $\bar{L}$  baja puede no ser eficiente al momento de transferir la información ya que necesita pasar por una gran cantidad de nodos antes de llegar a su destino, por el contrario una red con una  $\bar{L}$  mayor pero no altamente conectada conserva conexiones de baja distancia a pesar que dos nodos se encuentren lejanos, es posible que dicha red sea eficiente para transmitir la información.

## METODOLOGÍA

El análisis de la conectividad funcional a través de la teoría de gráficas brinda un marco para analizar dichas conexiones cerebrales como una red compleja a través de seis pasos cuyo flujo se muestra en la Figura 1.

### Registros de EEG

Los registros de EEG utilizados fueron realizados en el Laboratorio de EEG de la Dirección de Investigación del Instituto Nacional de Rehabilitación (INR); dichos registros fueron obtenidos de 50 estudiantes de licenciatura en Terapia Física o en Comunicación Humana, con una edad promedio de  $20.3 \pm 2.15$  años, mujeres con un nivel socioeconómico y cultural similar, sin afecciones o padecimientos neurológicos, de acuerdo a las historias clínicas y evaluaciones psicológicas de tamizaje, que

fueron abiertamente invitados (los sujetos se estratificaron según se describirá en la sección Análisis de datos). Se les explicaron los objetivos y procedimientos del trabajo; los que aceptaron firmaron su consentimiento. El protocolo fue aprobado por los Comités de Ética y de Investigación del INR, de acuerdo con las normas internacionales.

El arreglo de 16 electrodos utilizado fue de tipo monopolar con una distribución 10/20 tomando como referencia el hueso mastoides de cada lado (amplificador v44, Natus, WI, EUA). Durante la adquisición se realizó un filtrado rechaza banda a 60 Hz para eliminar el artefacto provocado por la línea de alimentación. Para la obtención de los registros de EEG los sujetos se colocaron en posición supina durante todo el tiempo del registro, se pidió

que permanecieran con ojos cerrados (2-3 minutos), alternaron de 6 a 10 repeticiones de ojos abiertos/cerrados (periodos de 10-15 segundos en cada condición). Estando con los ojos cerrados, recibieron un estímulo visual (fotoestimulación) consistente en 20 series de estímulos lumínicos (luz blanca, 182.4 lúmenes, NicLed Photic Stimulator) con una frecuencia de 5Hz durante 2s y con intervalos intermedios de 20-25 segundos. Otras etapas del registro, que no son de interés para este trabajo, fueron una etapa de asociación con un procedimiento similar al de fotoestimulación, pero con la indicación de presionar un interruptor (normalmente abierto) ante cada fotoestimulación percibida y finalmente un periodo de hiperventilación (3 minutos); en la Figura 2 se puede observar un esquema del protocolo utilizado.

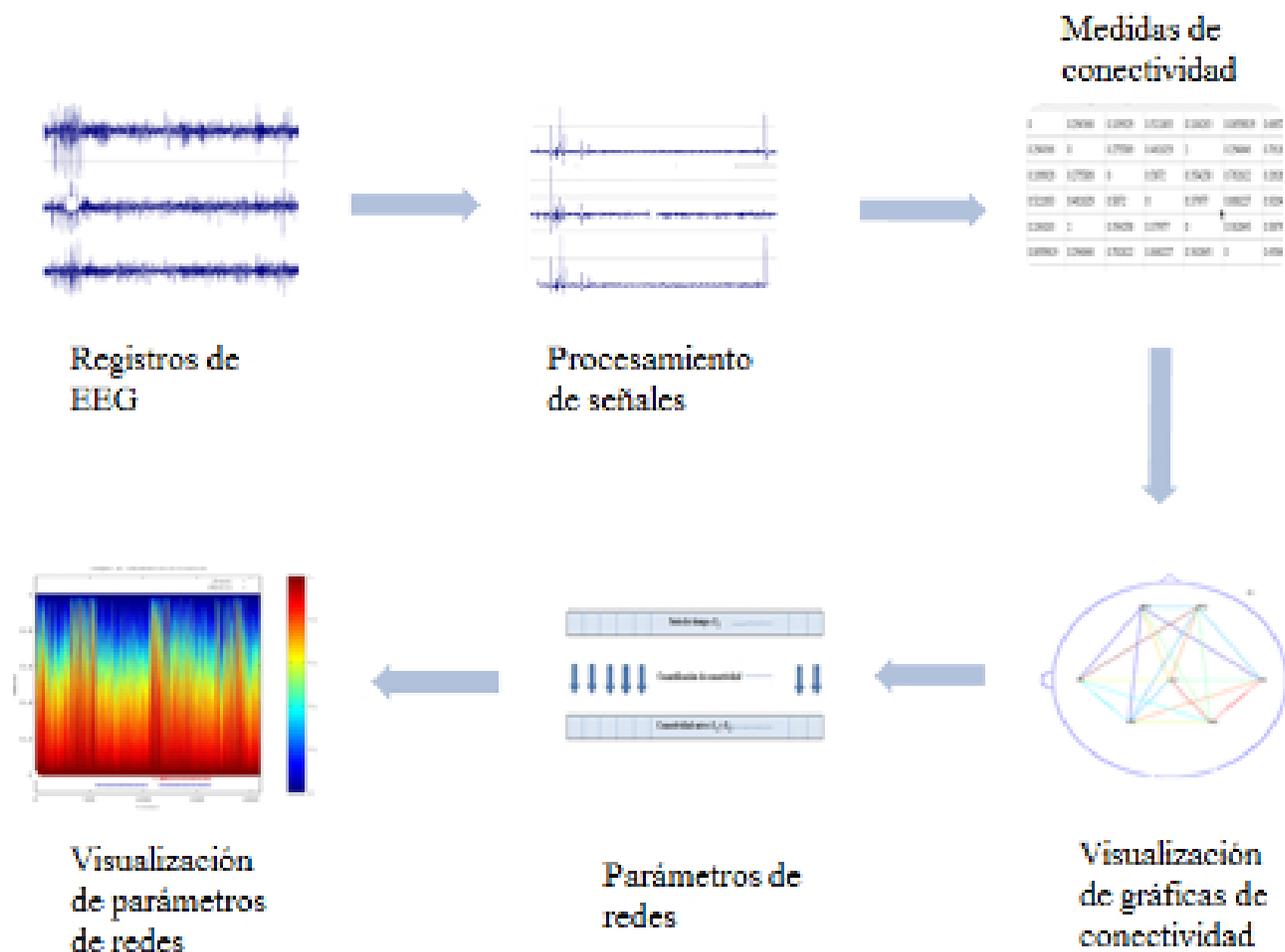
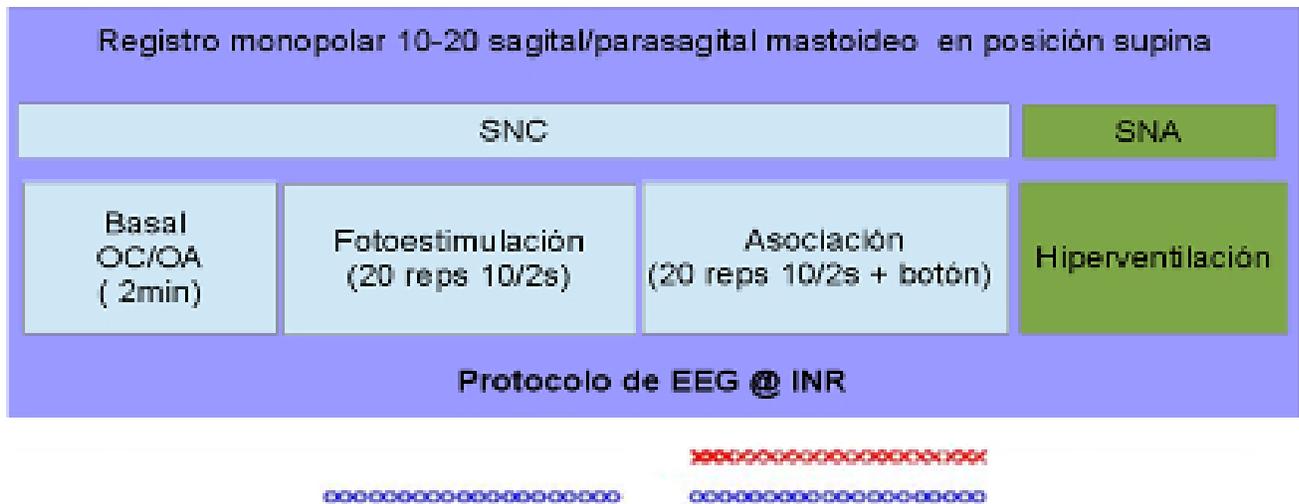


Figura 1. Diagrama de flujo de la metodología propuesta para el análisis de conectividad con teoría de gráficas.



**Figura 2.** Esquema del protocolo de adquisición de registros de EEG.

### Procesamiento de datos

#### Filtrado

Se acondicionó el EEG realizando un filtrado digital en banda de 1.6 a 40 Hz, para atenuar información fuera de las frecuencias de interés en el estudio. Se utilizó un filtro elíptico de séptimo orden, debido a que mantiene un rizado constante en la banda de paso y en la banda de rechazo, con una zona de transición estrecha. El filtro se aplicó a todos los canales en forma no causal de fase cero.

#### Remoción de artefactos

Para estimar la conectividad entre las señales de dos electrodos se usó la función de coherencia espectral. La coherencia usada como una medida de conectividad funcional cerebral tiene limitaciones propias de su estimación. Dos electrodos cercanos probablemente presentarán niveles altos de coherencia en todas las bandas, si no se realiza un procesamiento previo que remueva los artefactos que producen altas coherencias, debido a que los potenciales registrados provienen de las mismas fuentes o cercanas [27-28]. En la literatura se han propuesto diversos métodos de procesamiento para solucionar el problema anterior. Por ejemplo, el Laplaciano, que puede remover coherencias

genuinas, ya que las contribuciones de la conducción por volumen se presentan en todas las regiones, es decir, el Laplaciano no puede distinguir entre efectos producidos por las fuentes reales o por la conducción por volumen [27]. En [29], se usa la parte imaginaria de la coherencia como estimación de conectividad ya que tiene la propiedad que su valor no puede ser producido por la conducción por volumen (fuentes no correlacionadas) y puede reflejar interacciones posiblemente verdaderas entre dos series de tiempo, sin embargo, el valor absoluto de la parte imaginaria no es una medida de sincronización puesto que depende directamente de la intensidad de acoplamiento tanto de la magnitud como de la diferencia de fase [30].

En [28, 31], se realizan análisis extensos del uso de la coherencia en EEG, y se resaltan métodos para tratar de minimizar la influencia de la conducción por volumen en el cálculo de la coherencia. El método que propone dicho trabajo es calcular la coherencia después de realizar una referencia promediada (Common average reference, CAR). Éste procedimiento elimina las contribuciones de coherencia en la frecuencia cero, la cual es fuertemente influenciada por la conducción por volumen, pero puede introducir un valor de bias en

la estimación de coherencia si el número de electrodos es bajo. En [31-33], se ofrece otro argumento para el uso de CAR, ya que el electrodo utilizado como referencia presenta una actividad eléctrica propia, ésta actividad está presente en todos los electrodos del montaje (asociada con la conducción por volumen). El promedio de la actividad eléctrica de todos los electrodos es una estimación de la actividad eléctrica propagada por la conducción por volumen y la referencia común, al sustraer el promedio obtenido a cada señal de electrodo podemos asumir que el artefacto es atenuado. Sin embargo, con diferentes métodos es posible atenuar los efectos de la conducción por volumen, pero se introducen nuevas afectaciones en la estimación de la coherencia. En este trabajo la cantidad de electrodos en el montaje puede introducir bias en la estimación de coherencia [31-33].

Los artefactos oculares y musculares se removieron utilizando la Separación Ciega de Fuentes, haciendo uso de un Análisis de Componentes Independientes (ICA) (implementando con el algoritmo FastICA [34]) para encontrar las fuentes de ruido en el registro de EEG. Se analizó el registro en ventanas de tiempo de un segundo, para cada ventana se realizó la prueba estadística de Shapiro-Wilk [35], sobre cada uno de los componentes independientes, para cancelar aquellos altamente no gaussianos (con un umbral ad-hoc). A través de este algoritmo los artefactos son removidos sin eliminar segmentos del registro, es decir, se reconstruyen los segmentos que presentaron artefactos sin alterar la longitud del registro.

Con este procesamiento se reducen los efectos provocados por la conducción por volumen, actividad eléctrica de la referencia (asociada a la conducción por volumen) así como artefactos, en la estimación de la conectividad.

## Estimación de conectividad

La estimación de la conectividad se realizó en el dominio de la frecuencia  $w$  utilizando la coherencia espectral definida en la Ecuación 1.

$$\gamma_{XY}(w) = \frac{|S_{XY}(w)|^2}{S_{XX}(w)S_{YY}(w)} \quad (1)$$

donde  $S_{XX}(w)$  y  $S_{YY}(w)$  son las densidades de los autoespectros de las series de tiempo X y Y, éstas series representan la información de dos electrodos del EEG,  $S_{XY}(w)$  es la densidad del espectro cruzado de ambas señales. Para calcular las densidades de los espectros de potencia se usó el método de Welch [36]. La función de coherencia se basa en que la información de los espectros de potencia de las señales, puede describir un grado de sincronización entre la actividad cerebral en el dominio de la frecuencia entre diferentes regiones cerebrales. Una alta coherencia indica que la relación entre las señales en dichas áreas puede ser aproximada por una transformación lineal; esto no implica que la dinámica neocortical sea lineal [27]. Las bandas de frecuencia que se utilizaron para este trabajo fueron las bandas ampliamente estudiadas en el EEG: delta (1.5 – 4 Hz), theta (4.5 – 8 Hz), alfa (8.5 – 13 Hz) y beta (13.5 – 30 Hz).

Las estimaciones de coherencia se obtuvieron por pares de electrodos, obteniendo 120 posibles combinaciones de 16 electrodos del montaje, el valor de coherencia se representa como peso de conexión entre dos electrodos; al calcular todos los posibles pesos se puede representar esta información en una gráfica de conectividad funcional. La gráfica de conectividad tendrá  $N$  nodos (electrodos) y  $N(N - 1)$  conexiones posibles entre todos los electrodos.

De acuerdo a la literatura de las múltiples conexiones del lóbulo frontal y su participación en la regulación de funciones cognitivas se asume que la conectividad funcional relevante en el proceso de habituación se establece entre los electrodos

Fronto-Occipitales (F-O), Fronto-Temporales (F-T), Temporo-Occipitales (T-O), Fronto-Centrales (F-C), Parieto-Occipital (P-O) y Centro-Occipitales (C-O) [37]. Debido a que se ha propuesto que la actividad frontal, activada por el sistema retículo-talámico, actúa regulando las áreas sensoriales como la visual (occipital), de asociación (temporales) y motoras (centrales) [38,39]. Para cada registro se detectó la actividad eléctrica generada en los dos segundos previos (Pre) y dos segundos durante (Rph) en las 20 series de fotoestimulaciones y se procedió a obtener una medida de conectividad en cada serie de estimulación fijando la atención en dichos pares de electrodos, obteniendo el comportamiento promedio de la población de estudio para cada serie en Pre y Rph.

### Parámetros de redes complejas

Las redes complejas pueden ser de dos tipos: pesadas y binarias. Las redes binarias son ampliamente estudiadas ya que sus valores de conectividad son 1 (conexión) y 0 (sin conexión). Para las redes pesadas se tienen dos opciones para la estimación de sus parámetros: utilizar parámetros binarios o sus versiones pesadas. En este trabajo se decidió estimar parámetros binarios, debido a que en la literatura los parámetros pesados  $\bar{C}$  y  $\bar{L}$  se comparan con una versión de  $\bar{C}$  y  $\bar{L}$  de modelos aleatorios.

Un patrón de conectividad (binario) en un instante de tiempo  $i$  y los valores de los parámetros de red calculados, al mismo instante de tiempo, dependen del valor de umbralización aplicado sobre los pesos de conectividad de la red, es decir, al utilizar otro valor de umbral se puede obtener una gráfica de conectividad y una distribución de conexiones diferentes (ver Figura 3). Elegir un valor de conectividad y observar el comportamiento de las redes generadas podría no reflejar los posibles cambios en la estructura de las redes, por ello observar a diversos valores los diferentes patrones de conectividad brinda la

oportunidad de estudiar si existe un intervalo de valores para los cuales existan cambios en los patrones de conectividad [40], y se reflejen en la dinámica de parámetros de redes complejas; aún y cuando es posible que la variación de umbrales provoque inestabilidades locales de las medidas de conectividad [41], la utilización posterior de estimadores promedio reduce el sesgo introducido por la *arbitrariedad* de la elección de umbral [42-43]. Es posible que ésta elección pueda brindar más información acerca de los procesos de interconexión en diferentes áreas del cerebro durante el proceso de habituación, es decir, probablemente la presencia de un valor de conectividad alto no necesariamente sea mejor para realizar una tarea o proceso, posiblemente un valor bajo o intermedio de coherencia sea requerido para la función deseada, por ello decidimos no elegir un valor de conectividad único, ¿se puede, al variar el umbral de conectividad, estudiar cómo se comportan los patrones de conectividad a través de parámetros de redes complejas? Los parámetros como el grado de nodo,  $\bar{C}$  y  $\bar{L}$ , ¿pueden brindar información al variar el umbral de conectividad, que pueda establecer un intervalo de umbral en el que se detectan cambios? Esto nos lleva a pensar en la variabilidad de la densidad de conexiones como un factor signifiante en la organización del cerebro, a través de la generación de redes en las cuales varía la densidad de conexión [44]. Los parámetros serán estimados y comparados en su comportamiento a partir de un barrido en el intervalo de conectividad, usando 101 valores. La elección de estudiar en pasos de 0.01 del valor de la coherencia tiene interés observar el comportamiento de cada parámetro en pequeños intervalos, es decir, es posible que al elegir un paso mayor de estudio (0.1, 0.3) no se puedan observar cambios en la dinámica que arroje cada parámetro estimado, esta es una propuesta exploratoria de cómo abordar el problema de la umbralización y la dinámica de los parámetros de redes en función de su

variabilidad.

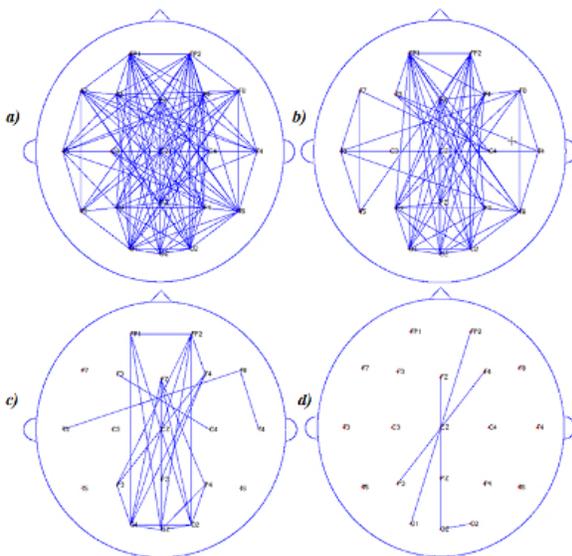
Los parámetros de red que se utilizan en este trabajo se describen a continuación. El *grado de un nodo* es el número de conexiones que tiene un nodo con los demás presentes en la gráfica (Ecuación 2), donde  $a(i, j)$  es el valor de la conexión entre los nodos  $i$  y  $j$ .

$$d(i) = \sum_j^N a(i, j) \quad (2)$$

El *grado promedio* de una gráfica es el promedio de los grados de los nodos de la gráfica ( $d(G)$ ). El coeficiente de agrupamiento del nodo  $c_j$  evalúa el grado de interconectividad entre un grupo de nodos vecinos alrededor de un nodo central (Ecuación 3).

$$c_j = \frac{\sum_{i,k} a(i, k)a(k, i)}{d_j(d_j - 1)} \quad (3)$$

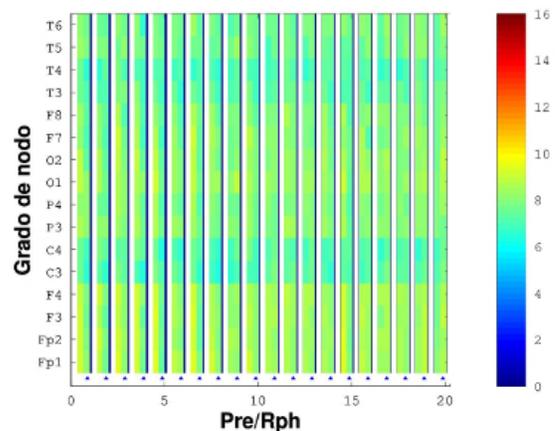
El promedio de los coeficientes de agrupamiento de una gráfica se conoce como *coeficiente de agrupamiento característico* ( $C(G)$ ). El promedio de las distancias mínimas de todos los pares de nodos se conoce como *distancia mínima característica* y se calcula con la Ecuación 4.



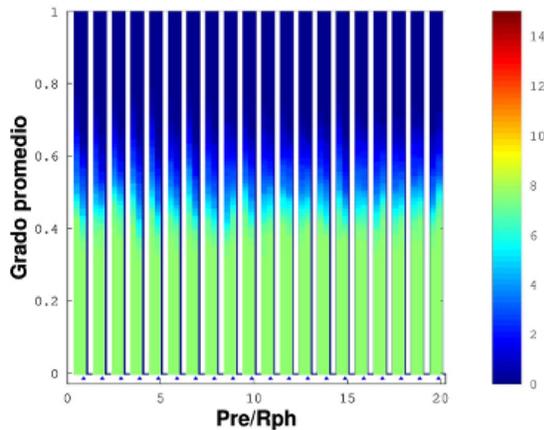
**Figura 3.** Gráficas de conectividad generadas a partir de cuatro valores de umbral diferentes.

$$L(G) = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j} d_{min}(i, j) \quad (4)$$

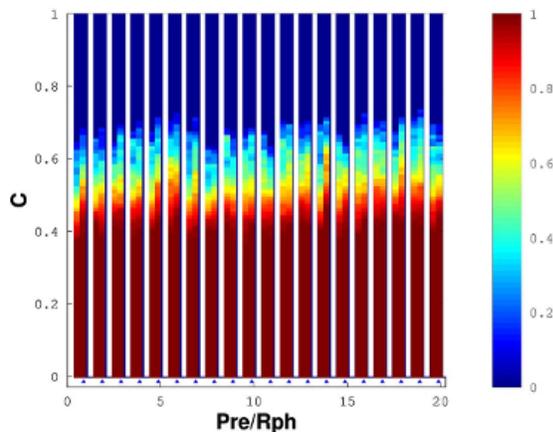
Para concentrar la información de los parámetros de red se propone una representación gráfica en función de los fotoestímulos y del nivel de umbral al que se calculan los parámetros, mostrando el valor obtenido a través de una paleta de colores. En la Figura 4, se muestra la representación para el grado de cada nodo, el número de conexiones de cada electrodo se indica mediante una paleta de colores. El comportamiento en Rph, para cada fotoestímulo, se indica mediante el símbolo  $\blacktriangle$  y la etapa Pre está a la izquierda de dicho símbolo, el comportamiento de cada fotoestímulo se divide por una barra azul y una blanca. En la Figura 5, se muestra el grado promedio, en función de cada fotoestímulo, en etapas Pre y Rph (Rph se indica de la misma forma que en la Figura 4), por cada valor de umbral



**Figura 4.** Representación propuesta para observar la variación del grado de cada nodo en función de los fotoestímulos, indicando el número de conexiones de cada electrodo mediante una paleta de colores. La etapa Rph se indica mediante el símbolo  $\blacktriangle$  y la etapa Pre está a la izquierda de dicho símbolo, el comportamiento de cada fotoestímulo se divide por una barra azul y una blanca.

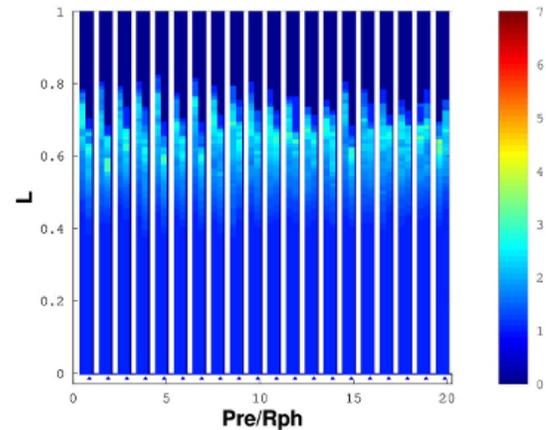


**Figura 5.** Representación propuesta para observar la variación del grado promedio en función de los fotoestímulos, indicando el valor del grado promedio para cada umbral mediante una paleta de colores. La etapa Rph y Pre se indica de la misma forma que la Figura 4.



**Figura 6.** Representación de la variación de  $\bar{C}$  en función de los fotoestímulos, indicando el valor de  $\bar{C}$  para cada umbral mediante una paleta de colores. La etapa Rph y Pre se indica de la misma forma que la Figura 4.

se obtiene una red y ésta a su vez tiene un grado promedio, ese valor se indica con una paleta de colores, los resultados de los parámetros  $\bar{C}$  y  $\bar{L}$  se presentan en una gráfica similar.



**Figura 7.** Representación de la variación de  $\bar{L}$  en función de los fotoestímulos, indicando el valor de  $\bar{L}$  para cada umbral mediante una paleta de colores. La etapa Rph y Pre se indica de la misma forma que la Figura 4.

### Análisis de datos

Con base en la significancia estadística de la respuesta durante Rph de desincronización/sincronización (D/S) en la banda alfa, y su extensión en las regiones corticales, los participantes se separaron en tres grupos: G1, G2 y G3. La pendiente de la regresión lineal D/S vs repetición en banda alfa, fue significativa en 16 de 16 regiones en G1, 12 de 16 en G2 y 5 de 16 en G3.

Dado que G1 es el grupo que refleja cambios en potencia absoluta en la banda alfa, son éstos los resultados presentados en el análisis de conectividad mediante parámetros de redes. Se obtuvieron para cada sujeto el valor de coherencia en la condición Pre y Rph. Obtenidos los valores de coherencia individual, se procedió a obtener el promedio de los valores de coherencia que representan a cada grupo. El siguiente paso fue cuantificar el valor de cada parámetro, para los 20 fotoestímulos (en cada etapa) aplicando 101 valores de umbralización, los valores de conectividad inferiores al valor de umbral fueron eliminados, en cada caso.

Un segundo análisis fue observar el comportamiento de dichos parámetros de

redes al promediar los datos obtenidos en la variación de umbral y a través de un modelo de regresión lineal obtener curvas de comparación entre ambas condiciones Pre y Rph.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el enfoque del estudio de la conectividad funcional a través de la teoría de gráficas, es posible observar los diversos patrones de conectividad temporal (cambios dinámicos en los circuitos cerebrales) que se generan en los sujetos en el estado de reposo con los ojos cerrados y sus modificaciones por fotoestimulación repetida en la misma condición sin ningún efecto importante para el sujeto. Como se mencionó antes la respuesta del sujeto (en potencia absoluta) va disminuyendo conforme se repite la estimulación, proceso que representa la habituación y que debe resultar de modificaciones de las conexiones funcionales de una red compleja de interconexiones, de manera global (toda la red) o de manera local (grupos regionales). Por lo tanto, en condiciones de Pre-estimulación deben tenerse unos niveles de conectividad funcional que se modifican por la activación de las vías sensoriales específicas e inespecíficas que cambia dichas conexiones funcionales. Esta activación provoca aumento de la actividad en otros circuitos relacionables con los procesos de atención a la fotoestimulación no esperada por el sujeto, de identificación de la estimulación y de asociación con cambios en su homeostasis. Procesos que le permiten calificar de significativa o no a la fotoestimulación. En este procedimiento esperamos que la califique como no significativa y disminuya su respuesta, es decir, se habitúe, disminuyendo las altas conectividades entre las diferentes áreas corticales.

Los procesos que se estudian pueden caracterizarse con la simple variación de la conectividad, sin embargo, las redes obtenidas al cuantificar la coherencia, son

complejas y aún y cuando se tengan pocos nodos, tratar de interpretar la cantidad de conexiones resultantes (dependientes de la cantidad de nodos, en este caso  $\frac{n^2-n}{2}$ ), resulta difícil de resumir y estudiar la información. Por esa razón este trabajo busca un siguiente paso, tratar de caracterizar el comportamiento de la población a través de los parámetros de redes durante el proceso de habituación.

Los resultados para G1 muestran, en el ritmo alfa, que los electrodos en los lóbulos frontales, parietales y occipitales en condición Pre presentan mayor número de conexiones que en la condición Rph en los primeros fotoestímulos (Figura 4). Los electrodos del lóbulo frontal presentan de 10 a 11 conexiones, los electrodos del lóbulo parietal de 9 a 10 conexiones y el lóbulo temporal alrededor de 8 conexiones. Los electrodos C3 y C4, presentan alrededor de 7 conexiones. El grado promedio, en los mismos fotoestímulos en la etapa Pre, oscila entre 9 y 11 conexiones promedio a valores superiores de 0.4 de coherencia (Figura 5). Ambos parámetros, grado de nodo y grado promedio, permiten observar el estado funcional inicial de los sujetos: mayor número de conexiones en los lóbulos frontales, parietales y en menor medida los occipitales y centrales. En los mismos fotoestímulos, la condición Rph, presenta una disminución de las conexiones en los electrodos de los lóbulos frontales (de 8 a 9), parietales (7 a 8), occipitales (de 7 a 8) y centrales (de 6 a 7), se puede observar que los sujetos al recibir los fotoestímulos iniciales presentan menores conexiones en dichos lóbulos, esto se observa en el comportamiento del grado promedio de las redes funcionales, se tienen en promedio de 6 a 7 conexiones, esto se puede interpretar como la respuesta inicial a la fotoestimulación: una disminución de conexiones a diferencia de la preparación del sujeto antes de recibir los estímulos.

Al continuar la fotoestimulación se disminuyen el número de conexiones en

Pre y aumentan en Rph en los electrodos del arreglo, es decir, se observa un comportamiento inverso en las etapas Pre y Rph, de tal forma que al finalizar los fotoestímulos, las conexiones en etapa Rph superan ligeramente a la cantidad de conexiones de la etapa Pre. Dichos cambios ocurren en un intervalo de umbral de conectividad de 0.4 a 0.55 en el grado promedio, por debajo de un valor de 0.4, las conexiones promedio en todos los fotoestímulos en ambas etapas, es alrededor de 8 conexiones y por arriba de un valor de 0.55, se tiene un promedio menor a 2 conexiones.

En el caso de  $\bar{C}$ , en la Figura 6, se observa que en los primeros fotoestímulos (hasta el séptimo) se tiene un mayor valor en Rph a umbrales mayores que la etapa Pre. En los estímulos intermedios (8 al 13), el comportamiento es similar entre Pre y Rph, en los últimos fotoestímulos  $\bar{C}$  presenta un ligero aumento en ambas etapas. Podemos interpretar que en el *estado inicial* se genera un patrón de conectividad que considera mayor cantidad de grupos locales de interconexión. En el estado final ambas etapas presentan un aumento.

Para  $\bar{C}$  se observa un intervalo donde se presentan cambios en su comportamiento, entre 0.45 y 0.6. Por debajo de 0.4 se tiene un valor de  $\bar{C}$  máximo (uno), es decir, la red está altamente conectada de tal forma que la probabilidad de que los vecinos en torno a cualquier nodo estén altamente conectados es máxima. Por arriba de 0.65 la red presenta escaso número de grupos locales.

En la Figura 7, se observa el comportamiento de  $\bar{L}$ . En el que consideramos el estado inicial de conexión en condición Pre se tiene un valor aproximado de 2.5 de distancia mínima promedio, hasta umbrales cercanos a 0.8, esto continua hasta el estímulo 7, mostrando disminución gradual durante los fotoestímulos intermedios. En el caso de Rph, en los primeros fotoestímulos es menor el umbral (0.7) al que se obtienen

valores de  $\bar{L}$ . En los siguientes fotoestímulos (8 a 13) se observa que en Rph se aumenta ligeramente el valor de  $\bar{L}$  a umbrales superiores. En los últimos fotoestímulos el comportamiento es inverso, Rph presenta a umbrales mayores una variabilidad a diferencia de Pre. El intervalo para el cual  $\bar{L}$  presenta alteraciones es entre 0.6 y 0.75 ya que por arriba de un umbral de 0.75 y por debajo de 0.6 no hay variaciones de distancias promedio.

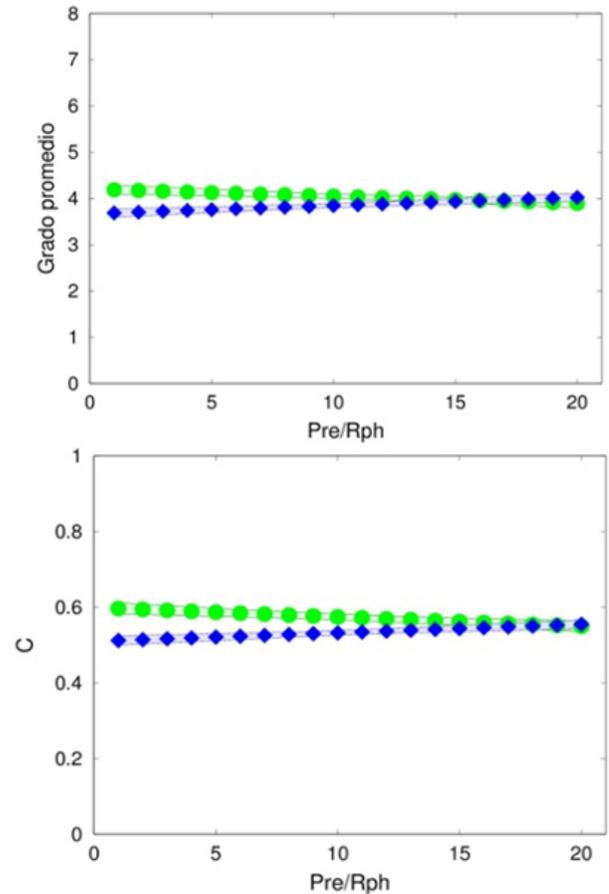
De los resultados obtenidos de los parámetros de redes, nuestra percepción de la variación del comportamiento de los patrones de conectividad muestra que:

- La variación de los parámetros de redes se presenta en la banda alfa, en las bandas delta, theta y beta no hay variación en ningún parámetro de red entre fotoestimulación y entre etapas Pre y Rph.
- Es posible un estado inicial de conexión en preparación a la fotoestimulación: mayores conexiones en los lóbulos frontales, parietales y occipitales, mayor valor de  $\bar{C}$  (probablemente mayor cantidad de grupos locales de interconexión en dichos lóbulos), donde los nodos se comunican en promedio con 2.5 conexiones de distancia. Conforme se presentan los fotoestímulos se disminuyen los valores de los parámetros.
- La etapa Rph sigue un comportamiento contrario a Pre, menores conexiones, menores grupos locales y con una comunicación entre nodos promedio de 1.5 conexiones, conforme se aumentan los fotoestímulos se aumentan los parámetros, tanto que en los últimos se asemeja a la tendencia de la etapa Pre.
- Los anteriores puntos pueden ser vestigios del comportamiento de la red en los sujetos ante el fenómeno de habituación.

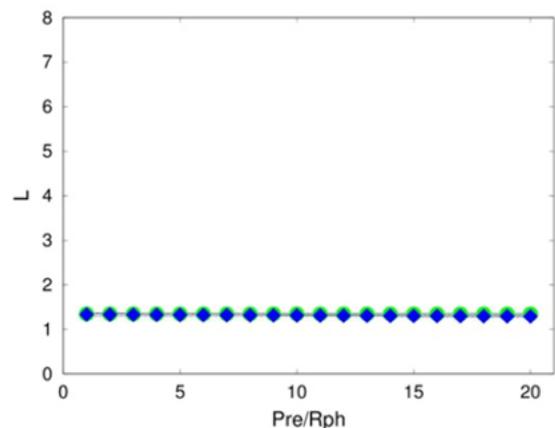
- Pueden reconocerse intervalos de conectividad en los que se presentan cambios en la dinámica de los parámetros de red:
  - Grado promedio: de 0.4 a 0.55.
  - $\bar{C}$ : de 0.4 a 0.6.
  - $\bar{L}$ : de 0.6 a 0.75.

Un segundo análisis se realizó para tratar de observar el comportamiento de cada parámetro al promediar los datos obtenidos en la variación de umbral y a través de un modelo de regresión lineal obtener curvas de comparación entre ambas condiciones Pre y Rph. En la Figura 8, se muestran las curvas obtenidas de la regresión lineal, para el grado promedio (Figura 8 (arriba)), se muestra que en el estado inicial se tienen más de 4 conexiones en Pre y en Rph por debajo de 4 conexiones en promedio, conforme se presentan más fotoestímulos disminuye el grado de conexión de la red global, en Rph se tiene un comportamiento inverso, ya que aumenta gradualmente, hasta que en los últimos fotoestímulos se tiene similares niveles de conectividad. Este comportamiento también se presenta en  $\bar{C}$  (Figura 8 (abajo)), donde se inicia con un valor alrededor de 0.6 y disminuye conforme se presentan las fotoestimulaciones en Pre, caso contrario Rph, aumenta hasta llegar a niveles similares que Pre. En el caso de  $\bar{L}$  (Figura 9), no muestra una variación en función de los fotoestímulos, su comportamiento en Pre y Rph es estático prácticamente.

Con estas gráficas que representan la información promediada de los valores obtenidos de cada parámetro al umbralizar la conectividad, se puede observar un comportamiento común, se tienen más conexiones, y por tanto grupos locales de interconexión en un estado inicial en preparación de la fotoestimulación, que disminuye conforme se presentan los fotoestímulos.



**Figura 8.** Curvas de regresión lineal del promedio de medidas de red vs número de fotoestimulación del grupo G1 en ritmo alfa: condición Pre (verde), condición Rph (azul). Grado promedio (arriba).  $\bar{C}$  (abajo).



**Figura 9.** Curva de regresión lineal del promedio de medidas de red vs número de fotoestimulación del grupo G1 en ritmo alfa: condición Pre (verde), condición Rph (azul).  $\bar{L}$ .

Los cambios del ritmo alfa se relacionaron con procesos cognitivos desde su primera descripción por Berger en 1930 y esta relación ha sido ampliamente confirmada por múltiples investigaciones de las que Bafar hace una revisión y actualiza la hipótesis del funcionamiento del ritmo alfa [45-47]. Por otro lado, el ritmo beta se ha relacionado con procesos de sincronización de diversas redes para regular la conducta adaptativa correcta [48]. En la actualidad se propone que cada rango de frecuencias se relaciona con funciones sensoriales, motoras y en particular cognitivas con base en conexiones funcionales que empezamos a estudiar con procesos de coherencia [49].

## CONCLUSIONES

En este trabajo proponemos el uso de técnicas para el estudio de la conectividad funcional cerebral, obteniendo parámetros de redes que indiquen el comportamiento de los patrones de conectividad durante el fenómeno de la habituación, es decir, se pasa de un estado de desincronización a sincronización en el ritmo alfa dado que el sujeto se adapta o acostumbra a un estímulo [45-47,49]. La posibilidad de observar dichos cambios a nivel de conectividad, puede brindar un acercamiento del conocimiento de las estructuras globales de conectividad, cómo se relacionan las diferentes áreas del cerebro y describir su comportamiento a base de parámetros de redes complejas.

El estudio de la conectividad funcional cerebral es complejo, no se puede saber el valor real de la conectividad entre las señales de los electrodos a través de datos experimentales, ya que dependen de funciones de densidad de probabilidad de procesos estocásticos [28], solo es posible la estimación a partir de diversos métodos, basados en diversas hipótesis sobre el modelo de conexión entre las señales analizadas. Adicionalmente, la interpretación de resultados puede ser limitada por la posible adición de un valor de bias influenciada por la elección

de una referencia. La referencia situada en los lóbulos de las orejas, nariz o mastoide, puede añadir una variabilidad eléctrica y posteriormente una estimación de conectividad inflada. En la literatura se sugiere evitar el uso de una referencia común [28,31-33,50], y una de las posibles soluciones es el uso de una referencia promediada o mediante un arreglo espacial, como el Laplaciano, sin embargo, no está claro cuál técnica es la mejor que puede representar las propiedades espectrales sin distorsión. En este trabajo los resultados obtenidos usando una referencia promediada, con un arreglo de 16 electrodos, pueden tener un valor de bias de conectividad, por ello la interpretación de los resultados es cuidadosa, al ser una primera aproximación en esta temática.

El uso de un arreglo de 16 electrodos, aunque es un número bajo de electrodos, se orienta a su aplicación en estudios clínicos, aumentar el número de electrodos, como se sugiere en la literatura (64 a 128 electrodos), hace difícil su aplicación en estudios clínicos, ciertamente se aleja de la aplicación de los desarrollos tecnológicos de los usos clínicos, sin embargo, se busca mejorar los procesos de diagnóstico y seguimiento de la evaluación de pacientes, por lo que en trabajos futuros se puede usar la información generada en casos clínicos de relevancia. Recalamos que las interpretaciones a partir de los resultados de este trabajo, deben ser consideradas de manera exploratoria.

En reposo se analizan las conexiones funcionales, a través de la teoría de gráficas, establecidas entre el sistema retículo-talámico-paleó y neo-cortical que representan la *condición de la red* en cuatro frecuencias de oscilación. Los resultados de los parámetros grado de nodo y grado promedio, que cuantifican las conexiones que tiene cada electrodo y la red en promedio, respectivamente, muestran que se puede considerar un estado inicial de conectividad funcional de los sujetos sanos, la cantidad de conexiones en los lóbulos

frontales, parietales, centrales y temporales son ligeramente superiores en la etapa Pre (estado inicial en preparación a la fotoestimulación) que en la etapa Rph. Lo anterior puede sugerir un incremento de la actividad oscilatoria simultánea en dichas regiones que podemos interpretar como indicativo de los procesos de identificación de la señal (fotoestimulación), de su percepción, significado y de memorización [50,52-55]. Además de presentarse una mayor proporción de grupos locales de interconexión, haciendo a la red inmune a la pérdida de conexiones entre nodos vecinos, la información podrá llegar a su destino.

Conforme se presentan las siguientes fotoestimulaciones, se observa un ligero aumento de conexiones en la etapa Rph y una disminución gradual en la etapa Pre, es decir, posiblemente se representa el fenómeno de habituación en la etapa Pre, que puede corresponder a las estimulaciones no significativas, en otras palabras, los sujetos al presentarse un estímulo ya conocido, se habitúan y el comportamiento de las conexiones cambia. Resulta interesante que al terminar la fotoestimulación los parámetros de redes tienen al mismo comportamiento en ambas etapas, pareciera que también puede considerarse un estado final de estimulación, ante las repeticiones la habituación se refleja con dichos cambios.

Variar el nivel de conectividad para conocer el comportamiento de los parámetros de la red binaria obtenida a partir de una umbralización, modifica la densidad y patrones de conexiones cerebrales. A partir de los resultados mostrados, se puede interpretar que para el proceso de habituación en sujetos sanos, estudiar niveles de conectividad por arriba de 0.6, puede no reflejar información que muestre la dinámica cerebral, debido a que, en todos los parámetros calculados los valores eran estáticos; esto mismo sucede en valores menores a 0.4 de conectividad, es decir, es posible que niveles altos y bajos de

conectividad no sean una respuesta normal de un sujeto ante la fotoestimulación bajo el protocolo usado. Además, podemos considerar que sea adecuado estudiar un intervalo de conectividad entre 0.4 y 0.6, ya que es el intervalo en el que el grado promedio y  $\bar{C}$  muestran la dinámica en relación a la cantidad de conexiones de cada red. Para el parámetro L, a partir de nuestros resultados consideramos que el intervalo de estudio debe ser de 0.6 a 0.75.

Adicionalmente, los resultados mostrados en la Figura 8, respaldan el comportamiento mostrado en las figuras anteriores: es posible indicar un estado de conectividad inicial y final, el comportamiento (de los parámetros) en la etapa Pre tiende a disminuir conforme se presentan las fotoestimulaciones y en Rph tienden a aumentar hasta llegar a valores similares. En el segundo análisis el valor de  $\bar{L}$  (Figura 9), no cambia entre fotoestimulaciones, la representación del parámetro puede ser afectada por el promedio realizado, ya que pueden existir valores extremos que impiden observar de la variabilidad, a diferencia de que en el grado promedio y  $\bar{C}$  si muestran información al respecto.

Es importante mencionar que estas conclusiones se aplican al ritmo alfa ya que en los ritmos delta, theta y beta prácticamente no se observaron cambios importantes en el funcionamiento de los nodos de la red. En el grupo G3 aparece un comportamiento similar al del grupo G1 pero de menor intensidad en el ritmo alfa, indicando que este grupo presenta el mismo fenómeno al iniciar con mayores conexiones en la condición Pre que Rph. En los ritmos delta, theta y beta no muestran cambios de conectividad.

En este trabajo proponemos una forma de abordar el problema de la umbralización de manera exploratoria; realizar un barrido de conectividad para conocer si los parámetros de redes presentan cambios en su comportamiento en la etapa de Pre habituación y durante la habituación, en

función de un intervalo de coherencia. De este modo, en un trabajo futuro se puede focalizar el análisis de los intervalos propuestos.

Aplicar la teoría de gráficas al estudio de la conectividad funcional cerebral permite evaluar las hipótesis de la funcionalidad del cerebro con base en redes o circuitos propuestas desde la década de los sesentas. Con estos procedimientos estamos estableciendo patrones característicos, en sujetos sanos que tomaremos como posibles biomarcadores en el apoyo de los procesos diagnósticos y de rehabilitación integral de pacientes con enfermedades cerebrales adquiridas.

### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por CONACyT Salud 2011 #151687 y beca de posgrado CONACyT #327339.

### REFERENCIAS

1. H. Brust, M. Galicia, B. Flores, F. Borunda y O. Yáñez, "Las neurociencias en el diagnóstico y en la evaluación de la rehabilitación integral de secuelas de lesiones cerebrales en el INR," *Investigación en Discapacidad*, vol. 2, no. 1, pp. 28-37, 2013.
2. M. Catani et al., "The rises and falls of disconnection syndromes," *Brain*, vol. 128, no. 10, pp. 2224-2239, 2005.
3. K. J. Friston, "Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis," *Human brain mapping*, vol. 2, no. 1-2, pp. 56-78, 1994.
4. O. Sporns, G. Tononi, and G. M. Edelman, "Connectivity and complexity: the relationship between neuroanatomy and brain dynamics," *Neural Networks*, vol. 13, no. 8, pp. 909-922, 2000.
5. S. H. Strogatz, "Exploring complex networks," *Nature*, vol. 410, no. 6825, pp. 268-276, 2001.
6. O. Sporns, "Graph theory methods for the analysis of neural connectivity patterns," in *Neuroscience Databases*, pp. 171-185, Springer, 2003.
7. C. Stam, B. Jones, I. Manshanden, A. Van Cappellen Van Walsum, T. Montez, J. Verbunt, J. De Munck, B. Van Dijk, H. Berendse, and P. Scheltens, "Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease," *Neuroimage*, vol. 32, no. 3, pp. 1335-1344, 2006.
8. K. Caeyenberghs, A. Leemans, M. H. Heitger, I. Leunissen, T. Dhollander, S. Sunaert, P. Dupont, and S. P. Swinnen, "Graph analysis of functional brain networks for cognitive control of action in traumatic brain injury," *Brain*, vol. 135, no. 4, pp. 1293-1307, 2012.
9. C. J. Stam and J. C. Reijneveld, "Graph theoretical analysis of complex networks in the brain," *Nonlinear biomedical physics*, vol. 1, no. 1, p. 3, 2007.
10. M. Guye, G. Bettus, F. Bartolomei, and P. J. Cozzone, "Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity MRI in normal and pathological brain networks," *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, vol. 23, no. 5-6, pp. 409-421, 2010.
11. K. Supekar, M. Musen, and V. Menon, "Development of large-scale functional brain networks in children," *PLoS biology*, vol. 7, no. 7, p. e1000157, 2009.
12. S. I. Dimitriadis, N. A. Laskaris, Y. Del Rio-Portilla, and G. C. Koudounis, "Characterizing dynamic functional connectivity across sleep stages from EEG," *Brain topography*, vol. 22, no. 2, pp. 119-133, 2009.

13. F. De Vico Fallani, L. Astolfi, F. Cincotti, D. Mattia, A. Tocci, S. Salinari, M. Marciani, H. Witte, A. Colosimo, and F. Babiloni, "Brain network analysis from high-resolution EEG recordings by the application of theoretical graph indexes," *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 16, no. 5, pp. 442-452, 2008.
14. F. De Vico Fallani, L. Astolfi, F. Cincotti, D. Mattia, M. G. Marciani, A. Tocci, S. Salinari, H. Witte, W. Hesse, S. Gao, et al., "Cortical network dynamics during foot movements," *Neuroinformatics*, vol. 6, no. 1, pp. 23-34, 2008.
15. N. P. Castellanos, N. Paúl, V. E. Ordóñez, O. Demuynck, R. Bajo, P. Campo, A. Bilbao, T. Ortiz, F. del Pozo, and F. Maestú, "Reorganization of functional connectivity as a correlate of cognitive recovery in acquired brain injury," *Brain*, vol. 133, no. 8, pp. 2365-2381, 2010.
16. O. A. Prokopyev, V. L. Boginski, W. Chaovalitwongse, P. M. Pardalos, J. C. Sackellares, and P. R. Carney, "Network-based techniques in EEG data analysis and epileptic brain modeling," in *Data Mining in Biomedicine*, pp. 559-573, Springer, 2007.
17. H. Wu, X. Li, and X. Guan, "Networking property during epileptic seizure with multi-channel EEG recordings," in *Advances in Neural Networks-ISNN 2006*, pp. 573-578, Springer, 2006.
18. P. Lang, D.-B. Liu, S.-M. Cai, L. Hong, and P.-L. Zhou, "Recurrence network analysis of the synchronous EEG time series in normal and epileptic brains," *Cell biochemistry and biophysics*, pp. 1-6, 2012.
19. Z. J. Wang, P. W.-H. Lee, M. J. McKeown, et al., "A novel segmentation, mutual information network framework for EEG analysis of motor tasks," *Biomedical engineering online*, vol. 8, no. 9, pp. 1-19, 2009.
20. C. Stam, W. De Haan, A. Daffertshofer, B. Jones, I. Manshanden, A. v. C. van Walsum, T. Montez, J. Verbunt, J. De Munck, B. Van Dijk, et al., "Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease," *Brain*, vol. 132, no. 1, pp. 213-224, 2009.
21. J. McBride, X. Zhao, N. Munro, C. Smith, G. Jicha, and Y. Jiang, "Resting EEG discrimination of early stage Alzheimer's disease from normal aging using inter-channel coherence network graphs," *Annals of biomedical engineering*, pp. 1-10, 2013.
22. F. D. V. Fallani, A. Maglione, F. Babiloni, D. Mattia, L. Astolfi, G. Vecchiato, A. De Rinaldis, S. Salinari, E. Pachou, and S. Micheloyannis, "Cortical network analysis in patients affected by schizophrenia," *Brain topography*, vol. 23, no. 2, pp. 214-220, 2010.
23. V. Sakkalis, T. Oikonomou, E. Pachou, I. Tollis, S. Micheloyannis, and M. Zervakis, "Time-significant wavelet coherence for the evaluation of schizophrenic brain activity using a graph theory approach," in *28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2006. EMBS '06., pp. 426-4268, IEEE, 2006.
24. H. Brust, G. Valadez, M. Galicia, B. Flores, A. Sánchez, R. Espinosa, and O. Yáñez, "Desincronización/sincronización de ritmos EEG laterales en la habituación a la fotoestimulación en

- adultos,” *Revista de investigación clínica*. Vol. 65, no. 5, pp. 436-444, 2013.
25. D. J. Watts and S. H. Strogatz, “Collective dynamics of ‘small-world’ networks,” *Nature*, vol. 393, no. 6684, pp. 440-442, 1998.
  26. S. Milgram, “The small world problem,” *Psychology today*, vol. 2, no. 1, pp. 60-67, 1967.
  27. Ramesh Srinivasan and William R. Winter and Jian Ding and Paul L. Nunez. “EEG and MEG coherence: Measures of functional connectivity at distinct spatial scales of neocortical dynamics”, *Journal of Neuroscience Methods*, Vol. 166, no. 1, pp. 41-52, 2007.
  28. Nunez PL, Srinivasan R, Westdorp AF, Wijesinghe RS, Tucker DM, Silberstein RB, et al. EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;103:516-27.
  29. Nolte G, Wheaton OBL, Mari Z, Vorbach S, Hallett M. ”Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency”. *Clin Neurophysiology* 115:2292-2307, 2004.
  30. Stam, Cornelis J. Nolte, Guido. Daffertshofer, Andreas. ”Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources”. *Human Brain Mapping*, vol. 28, no. 11, pp. 1178-1193, 2007.
  31. M. J. Alhaddad, “Common Average Reference (CAR) improves p300 speller,” *International Journal of Engineering and Technology*, vol. 2, no. 3, 2012.
  32. J. Dien, “Issues in the application of the average reference: Review, critiques, and recommendations,” *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, vol. 30, no. 1, pp. 34-43, 1998.
  33. M. M. Essl and P. Rappelsberger, “EEG coherence and reference signals: experimental results and mathematical explanations,” *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 36, no. 4, pp. 399-406, 1998.
  34. A. Hyvärinen and E. Oja, “Independent Component Analysis: algorithms and applications”. *Neural networks*, vol. 13, no. 4, pp. 411-430, 2000.
  35. S. S. Shapiro and M. B. Wilk, “An analysis of variance test for normality (complete samples)”. *Biometrika*, vol. 52, no. 3/4, pp. 591-611, 1965.
  36. P. Welch, “The use of Fast Fourier Transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms”, *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, vol. 15, no. 2, pp. 70-73, 1967.
  37. Tekin S and Cummings JL. ”Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update”. *J Psychosom Res.* 53 (2): 647-654, 2002.
  38. N. Schiff. ”Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis”. *Trends in neurosciences*, vol. 33, no. 1, p. 1-9, 2010.
  39. C. Gilbert, M. Sigman. ”Brain States: Top-Down Influences in Sensory Processing”. *Neuron*, Vol. 54, No. 5, pp. 677-696, 2007.
  40. E. Bullmore and D. Bassett, ”Brain graphs: graphical models of the human brain connectome”. *Annual review of*

- clinical psychology*, vol. 7, p. 113-140, 2011.
41. K. Garrison, D. Scheinost, et al., "The (in) stability of functional brain network measures across thresholds". *Neuroimage*, vol. 118, p. 651-661, 2015.
  42. M. Drakesmith, K. Caeyenberghs, et al., "Overcoming the effects of false positives and threshold bias in graph theoretical analyses of neuroimaging data". *NeuroImage*, vol. 118, p. 313-333, 2015.
  43. E. Bullmore, O. Sporns, "Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems". *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 10, no 3, p. 186-198, 2009.
  44. Sporns, Olaf. "Networks of the Brain". *The MIT Press*, 1st edition, 2010, isbn 0262014696, 9780262014694.
  45. Bafar E. "A review of alfa activity in integrative brain function: fundamental physiology, sensory coding, cognition and pathology". *Int J Psychophysiol* 2012; 86: 1-24.
  46. Güntekin B, Bafar E. "A review of brain oscillations in perception of faces and emotional pictures". *Neuropsychologia* 58 (2014)33-51.
  47. Bafar E., Bafar-Eroflu, Güntekin B, and Gülmen G. G. Yener "Brain's alfa, beta, gamma, delta, and theta oscillations in neuropsychiatric diseases: proposal for biomarker strategies". *Chapter 2 en Application of Brain Oscillations in Neuropsychiatric Diseases* (Supplements to Clinical Neurophysiology, Vol. 62) Editors: E. Bafar, C. Bafar-Eroflu, A. Özerdem, P.M. Rossini, G.G. Yener # 2013 Elsevier B.V.
  48. Wröbel A. "Beta activity: a carrier for visual attention". *Acta Neurobiol. Exp.* 2000; 60: 247-260.
  49. Buzsáki G. "Coupling of systems by oscillations". *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press, 2011; 334-356.
  50. Brust-Carmona H, Valadez G, Flores-Ávalos B, Martínez JA, Sánchez A, Rodríguez MA, Peñalosa Y, Yáñez O. "Potencia absoluta de oscilaciones corticales y su distribución topográfica en una muestra de adultos jóvenes en vigilia inactiva y en atención inespecífica". *Rev Invest Clin* 2013a;65: 52-64.
  51. Fein, G., Raz, J., Brown, F., Merrin, E. "Common reference coherence data are confounded by power and phase affects". *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 1988, 69:581-584.
  52. Lopes da Silva F. "Principles of neural coding from EEG signals". En *Principles of neural coding*. Edited by Quiñero Quiroga & Panzeri Cap 22 pp 431-447. 2013. *CRC Press*. Taylor & Francis Group. Boca Raton Florida USA.
  53. Simon E. B., Podlipsky I., Arieli A., Zhdanov A. and Hendler T. "Never resting brain: simultaneous representation of two alfa related processes in humans". *www.plosone.org* 3: 1-8, 2008.
  54. Kopell, N., Kramer, M. A., Malerba, P. and Whittington M. A. "Are Different Rhythms Good for Different Functions?". *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 4, 2010.

