



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

“CORRELATOS NEURALES DE LA OBSERVACIÓN NATURAL DE UN VIDEO CON  
CARGA EMOCIONAL”

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)

**PRESENTA:**

MELANNI NANNI ZEPEDA

**TUTOR:**

DR. FERNANDO A. BARRIOS ALVAREZ

DR. ERICK H. PASAYE ALCARAZ

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:**

DRA. JOSEFINA RICARDO GARCELL

DR. VICTOR HUGO DE LAFUENTE FLORES

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

MÉXICO, QUERÉTARO, JUNIO 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Agradecimientos**

Esta tesis, pudo ser realizada gracias al apoyo, primeramente del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), CVU 486354. Al Instituto de Neurobiología (INB), de la UNAM por los recursos y facilidades proporcionadas, e importantemente a los fondos que hicieron posible el desarrollo del proyecto, proporcionados por el laboratorio del Dr. Fernando A. Barrios, con una beca postdoctoral de PAPIIT del Dr. Joel Martínez.

A mi asesor de tesis, el Dr. Fernando A. Barrios Álvarez, y a mi asesor suplente, el Dr. Erick H. Pasaye Alcaráz, así como a los miembros de mi comité tutor, la Dra. Berta Gonzales Frankenberger, el Dr. Victor H. Delafuente Flores, y la Dra. Josefina Ricardo Garcell. Igualmente personas importantes para el desarrollo del proyecto, el Dr. Joel Martínez Soto, al M. en C. Leopoldo Gonzales Santos, y al Biol. Edgar A. Morales Ramírez, por su apoyo y ayuda técnica.

También a la M. en C. Leonor Casanova Rico por su guía y apoyo, durante todo el proceso.

A mi familia por todo su apoyo, especialmente a mis padres Serlene Zepeda Tapia y Federico Nanni Moreno.

## Índice

**Resumen** .....1

**Abstract**.....2

### **Introducción**

*Resonancia magnética funcional*.....3

*Modelos experimentales con fMRI*.....4

*Modelo de visión libre como diseño experimental* .....5

*Análisis de componentes independientes (ICA)* .....6

*Conectividad* .....9

*Factor emocional* .....10

*Diseño de eventos en un video* .....11

### **Antecedentes**

*Visión natural con ICA* .....12

*Conectividad y redes* .....13

*Estado emocional y visión natural* .....14

*Diseño de eventos*.....17

**Justificación** .....18

**Objetivos** .....19

**Hipótesis** .....19

### **Metodología**

*Sujetos* .....20

*Diseño* .....20

*Imagen funcional* .....21

*Análisis de datos* .....21

*ICA*.....21

*GLM*.....24

<i>ICA y GLM</i> .....	25
<b>Resultados</b>	
<i>Actividad relacionada a eventos (análisis GLM)</i> .....	27
<i>Redes neurales (análisis ICA)</i> .....	30
<i>Comparación de métodos (análisis ICA y GLM)</i> .....	50
<b>Discusión</b>	
<i>Métodos de análisis</i> .....	54
<i>Eventos emocionales</i> .....	54
<i>Eventos no emocionales</i> .....	56
<i>Diseño a priori en visión natural</i> .....	58
<i>Dinámica de redes</i> .....	58
<b>Conclusiones</b> .....	61
<b>Bibliografía</b> .....	63

## Resumen

Los estudios basados en un paradigma de visión libre o natural, poseen características que nos permiten conocer cómo el cerebro procesa estímulos dentro de un ambiente natural, de aquí su nombre. La función cerebral, estudiada bajo este modelo, se ha investigado poco, por lo que, en lo que se refiere a procesos cognoscitivos como las emociones, se desconoce su naturaleza. Con base a esto, en el presente estudio se pretende observar y describir este proceso cognoscitivo, bajo el paradigma mencionado, con dos modelos de análisis (modelo lineal general y análisis de componentes independientes), para obtener información proveniente de dos enfoques distintos, y así tener un panorama más amplio de lo que sucede a nivel cerebral relacionado a este proceso bajo un enfoque de ambiente natural. Se mostró un único video, validado como técnica de inducción de déficit emotivo, cuyo contenido de imágenes, poseen alta valencia emocional negativa y provocan una respuesta con alto arousal negativo, a 23 sujetos varones sanos, durante la adquisición de imágenes funcionales por resonancia magnética. Se crearon vectores para eventos presentes en el video, tres controles (herramientas, manos y rostros) y dos emocionales (lastimar y sangre). Se procesaron los datos mediante el análisis del modelo lineal general, que nos proporciona la actividad relacionada a los eventos de interés, donde se presentó una marcada diferencia con los resultados de los eventos emocionales contra los controles. Mediante el análisis de componentes independientes (ICA), el cual, usado dentro del ámbito de la neuroimagen, posee un enfoque de conectividad, estima redes en base a su independencia estadística espacial. Con lo anterior, se notó una actividad predominante en zonas corticales, las cuales no presentan consistencia en estudio de la emoción, sin embargo si están relacionadas a este proceso. También se destaca la importancia de la dinámica entre redes, principalmente la ya ampliamente descrita, red sensoriomotora, y su influencia sobre la red dorsal de la atención y la default-mode, las que a su vez poseen actividad recíproca y moduladora con redes descritas como emocionales. Finalmente, se realizó una comparación entre ambos métodos de análisis, cuyas diferencias resaltan que, mediante el modelo lineal general, podemos observar actividad relacionada a eventos específicos, mientras que ICA es una herramienta capaz revelar información sobre conectividad funcional inespecífica a los estímulos.

## **Abstract**

Studies based on a free or natural viewing paradigm have characteristics that allow us to know how the brain processes stimuli within a natural environment. However, brain function studies using this method are scarce, so little is known about cognitive processes such as emotions elicited in a free environment. Based on this, our goal in the present study is to observe and describe this cognitive process under a natural viewing paradigm, using two analysis models (general linear model and independent component analysis). In this way we get information from two different approaches, and thus, have a bigger picture about how the brain process emotional information under natural viewing conditions. We showed a single short film (5 minutes), validated as a technique that induces emotional deficits. This film shows scenes with high negative emotional valence that elicit high negative arousal. We showed this film to 23 healthy male subjects while undergoing functional magnetic resonance imaging. Control and emotional vectors for the different scenes classes were created. The three control vectors included scenes with tools, hands and faces, while the two emotional vectors included hurting and blood scenes. Data was analyzed using the general linear model, resulting in a marked difference between emotional and control events. Using an independent component analysis (ICA), which has a connectivity approach, different networks were estimated based on spatial statistical independence. This study also highlights the importance of the dynamics between networks, mainly the widely described sensori-motor system, and its influence on the dorsal attentional and default-mode networks, which in turn have reciprocal modulating activity with networks described as emotional. Finally, a comparison between the two methods of analysis was made. The results from this comparison highlights that it's possible to observe activities related to specific events using the general linear model analysis, while ICA is a tool that exposes information about functional connectivity nonspecific stimuli.

## **Introducción**

### *Resonancia magnética funcional*

Un resonador magnético, es capaz de obtener imágenes a detalle de partes internas del cuerpo humano, para lograr esto, usa la energía de los campos magnéticos nucleares de los átomos de hidrógeno (generalmente), para obtener información acerca de la naturaleza de un tejido, su composición y anatomía a manera de imagen (Huettel 2009). Mediante pulsos de radiofrecuencia que influyen en la dinámica de los átomos, y antenas que captan estos cambios, para después ser procesados, haciendo uso de la transformada de Fourier bidimensional. De esta forma es posible observar con detalle órganos y tejidos presentes en el cuerpo humano, sin necesidad de técnicas invasivas. Lo que nos lleva a considerar la resonancia magnética una técnica viable y eficaz para el estudio del cerebro humano.

Mediante cierto contraste, esta técnica también permite la observación de procesos de la función cerebral que suceden frente a estímulos extrínsecos o intrínsecos, llamada resonancia magnética funcional (fMRI)

Lo hace captando el cambio en el flujo de la sangre oxigenada que circula en el cerebro, que esta correlacionado con la actividad neuronal, debido a que las neuronas en actividad requieren más demandas metabólicas, como glucosa y oxígeno, este último transportado por las moléculas de hemoglobina (oxihemoglobina), después de esto llega la entrada de la molécula de hemoglobina sin oxígeno, llamada desoxihemoglobina, que posee propiedades paramagnéticas, es decir, que se ven afectadas por el campo magnético externo, produciendo inhomogeneidades en la imagen, pudiéndose hacer visibles. A este en cambio en el flujo se le ha atribuido una medida, el contraste BOLD (Nivel dependiente de oxígeno en sangre) que, de acuerdo a lo mencionado, y en base a una serie de relaciones (Huettel 2009), indica el aumento o disminución en la actividad neuronal, en comparación con el estado basal.

Estos cambios se observan a nivel de la unidad mínima llamada “voxel”, la cual es una

representación de una pequeña porción cerebral en tres dimensiones (en milímetros). La observación de los resultados obtenidos por el escáner y posteriormente arreglados computacionalmente, será el conjunto de voxeles formando imágenes cerebrales con la activación de áreas denotada visualmente.

Gracias a la información que nos proporciona este método, se han podido conocer las bases tanto fisiológicas como funcionales de distintos procesos cerebrales y así, tener un conocimiento más profundo del funcionamiento cerebral y lo que este repercute, como también para el desarrollo de estrategias en la ayuda de padecimientos o alteraciones de funciones.

### *Modelos experimentales con fMRI*

Para conocer la actividad cerebral asociada a un estímulo de interés en particular, a lo largo de los estudios que usan la técnica de fMRI, se han usado principalmente dos diseños experimentales, diseño de bloques y por eventos. Los cuales trabajan con una matriz de diseño preestablecida (tarea presentada al sujeto), la cual contiene él o los estímulos de interés, y permite ajustar la variable dependiente, en este caso la respuesta observada (los cambios hemodinámicos), a la variable independiente (los estímulos de interés) y de esta forma conocer qué tanto y de qué manera influye la tarea en la respuesta. En cualquiera de estos dos diseños, su contenido de estímulos es manejado cuidadosamente, controlando el tiempo de aparición, la duración de éste, en el caso por ejemplo de ser imágenes, la claridad y calidad de ellas, etc. En un diseño de bloques, donde se compara una condición control, contra una experimental (Huettel 2009), el diseño básico consiste en establecer un bloque de tiempo con cierta duración en el que se presente el estímulo de interés, el siguiente bloque contendrá la condición control, con la misma duración temporal y mismas características de la condición experimental, sin que sea el mismo estímulo. Por ejemplo en un estudio donde se pretenda conocer la actividad cerebral asociada a la percepción de rostros, con un diseño de bloques, en el bloque experimental se presenta un rostro, con cierto control en la imagen, como la expresión de este, el brillo, contraste, color, fondo homogéneo y sin distractores como cabello, maquillaje etc. La condición control que se presenta en el

segundo bloque consistirá en la misma imagen del rostro, pero descompuesta de tal manera que ya no se visualice un rostro. Se comparan las dos condiciones y nos quedamos con la actividad únicamente relacionada a la percepción de un rostro.

Con el mismo ejemplo, ahora con un diseño de eventos, cambiará la frecuencia y duración de la presencia del estímulo, y no necesariamente tendrán la misma duración las dos condiciones, usado en tareas que requieran por ejemplo, que los eventos sean determinados por el sujeto, o cuando se necesite aleatorizar y mezclar distintos eventos (Friston, et. al 1997)

### *Modelo de visión libre como diseño experimental*

Es importante el uso de los paradigmas correctos para vislumbrar la actividad hemodinámica que esperamos o que nos interesa estudiar. Las tareas que involucran la visión natural en estudios de imagen por resonancia magnética funcional (fMRI), se caracterizan por ser de naturaleza más apegada a la visión cotidiana de las personas (Bartels and Zeki, 2005). Es decir nosotros no vemos en fotografías o cuadros inmóviles (diseño de tarea en la mayoría de estudios por fMRI), lo hacemos en un ambiente de constante movimiento lleno de estímulos diferentes y simultáneos, lo que le otorga mayor validez ecológica al estudio. Lo más representativo de esto en un diseño, es la observación de un video, sin pausas o alteración de tiempos, colores o sonido, con constante movimiento, presencia de una figura y fondo, etc., y a esto se le denomina “visión libre o natural”. Su propósito, es entender cómo el cerebro humano procesa la información en situaciones semejantes a la vida cotidiana, que es como trabaja normalmente.

Debido a la flexibilidad de este modelo, es posible, si así se requiere, incluir una o varias matrices de diseño de las que hemos hablado, si por ejemplo nos interesa conocer que sucede en uno o varios eventos determinados en el video (Hasson et al, 2004).

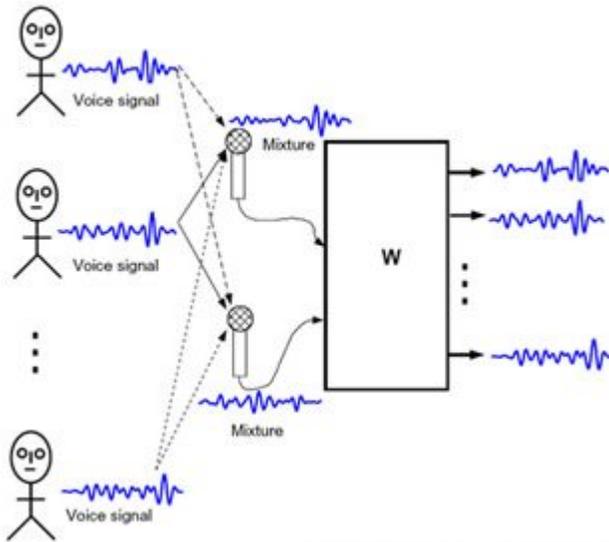
En el caso del diseño de visión libre, llamado así también porque dista de algún control

experimental, se puede trabajar sin una matriz preestablecida (diseño de bloques o eventos), en este caso, las respuestas no se ajustan a un modelo, más bien, vemos la respuesta en su totalidad, sin necesidad tampoco de comparar grupos (la tarea vs el fondo). Y debido a la diferencia en la base experimental con los otros modelos, el análisis usado para obtener la respuesta global de actividad cerebral, no es el MLG explicado anteriormente. Para este paradigma existen los que son modelo-dependientes como el análisis por semilla o región de interés (ROI) que define las conexiones funcionales en base a una región predefinida (Biswal et al., 1997, Cordes et al., 2000 and Jiang et al., 2004), la cual, usa el curso temporal de la señal BOLD de esta semilla (la región preestablecida) para compararla y ajustarla con señales de otras estructuras, y así establecer cuál de ellas trabaja con la semilla, existiendo conectividad. Están también los modelos libres, cuya base estadística proviene de la teoría de la información (Shannon, 1940), y han sido ajustados para el análisis de señales cerebrales, estos se caracterizan por no tener nada preestablecido que les ayude a estimar los resultados, como el análisis por componentes principales (PCA), creado en un principio por Pearson en 1901, e implementado por Friston, 1998, para análisis de neuroimagen, que estima las señales resultantes en base a las que expliquen la mayor cantidad de la varianza de todos los datos. Otro, es el llamado análisis de componentes independientes (ICA por sus siglas en inglés) (Jutten y Herault, 1991) es tal vez el más reportado por mostrar alto nivel de consistencia ( Damoiseaux et al., 2006). ICA es un método de análisis estadístico, cuyo principal objetivo es la separación ciega de fuentes para conocer las señales originales que contribuyeron a la señal o señales resultantes, en base a la independencia estadística de éstas. Este último método mencionado se aplicará en los análisis de datos de este estudio.

### *Análisis de componentes independientes (ICA)*

ICA parte desde la teoría de la información (Shannon 1940) para el análisis, codificación y procesamiento de señales, fue un método primera vez formulado por Herault y Jutten en 1986, para resolver el problema de la separación ciega de señales, al no tener información alguna de las fuentes. La analogía más común para explicar el

funcionamiento de ICA es la llamada “fiesta de coctel” (Comon, 1994) la cual plantea a  $n$  personas conversando, al mismo tiempo, en una habitación, donde se encuentran  $n$  micrófonos que recopilan las voces, y se mezclan, lo que hace ICA es descomponer todo el audio recopilado en las voces individuales originales (figura 1)



**Figura 1.** Representación gráfica del problema “fiesta de coctel”. En un principio las señales iniciales (voces de cada persona), se mezclan por medio de las distintas fuentes que capturan las señales (micrófonos),  $W$  representa la matriz mezclada, que será descompuesta por ICA para obtener las señales originales (voces), proceso conocido como separación ciega de señales.

Dentro del proceso de separación ICA puede usar diferentes algoritmos, en este caso hablaremos de uno de ellos, “FastICA” (Hyvärinen, 1999; Hyvärinen y Oja, 2000), al ser el que se usa principalmente para analizar el tipo de datos que se obtienen con resonancia funcional.

Para separar las señales, este algoritmo, basa su estimación principalmente en la no gaussianidad para establecer los componentes o señales independientes. Hay diferentes formas de calcular la no gaussianidad, para estos fines, se usa la neguentropía (Brillouin, 1953), que es una versión modificada de la entropía diferencial. La entropía, desde la teoría de la información, también conocida como entropía de Shannon (Shannon, 1948), en términos generales nos proporciona información acerca del comportamiento de una variable, que tan aleatoria o predecible es, por el grado de información que posea su distribución. Una variable gaussiana pertenece a la distribución más aleatoria (la normal), por tanto tiene mayor entropía que cualquier otra

variable, y sabemos, de acuerdo a la teoría del límite central, que la suma de variables aleatorias e independientes tenderán a una distribución normal (distribución gaussiana), más que las variables originales. Por lo tanto, al calcular la neguentropía (contraria a la entropía) se observara la variable con menor gaussianidad, es decir con mayor neguentropía. Y estas variables al pertenecer a una distribución no gaussiana, indican dependencia, lo que las hace pertenecer a una misma señal.

Supongamos ahora, basándonos en el ejemplo anterior (“fiesta de coctel”) en donde cada sujeto genera un conjunto de frecuencias que componen cierta señal única (voz), en fMRI las frecuencias que compondrían una voz, sería el comportamiento de la señal BOLD en los voxels, y la voz que es una señal única compuesta de distintas unidades, sería una llamada red neural, que se observa como señal única. Como en el ejemplo, las señales son captadas por micrófonos, aquí tenemos el resonador en donde el número de micrófonos es determinado por el número de volúmenes en nuestro estudio. Con base a este principio podemos hablar de conectividad ya que la señal estimada como independiente, puede contener distintas estructuras cerebrales que al pertenecer a una misma señal poseen una fuerte dependencia y patrones de sincronización que se establecen como las principales características de conectividad.

En los datos como los que se obtienen por resonancia funcional, los cuales tienen de primera instancia cuatro dimensiones, tres espaciales (en los ejes x, y, z) y una temporal, ICA conjunta los primeros tres en una sola dimensión, la espacial, para posteriormente centrarse en una de las dos dimensiones resultantes, espacial, o temporal, por lo tanto existe ICA espacial e ICA temporal, su diferencia reside en el tipo de señal en la que el análisis se base para hacer la separación de componentes. Por ejemplo, al obtener los componentes mediante ICA espacial, se observará también su curso temporal asociado, y al contrario si se usa ICA temporal. Al separar señales de acuerdo a su máxima independencia, los componentes resultantes dentro de estas señales, contienen unidades que están relacionadas y son altamente dependientes entre sí. En fMRI son las estructuras que se observan en un mapa estimado (un componente), es por esto que ICA es considerado un análisis con enfoque de conectividad (Zhang et al. 2010) al estimar redes neurales presentes en la realización

de una tarea. Algunas de estas redes, también pueden reflejar actividades que no pertenezcan a alguna actividad neuronal, como lo son artefactos por movimiento, actividad de vasos sanguíneos, etc., por lo que se considera a este análisis muy útil en la detección de artefactos en un estudio de fMRI (Tohca et al. 2008). Para la detección de estos se consideran distintos parámetros con características típicas de un artefacto, como lo es el espectro de frecuencias, el curso temporal, y la imagen en sí misma.

### *Conectividad*

Por lo explicado en la sección anterior, los datos de imagen funcional, analizados con ICA, tienen un enfoque de conectividad, por ser redes neuronales. Las redes neuronales, caracterizadas por la fuerte relación existente entre regiones cerebrales, con patrones de interconexiones funcionales, han ampliado el estudio de la función cerebral por fMRI, al dar un enfoque integrativo de la función global cerebral frente a una tarea, contrario a lo que la mayoría de estudios en fMRI han planteado, con una perspectiva de estructuras especializadas (estructura-función).

La característica principal que define a una red neuronal, es la sincronía y los patrones coherentes de actividad entre regiones, y se mantiene coherente y consistente, así como replicable intra e inter-sujeto. Una definición de conectividad funcional, son aquellos patrones caracterizados por su independencia estadística y a menudo unidades neuronales espacialmente remotas (Friston 1993; 1994). Esto nos lleva al concepto de “conectividad efectiva” que describe la red de los efectos causales entre elementos neurales (Friston, 1994), y va más allá de la simple relación entre regiones, pueden describirse efectos débiles o fuertes entre las conexiones. Algunos enfoques que expresan una conectividad efectiva son aquellos que trabajan con un modelo libre, el cual estima las interacciones directamente de los datos, sin crear supuestos que puedan intervenir en los resultados (Sporns 2011). Los resultados emitidos por estudios enfocados a conectividad han demostrado tener un papel clave en procesos cognoscitivos complejos, abriendo campo en la organización y función cerebral frente a tareas mentales que requieren más recursos para llevarse a cabo.

## *Factor emocional*

Con lo antes mencionado y teniendo en cuenta los beneficios que nos proporciona un estímulo de tipo natural, así como las posibilidades de análisis que podemos realizar con los resultados de éste, se buscará observar un proceso cognoscitivo bajo estímulos naturales, en este caso nos enfocaremos en el proceso de las emociones, el cual será inducido por nuestro estímulo.

Las emociones humanas forman parte de un proceso psicológico básico, indispensable a lo largo del tiempo para la supervivencia de la especie, con esto nos referimos a las emociones básicas (Ekman, 1992; Izard, 1993; Panksepp, 1998) alegría, miedo, tristeza, disgusto y sorpresa, de éstas, derivan emociones secundarias que involucran procesos más complejos, y van más allá del componente innato que caracteriza a las primarias. En humanos la alteración en la regulación de estas puede llevar a trastornos afectivos o del estado de ánimo, enfermedades cuyos factores de riesgo aún no se han determinado claramente (Berrios 1985)

La naturaleza de una respuesta emocional humana, subyace principalmente en tres características: la propiedad de los estímulos, la atención y las diferencias individuales (Okon-Singer et al., 2007; Pessoa, 2005; Wiens et al., 2011). Por ejemplo, una situación donde una araña se cruce en el camino de un sujeto. La reacción emocional resultante dependerá de las tres características anteriores, la araña al ser un estímulo generalmente aversivo, por representar cierto peligro, provocará generalmente una respuesta de miedo, sin embargo si el sujeto tiene la atención inmersa en alguna otra cosa, al verla puede que pase desapercibida, o por otro lado si es una persona aracnofóbica, amante de los insectos, etc.

Es por esto que el tipo de estímulo que se presenta es una parte importante en la investigación, así como la manera en que es mostrado, ya que influirá en los resultados, debido a la naturaleza de la respuesta emocional (Cohen et al., 2011; Lichtenstein-Vidne et al., 2012)

Dentro de las propiedades de los estímulos se encuentra la valencia, el arousal, y en el

caso de investigaciones como este tipo, la modalidad en que se presenta el estímulo. La valencia se refiere a que tan positivo o negativo es evaluado un estímulo, el arousal es el nivel de efecto que tuvo el estímulo en una persona, qué tanto cambio su estado de ánimo basal, siendo los dos extremos muy calmada o muy inquieta. (Lang 1980; Hodes, Cook, & Lang, 1985)

En este estudio, se pretende hacer énfasis en los resultados de redes neuronales emocionales dilucidadas por la impresión de un tipo de estímulo emocional de alto arousal y alta valencia emocional. Bradley y Lang (Bradley y Lang 1994) usaron el instrumento llamado Self-Assessment Manikin (SAM) (Lang 1980; Hodes, Cook, & Lang, 1985) usado para evaluar directamente escalas de placer/displacer y el arousal (calma/inquietud) asociado al impacto emocional de estímulos percibidos, para evaluar imágenes obtenidas del Sistema internacional de imágenes afectivas (IAPS). De acuerdo a este estudio, las imágenes con mayor sensación de inquietud y displacer son cuyo contenido refiere a mutilaciones y/o cuerpos lastimados.

#### *Diseño de eventos en un video*

Al ser presentado un video, el cual incluye ciertos eventos similares en su contenido, por ser de naturaleza similar, como la aparición de rostros, movimiento de manos, etc., se puede crear un modelo a priori, para así hacer un análisis en paralelo, usando el típico enfoque estadístico, el modelo lineal general.

El modelo lineal general en fMRI nos proporciona un modelo teórico de la adecuación de los datos que le fueron proporcionados de acuerdo a los eventos establecidos en el video. Este modelo, usa una regresión lineal múltiple para obtener el mejor ajuste de nuestra variable independiente (en este caso, el diseño de eventos) a las señales de cada voxel (variable dependiente), y así obtener las estructuras que tuvieron una actividad similar a nuestra tarea de forma significativa. Con esto, podemos observar, qué estructuras tienen relación con nuestro evento del video. Los eventos, que son esos estímulos comunes que se presentaron en el video, se eligieron cinco eventos para este estudio: Uso de herramientas manuales, manos, rostros, lastimar al animal y

presencia de sangre.

## **Antecedentes**

### *Visión natural con ICA*

Se ha demostrado que en una respuesta a estimulación por una escena compleja en visión libre, mientras se hace una captura de imágenes cerebrales funcionales, la activación cerebral observada, presenta áreas bien localizadas en promedio que pertenecen al tiempo que pasan diferentes categorías de estímulos procedentes del video (Hasson et al., 2004). Podría pensarse que al presentarse varios estímulos al mismo tiempo, un grupo de personas tenga respuestas diferentes al ver un video, ya sea porque observó distintos estímulos que el resto o por las diferencias individuales neurales. Sin embargo estudios respaldan el hecho de que, de manera grupal hay concordancia, tanto en la fijación de mirada a ciertos puntos (Shepherd et al, 2010), como en la activación cerebral similar a mismos estímulos (Malinen et al, 2007).

Algunos estudios con este tipo de estímulo natural, se han basado principalmente en la observación de procesos básicos, como sensoriales, por ejemplo visuales (Bartels y Zeki, 2005; Maldonado y Babul, 2007; Whittingstall et al, 2010; Lahnakoski et al, 2012;), donde se ha podido establecer la dinámica cerebral en base a las características específicas de un video, como contraste, brillo, movimiento global, movimiento mecánico, movimiento de cabeza y manos humanas, donde se demuestra una correlación entre el estímulo (cambios de brillo en el video) y con cambios en la corteza visual primaria (Lahnakoski et al, 2012), en este mismo estudio, se correlacionó positivamente, el sonido contenido en el mismo video: habla, música, entropía y propagación espectral, con la actividad de la corteza auditiva primaria. Sin embargo hay muy pocos estudios que analicen un proceso cognoscitivo superior bajo un enfoque de conectividad, con el proceso de visión natural (los cuales se comentarán en otra sección) que es lo que se pretende en éste estudio.

El proceso de visión libre o natural se ha estudiado por RMf desde hace relativamente

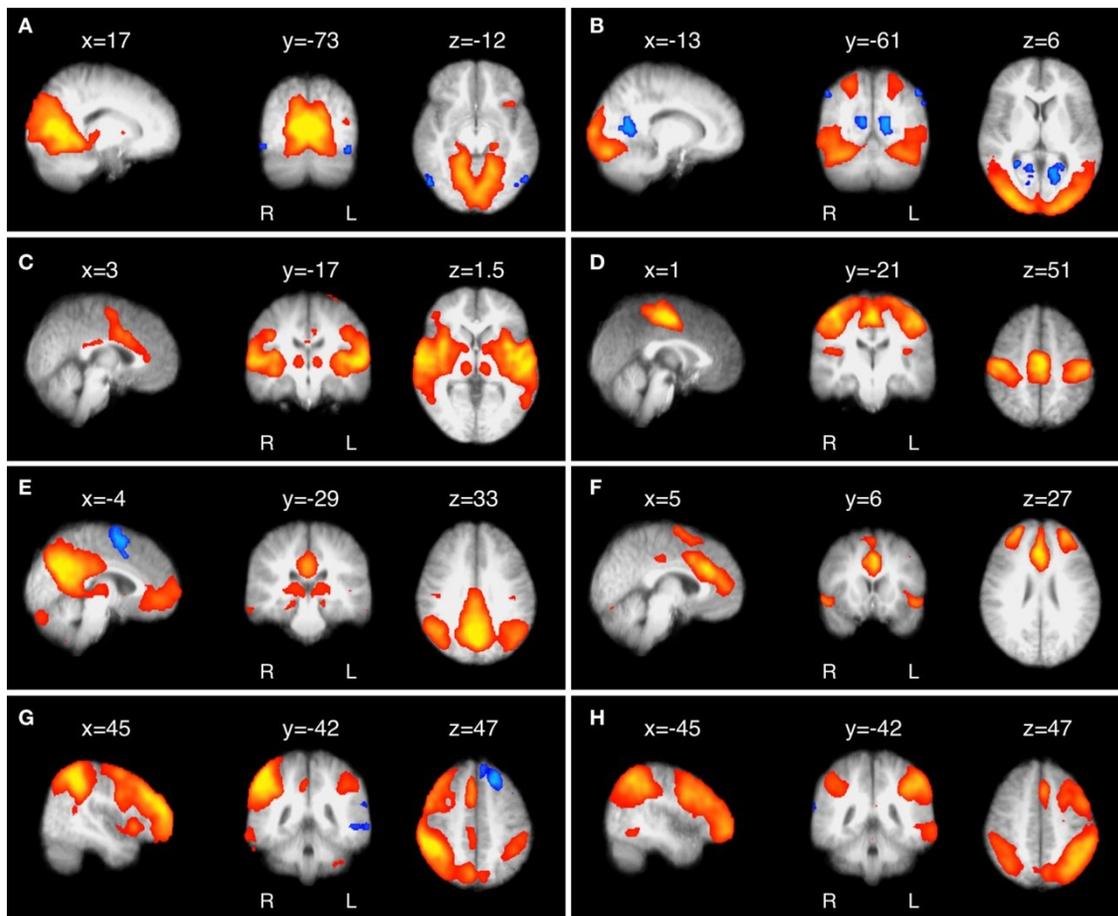
poco tiempo, sin embargo hay suficientes estudios que respaldan los resultados. Usando principalmente ICA, se ha demostrado que este enfoque tiene una alta coherencia entre las redes funcionales mostradas y la tarea realizada (Jenkinson y Beckmann). El análisis de datos de resonancia funcional, ICA demuestra ser una herramienta capaz de separar funcionalmente componentes significantes provenientes de estímulos multisensoriales (Malinen, Hlushchuk y Hari, 2007), sin la necesidad de definir algún modelo. Comparando ICA con otros métodos, se observa que ningún otro es tan consistente con diferentes niveles, con alta precisión predictiva, pudiendo obtenerse desde varias combinaciones lineales de diferentes componentes independientes (Duff et al. 2011).

### *Conectividad y redes*

El estudio pionero de la representación de conectividad cerebral, que ha tenido numerosas reproducciones exitosas, es el llamado estudio en estado estable o más comúnmente llamado “resting state”, (Biswall, 1992), en el que se escanea el cerebro mientras la persona se encuentra sin realizar alguna tarea de cualquier tipo, éste es libre de estímulos externos, ya que los ojos se mantienen cerrados.

Para éste estudio, es generalmente usada la técnica de análisis ICA, al no tener que realizar ninguna tarea, no existe modelo al que ajustar y de aquí el uso de ICA en este estado mental. Este estudio, como se explicó anteriormente representa la conectividad cerebral en estado de reposo, por lo tanto, y se observan las redes funcionales presentes (Figura 2).

Los estudios de conectividad cerebral por medio de métodos no invasivos como fMRI, han correlacionado con los resultados de pruebas donde se establece la conectividad anatómica entre áreas en cerebros post-mortem (Bartels y Zeki, 2005). A lo largo del tiempo se han ido localizando redes que se asocian con una o varias funciones conductuales similares, y que debido a la consistencia en los resultados de varios estudios, en varias poblaciones (Beckmann et al, 2005) se han establecido redes bien específicas y determinadas, de la función cerebral (Figura 2).

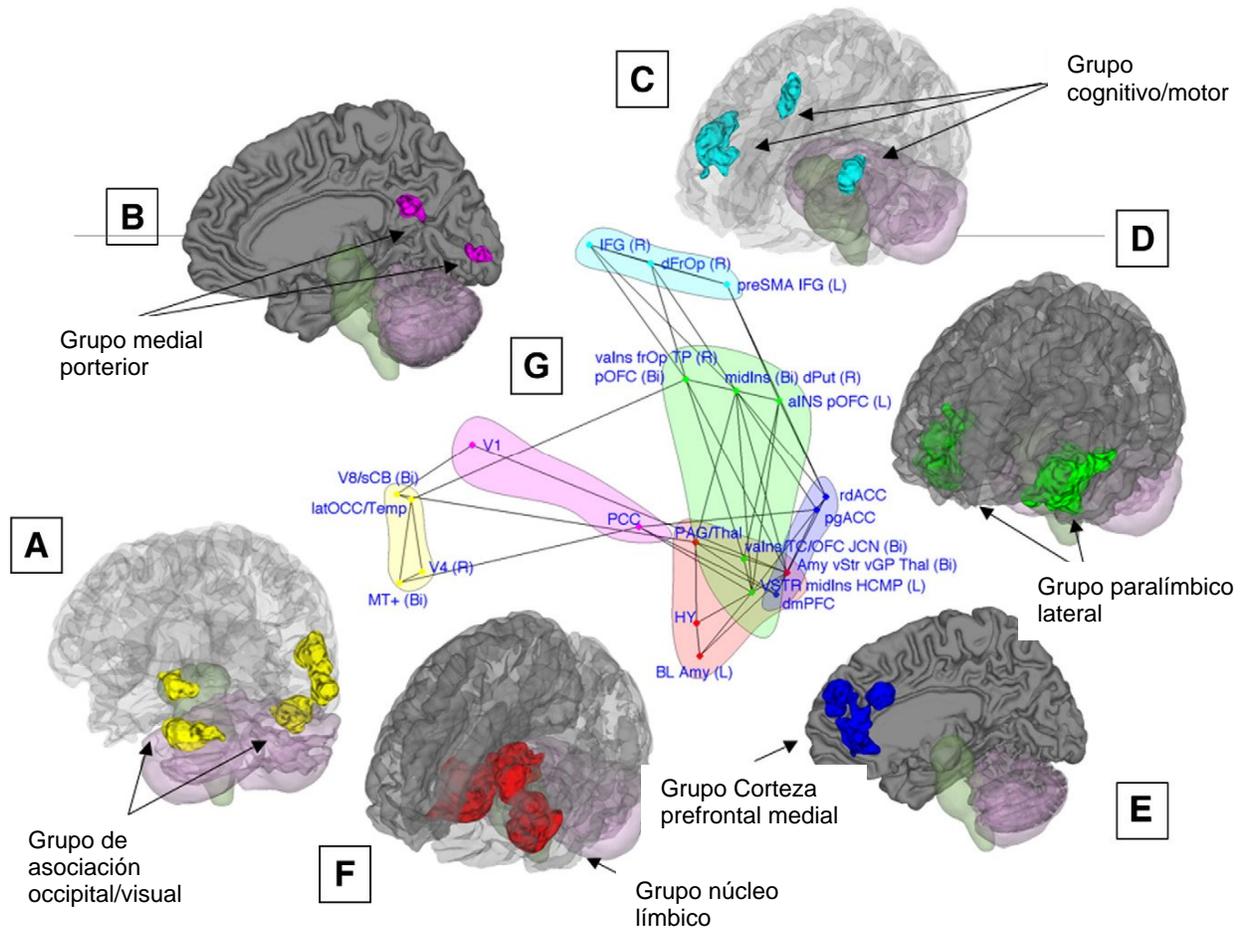


**Figura 2.** Revisión de las redes cerebrales más consistentes presentes en estudios de “resting state” A) Red localizada en la corteza visual primaria; B) Corteza visual extraestriada; C) Corteza auditiva y otras cortezas de asociación sensorial; D) Corteza somato-motora; E) La red de defecto o “default mode”, desactivada durante tareas cognoscitivas e involucrada en procesos de memoria episódica, y representaciones mentales autoreferenciales; F) Red implicada en el control ejecutivo y salience processing; y G,H) Redes fronto-parietal, derecha e izquierda respectivamente, espacialmente similar a la red dorsal de la atención bilateral, e implicada en memoria de trabajo, y procesos cognitivos atencionales. (Beckmann et al, 2005)

### *Estado emocional y visión natural*

El estudio de las emociones se ha realizado ampliamente, en varios modelos (animales, humanos), con distintos paradigmas, distintas mediciones, y métodos, en los que se incluye fMRI, gracias a esto, se han establecido conocidos patrones de actividad

cerebral frente a estímulos específicos, consistentes a lo largo del tiempo.



**Figura 3.** Meta-análisis de estudios de neuroimagen sobre de las interacciones corticales-subcorticales en emoción, realizado por Kober y colaboradores (Kober et al, 2008). Se observan las áreas con mayor consistencia de manifestación a lo largo de varios estudios. Éstas, separadas en seis grupos dependiendo de su localización anatómica (A-F). La G corresponde a la interacción entre estas áreas congregadas por el color de su grupo.

<b>Regiones corticales</b>	<b>Cerebelo</b>	<b>Ganglios basales</b>
<u>Temporal</u>	CB Cerebelo	<i>Cau</i> Caudado
<i>TP</i> Polo temporal		<i>Str</i> Estriado
<i>TC</i> Corteza temporal	<b>Tallo cerebral</b>	( <i>Cau/Put</i> )
<i>STS</i> Surco temporal superior	Tálamo	<i>GP</i> Globo pálido
<i>MTL</i> Lóbulo temporal medial	<i>Thal</i> Tálamo	<i>NAC</i> Núcleo acumbens
<u>Orbital/Insular</u>	<i>MD</i> Núcleo mediodorsal	
<i>Ins</i> Ínsula	<i>CM</i> Núcleo centromedial	<b>Telencéfalo basal</b>
<i>OFC</i> Corteza orbitofrontal	Mesencéfalo	<i>Amy</i> Amígdala
<i>frOP</i> Opérculo frontal	<i>Midb</i> Mesencéfalo	<i>HCMP</i> Hipocampo
<u>Medial</u>	<i>PAG</i> S.gris periacuaductal	<i>Hy</i> Hipotálamo
<i>ACC</i> Corteza cingulada anterior	<i>VTA</i> Área tegmental	<i>BF</i> Procencéfalo basal (colinérgico)
<i>PFC</i> Corteza prefrontal	ventral	
<i>preSMA</i> Área motora	<i>SN</i> Sustancia nigra	
pre-suplementaria		
<i>PCC</i> Corteza cingulada posterior		
<u>Frontal /lateral</u>		
<i>IFG</i> Giro frontal inferior		
<u>Occipital</u>		
<i>OCC</i> Corteza occipital		
<i>V1</i> Corteza visual primaria		

**Tabla 1.** Abreviaturas de las áreas contenidas en la figura 2.

Kober y colaboradores, realizaron un meta-análisis de 162 estudios con neuroimagen de emoción, comprendidos entre los años 1990 y 2005. Estudios con su objetivo en la investigación de emociones básicas y las dimensiones de estas (positivas o negativas), con el diseño típico de bloques o eventos. Los resultados fueron la identificación de cuatro grupos principalmente involucrados en procesamiento emocional (figura 3), separados por su anatomía y tipo de estímulos: de asociación visual, medial posterior, cognitivo-motor, paralímbico lateral, corteza prefrontal medial, centro límbico. Con sus estructuras involucradas en cada uno (figura 3, tabla 1), y la dinámica de éstos grupos (figura 3-G).

Se ha demostrado también que los estímulos de tipo negativo (disgusto, displacer, etc.) tienen un mayor impacto tanto en la atención como en el procesamiento de información (Baumeister et al. 2001, Cacioppo y Gardner 1999) en contraste a los estímulos de tipo positivo, con argumentos basados en la evolución, al ser estímulos que podrían afectar nuestra supervivencia y/o estabilidad.

Para el estudio de los efectos emocionales que provocan distintos estímulos, se han aplicado diferentes tipos de estos, con distintas propiedades, como fotografías, caras esquemáticas, caras reales y videos, por mencionar algunos. El tipo de estímulo natural (videos), ha sido usado especialmente cuando se busca evocar una fuerte reacción emocional (Hasson et al., 2010). Se ha estudiado por ejemplo emociones de miedo, inducidas por videoclip de terror (Straube et al. 2010), observando actividad en regiones como la corteza anterior del cíngulo, ínsula, tálamo y áreas visuales, otro estudio similar, estudiando miedo con los mismos métodos, observó aumento en la conectividad funcional de regiones centro de las reacciones emocionales (ej. amígdala) y regiones encargadas de la modulación de éstas (ej. corteza del cíngulo anterior). También clips que muestran gestos faciales y corporales muestran aumento en la activación de la amígdala (e.g., Grosbras and Paus, 2006; Hurlemann et al., 2008; Kret et al., 2011; van der Gaag et al., 2007). Sin embargo estudios similares no replican estos antecedentes, ya que la amígdala no aparece con actividad significativa (Straube et al. 2010 y van der Gaag et al. 2007), otra particularidad de estos estudios mencionados es que usan el video dentro de un diseño de bloques, el cual no maneja el enfoque de redes. Aquellos que estudian las redes y conectividad lo hacen con el método de análisis por semilla o región de interés (ROI), que encuentra relación de las regiones de interés a priori, con otras, en base a parámetros temporales.

### *Diseño de eventos*

Con respecto a las anotaciones escogidas, el tipo de estímulo que observaron los sujetos (uso de herramientas manuales, lastimar al animal, manos, presencia de sangre, y rostros), la literatura nos muestra lo siguiente.

En cuanto a herramientas, en estudios por resonancia magnética funcional donde sujetos observan escenas de manos usando herramientas se activan zonas parieto-frontales (Manthey et al., 2003; Gazzola et al., 2007), en específico un área del lóbulo parietal inferior, el giro supramarginal (GSM) (Peeters et al, 2009; Orban et al, 2006).

Para los estímulos visuales que contienen manos en movimiento, los circuitos

neuronales son muy similares a los de uso de herramientas, zonas como el surco intraparietal (SIP), lóbulo parietal inferior (LPI) y corteza premotora, giro frontal inferior bilateralmente, así como el cerebelo (Peeters et al, 2009).

Se han hecho varios estudios que verifican una parte muy específica activada al ver rostros humanos (Kanwisher et al, 1997; McCarty et al. 1997; Hariri et al, 2002) el giro fusiforme de la corteza extraestriada, en el hemisferio derecho o bilateralmente, esto dependiendo de la variabilidad entre sujetos, algunos de ellos con expresiones faciales muy marcadas (repulsión, disgusto), se ha reportado también el papel de la amígdala procesando la significancia emocional de las expresiones faciales (Sato et al, 2004). También, dependiendo de la expresión, ya sea positiva o negativa, se sugiere que se representa diferente hemisféricamente, en el derecho, la representación de expresiones negativas, y las positivas en ambos hemisferios (Adolphs, Jansari, and Tranel, 2001)

Las escenas con imágenes aversivas, han demostrado tener una activación cerebral muy apreciable, por su elevado contenido emocional (Garret y Maddock, 2001), y las que suponen un desagrado mayor son generalmente aquellas que presentan, mutilaciones y maltrato animal (Lang, Bradley, & Cuthbert, 2007). Estudios que han mostrado esas imágenes durante un escaneo cerebral, en contraste con imágenes neutrales y placenteras (Sabatinelli et al, 2009), en primera instancia, se denotan las áreas para escenas emocionales, ya sean positivas o negativas, las cuales son la amígdala, la corteza visual inferotemporal y corteza extraestriada. Otros estudios específicos en estímulos de disgusto reportaron una creciente actividad en la ínsula (Wright et al, 2004)

## **Justificación**

Escasos estudios han orientado su atención a la observación de procesos cognoscitivos bajo un enfoque de visión libre, y de éstos, lo han hecho sin un enfoque de conectividad, o usando este enfoque con otro tipo de análisis que arroja resultados diferentes a ICA. Esto nos permite proponer que usando componentes independientes para determinar áreas de actividad durante la observación libre de un video y un

modelo lineal de anotaciones de escenas con carga emotiva y/o aversiva, se podrán distinguir estructuras cerebrales que correspondan a las distintas escenas, diferenciadas por su contenido emocional.

## **Objetivos**

### *General*

Describir la actividad hemodinámica cerebral, de un proceso cognoscitivo que maneja componentes emocionales (o de tipo emocional), bajo el paradigma de visión libre o natural.

### *Específicos*

- Estimar mapas de activación por un modelo lineal general usando anotaciones de las categorías de sucesos relacionados en el video, en función al curso temporal. Disponiendo como control interno, las anotaciones que nos mostrarán activaciones de escenas con contenido de naturaleza totalmente distinta, como movimiento de manos y uso de herramientas, que normalmente no evocarían respuestas similares a las observadas en los eventos emotivos.
- Localizar redes funcionales que se activan durante la observación natural de un video, usando imagen funcional por RM.
- Relacionar los mapas de actividad encontrados por análisis de componentes independientes, con anotaciones de eventos presentes en el video utilizado, y en particular aquellos que contengan una carga emocional evidente.

## **Hipótesis**

Es posible observar durante visión natural, estructuras neuronales, correspondientes al procesamiento emocional, las cuales son parte de redes neuronales, y donde cada una

está relacionada con eventos emocionales que tengan cierta consistencia dentro de un video.

## **Metodología**

### *Sujetos*

Fueron incluidos en el estudio 24 sujetos masculinos sanos, con una edad promedio de 36.42, una DS de 12.14 y un mínimo de 12 años de estudios. Se excluyó a un sujeto debido a la cantidad de artefactos en los resultados. Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado en el que se les explicó la naturaleza del video, (escenas susceptibles a sensibilidad), así como los estudios de resonancia magnética que se llevarían a cabo, el estudio fue aprobado por el comité de bioética del Instituto de Neurobiología, UNAM. No se incluyó el género femenino en el estudio debido a que el ciclo hormonal influye en respuestas emocionales y podría causar un sesgo en el estudio si no se controlaba este factor.

### *Diseño*

Los sujetos del estudio observaron un video, dentro del resonador, con una duración de cuatro minutos con 54 segundos, el cual pertenece a un fragmento del filme "Faces of death #1", y ha formado parte de una técnica de inducción de déficit emotivo y cognitivo que ha sido empleada en otros estudios (Gerrards-Hesse, Spies & Hesse, 1994; Brand, Versput, & Oving, 1997; van den Berg, Koole & van der Wulp, 2003), que comprueban su fiabilidad de inducción emotiva en poblaciones normales. La naturaleza de este video, es principalmente de matanza animal explícita, en diferentes contextos (una granja, un rastro, y un restaurante exótico), esta imágenes también han sido validadas y evaluadas como los estímulos de mayor negatividad y mayor arousal, en comparación con otras imágenes de tipo emocional (Bradley y Lang 1994; Garret y Maddock, 2001; Lang, Bradley, & Cuthbert, 2007; Sabatinelli et al, 2009 y Wright et al, 2004). Durante su proyección, se capturó una secuencia de imágenes funcionales pesadas a T2\* sensible a señal BOLD.

Para el diseño de eventos, se analizarán las siguientes características en el video:

Violencia al animal, escenas aversivas (con presencia de sangre, mutilación), rostros humanos, uso de herramientas manuales y movimiento de manos humanas, algunas escogidas buscando una relación con estímulos estresantes o de disgusto (violencia al animal y escenas aversivas) y otras por tener bastante coherencia en la literatura de presentar áreas precisas en la visualización de un video (Hasson et al 2004; Hariri et al, 2002), y así tener un control del análisis (herramientas, manos y rostros).

### *Imagen funcional por resonancia magnética*

Todas las imágenes cerebrales se adquirieron en un resonador de 3.0 Teslas Discovery MR750 usando la bobina de 32 canales para cráneo, dentro del Instituto de Neurobiología de la UNAM, Querétaro. Las imágenes funcionales se adquirieron con una secuencia de pulsos Eco Planar (EPI) para imágenes pesadas a T2\*, GE-EPI de TR/TE = 2000/40 ms en una matriz de 64x64 con FOV de 25.6 cm en 36 cortes con un espesor por corte de 4 mm. Resultando en voxels isométricos con una resolución espacial de 4x4x4 mm<sup>3</sup>. Las imágenes de alta resolución se adquirieron por medio de una secuencia SPGR pesada a T1 de 1x1x1 mm<sup>3</sup> de resolución espacial.

### **Análisis de datos**

#### *Análisis de componentes independientes (ICA)*

Todos los datos se transfirieron a estaciones de trabajo fuera de línea para modificarlos del formato DICOM a formato NIFTI, posteriormente se procesaron usando el módulo MELODIC ICA del programa FSL (Jenkinson et al, 2012), que corre un algoritmo de componentes independientes por voxel en el stack de las imágenes de todo el grupo de sujetos. El primer tipo de análisis se hizo usando la modalidad "Single-session ICA" que realiza un estándar a cada archivo de entrada (23) a una matriz de dos dimensiones (tiempo y espacio) para después descomponerlos en dos matrices de dos dimensiones (tiempo y componentes, espacio y componentes). El análisis estima los componentes independientes para cada sujeto, por separado. La dimensión de los resultados, es decir, el número de componentes estimados, MELODIC la establece mediante

estimadores bayesianos que poseen un modelo de selección para distinguir los datos reales (Minka 2000; Beckmann y Smith 2004).

Los resultados de “single sesión” se usaron para identificar los componentes pertenecientes a ruido de cada sujeto y se eliminaron (entre 4 y 5 por sujeto), con base a ciertos parámetros que poseen características típicas de un artefacto, los parámetros revisados son, la activación en mapa espacial del componente, y el espectro de frecuencias del mismo. En los que se presentan ciertos patrones que indican ruido, como ciertas formas presentes en la imagen, o un rango de frecuencias bastante amplio, se eliminan (Tohca et al, 2008).

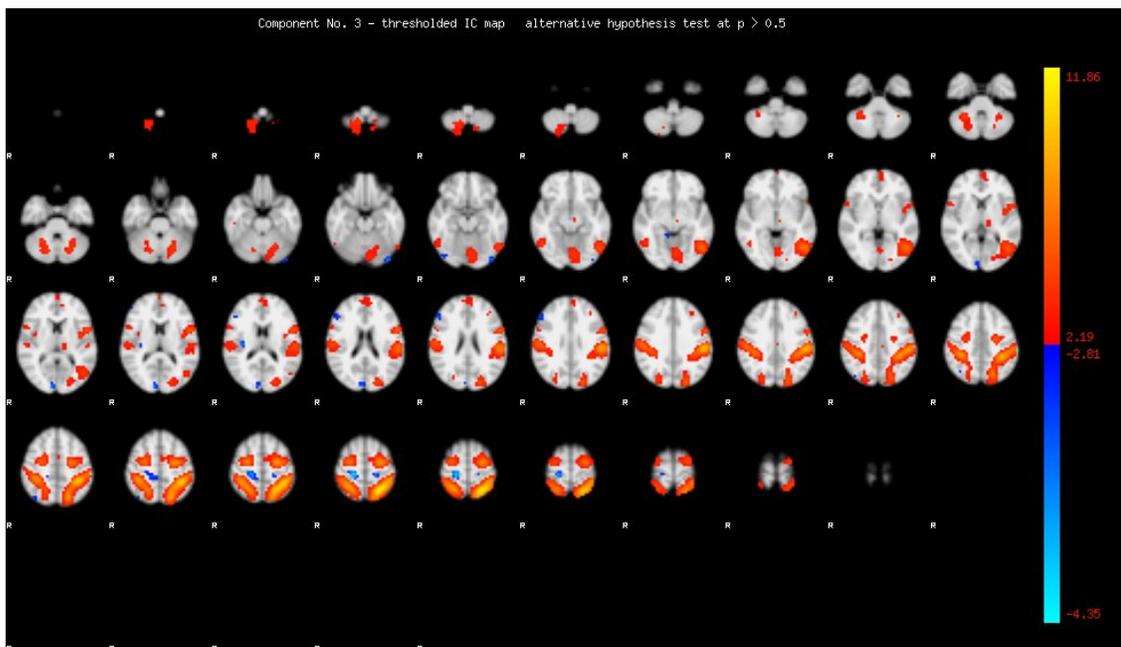
Para el segundo nivel de análisis en MELODIC se usó “Multi-session Tensor-ICA” que toma los datos de entrada como una matriz de tres dimensiones (tiempo, espacio y sujetos) en este caso descompone los datos en tripletes de matrices de dos dimensiones (cursos de tiempo, mapas espaciales y sujetos) asociados a los componentes. El producto final observable describe componentes comunes en todos o la mayoría de sujetos y los ordena con respecto al mayor porcentaje de varianza que explica el modelo. Las observaciones suavizadas y corregidas, fueron descompuestas dentro de un set de vectores los cuales describen la variación de la señal dentro del dominio temporal (curso de tiempo), el dominio de sesión-sujeto, y el dominio espacial (mapas), optimizado por una distribución de fuentes espaciales no Gaussianas, usando el método de iteración punto fijo (Hyvärinen 1999). Posteriormente las imágenes se observaron con el programa FSview (Jenkinson et, al. 2012) y con ayuda de los atlas probabilísticos “Harvard-Oxford cortical and subcortical structural atlas” (Harvard Center for Morphometric Analysis) y “Talairach Daemon Labels” (Lancaster 2000; 2007), para localizar las áreas.

Un componente contiene las siguientes características:

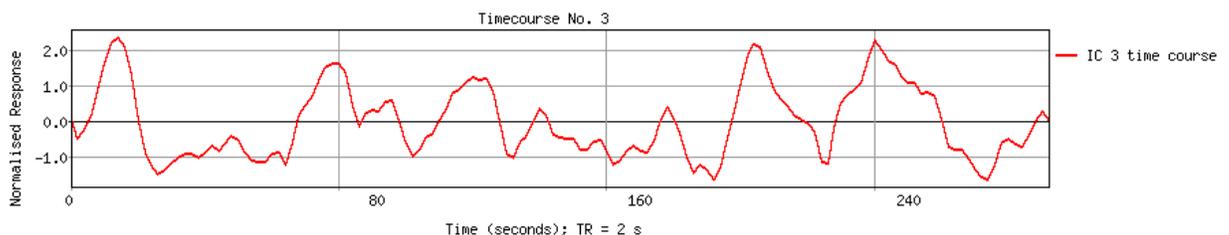
Mapa de activación (Figura 4): Nos muestra las imágenes de la actividad hemodinámica del conjunto funcional de estructuras que conforman ese componente, con una vista coronal de 39 cortes. Esta escala basada en el histograma de intensidad de valores

creado dividiendo los mapas estimados entre la desviación estándar del ruido residual umbralizados ajustando un modelo de mezcla (Beckmann 2004). El umbral está establecido con una  $p > 0.5$

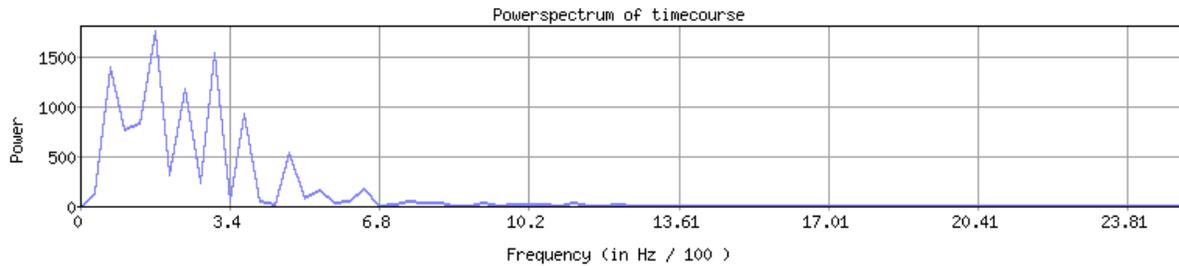
Curso temporal (Figura 5): La señal de la respuesta normalizada, es decir el porcentaje de cambio de la señal BOLD a lo largo del tiempo, que corresponde a la activación observada en el mapa espacial del componente (colores cálidos). A esta señal se le calcula el espectro de frecuencias (Figura 6).



**Figura 4.** Mapa espacial correspondiente a un componente (#3), Con una escala de colores que corresponde a la intensidad, a activación (colores cálidos), desactivación (colores fríos).

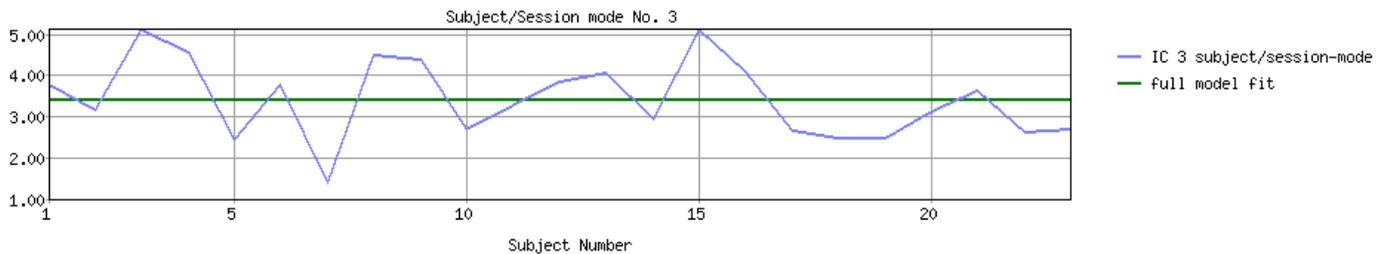


**Figura 5.** El eje de las x lo compone el tiempo, que esta medido en segundos y tiene la duración de la tarea. El número de muestras que conforman la señal, dependerá del TR usado, se divide la duración de la tarea entre este y resultara el número de muestras.



**Figura 6.** Se muestra cómo se distribuyen las frecuencias presentes en el curso temporal, de manera ordenada, así como la potencia de éstas. Y así conocer, cuales son las frecuencias más predominantes, en este caso 1.5 Hz

Al hacer análisis grupal, se incluye la sección sesión-sujeto: donde se realiza un modelo lineal general, con el análisis de mínimos cuadrados, para conocer el ajuste de las respuestas de cada sujeto a un componente, y determinar la fiabilidad de este como activación grupal. Se realizó una prueba F para conocer la significancia.



**Figura 7.** Se muestra en la gráfica, el ajuste de la actividad BOLD de los 23 sujetos (eje horizontal), al componente #3. En el eje vertical se muestra el parámetro beta estimado para el componente 3, en este caso de 3.4 (línea verde).

A los componentes resultantes se les aplicó pruebas de correlación de Pearson, regresión lineal, así como de correlación cruzada para conocer la dinámica de las redes, esta última en especial para conocer la modulación entre redes (Aertsen, et. al 1989), ya que es usada para conocer la fuerza y dirección de la relación lineal entre dos señales conjuntas, (Sisbot, 2004) Todos estos análisis se procesaron dentro del programa MATLAB 2013a (Mathworks, Natick, MA, USA)

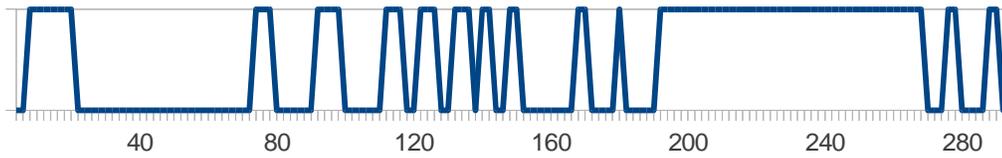
### *Modelo lineal general (GLM)*

Se creó la matriz de diseño para cada una de las categorías de los estímulos previamente establecidos (herramientas, lastimar al animal, manos, sangre, rostros) (figura 8), ajustándola para correr en la modalidad FEAT de FSL (Woolrich et al, 2009), con los datos modificados anteriormente (sin ruido). El análisis de segundo nivel (nivel grupal), se corrió usando FLAME (FMRI's Local Analysis of Mixed Effects (Beckmann et. al. 2003) de la función FEAT en FSL. Se analizó como un diseño por eventos, y cada uno de ellos (5 tipos de eventos en este caso) se corrieron por separado, y así obtener 5 mapas de activación, se usaron las matrices de diseño creadas para cada anotación (Figura 8), para tener como resultado las áreas de activación hemodinámica presentes al observar cada uno de los eventos, en un segundo nivel (grupalmente). Estos mapas fueron corregidos por cluster, es decir, se estableció un umbral usando clusters determinados por una  $Z > 2.3$  usando GRF (Gaussian random field), y comparados posteriormente con el cluster de probabilidad con un umbral de significancia de  $P = 0.05$  (Worsley 2001). Para las imágenes de alta resolución, fueron cargadas imágenes estándar del atlas MNI152, usando FLIRT (FMRI's Linear Image Registration Tool), (Jenkinson y Smith 2001; Jenkinson et, al. 2002). Estas imágenes también se leyeron con el programa FSview y con los atlas probabilísticos "Harvard-Oxford cortical and subcortical structural atlas" y "Talairach Daemon Labels"

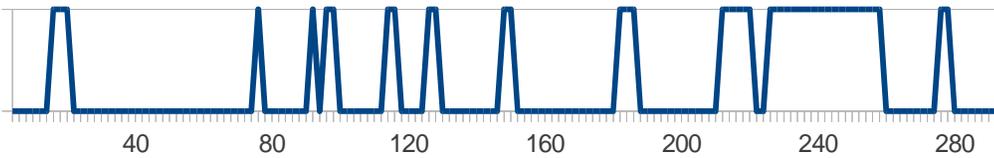
### *Análisis ICA y GLM*

Para comparar diferencias y similitudes en ambos análisis, se usó la modalidad "time-series", de la función MELODIC de FSL (Beckmann & Smith 2005) donde lo que hace es tomar la entrada de algún diseño de eventos preestablecido, en este caso los creados (manos, herramientas, rostros, sangre y lastimar), y encontrar el mejor ajuste, mediante el análisis de modelo lineal general, a la señal del curso temporal BOLD, de la base de datos de todos los componentes previamente estimados. De esta manera, es posible incluir nuestro modelo lineal generado a los componentes estimados, así se combinan ambos análisis. Nos proporciona también la significancia del ajuste con una prueba F.

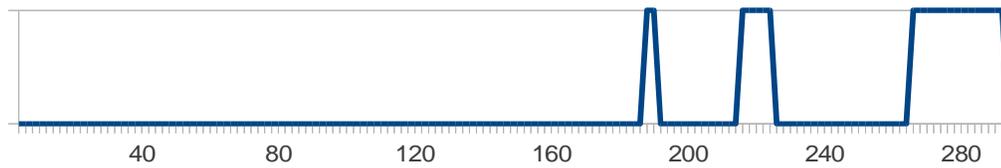
### Manos



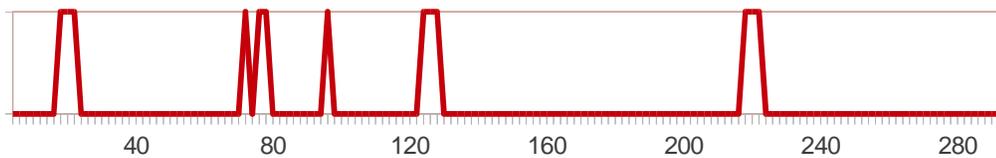
### Herramientas



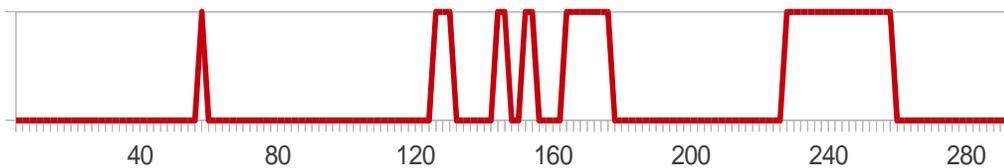
### Rostros



### Lastimar



### Sangre



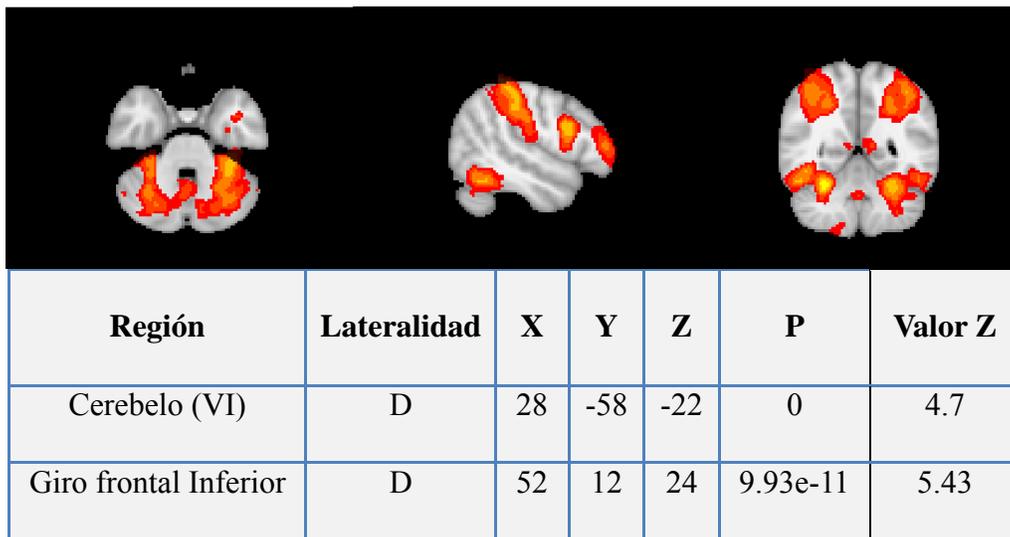
**Figura 8.** Diseño de las matrices para cada evento. Observamos vectores lógicos, con duración de 293 segundos (duración total del video) donde 1 representa la ocurrencia del evento en el transcurso del video y 0 la no ocurrencia. Los vectores en color azul representan los eventos de tipo control, y en rojo son los eventos relacionados a respuesta emocional.

## Resultados

### Actividad relacionada a eventos (análisis GLM)

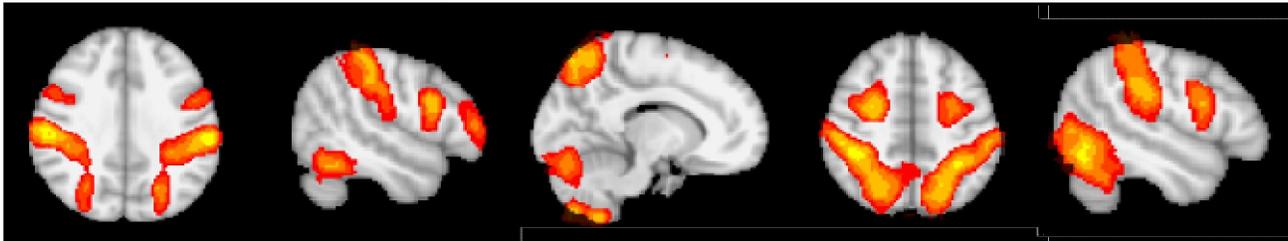
Los resultados de FEAT, que fueron las activaciones promedio con respecto a nuestras anotaciones, se observaron con el programa FSLview que proporciona una vista de las activaciones proyectada en un mapa estructural para una mejor identificación. La opción de atlas nos proporciona las coordenadas de cada estructura en el mapa estadístico. Se identificaron áreas en base a los atlas “Harvard-Oxford Cortical structural atlas”, y “Talairach Daemon Labels”.

### “Herramientas”



**Figura 9.** Actividad hemodinámica durante la percepción de herramientas en el video, donde se observan dos clusters significativos.

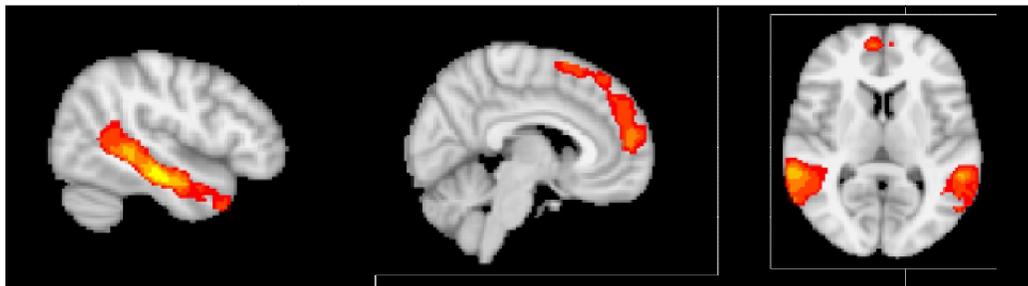
## “Manos”



Región	Lateralidad	X	Y	Z	P	Valor Z
Giro supramarginal	I	-58	-26	32	1.76e-42	5.23
Giro precentral	D	52	10	22	3.41e-10	4.74
Cerebelo (VIIIb)	D	14	-56	-56	7.36e-5	4.63
Giro frontal medial	I	-28	-2	48	1.13e-4	6
Giro precentral	I	-50	8	20	1.15e-3	6.48

**Figura 10.** Actividad hemodinámica durante la percepción de manos en el video, donde se observan dos cinco clusters significativos. Hablando de redes neuronales, se observa la presencia de la llamada “red dorsal de la atención” (Fox et al, 2006) que incluye el surco intraparietal, la unión del surco precentral y surco frontal superior (campo de movimiento ocular) en cada hemisferio.

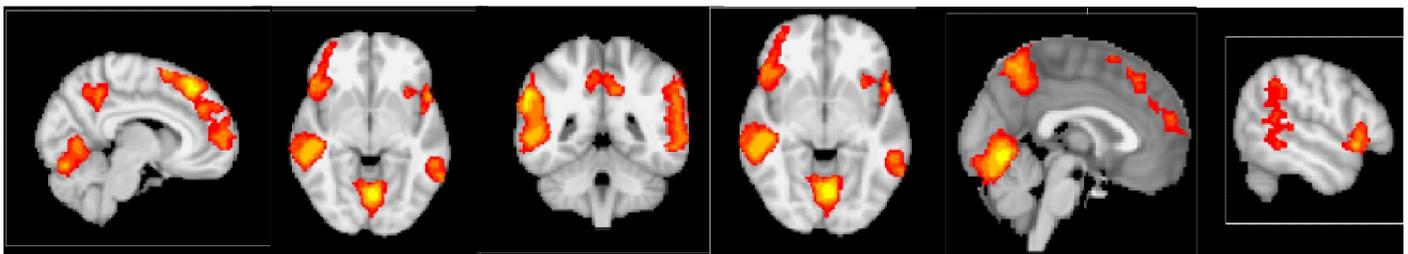
## “Rostros”



Región	Lateralidad	X	Y	Z	P	Valor Z
Giro temporal medial	D	48	-22	-14	5.96e-8	4.16
Corteza prefrontal dorsolateral	D	6	56	12	2.88e-4	3.88
Giro temporal superior	I	-56	-48	8	9.48e-4	5.07

**Figura 11.** Actividad hemodinámica durante la percepción rostros en el video, donde se observan tres clusters significativos.

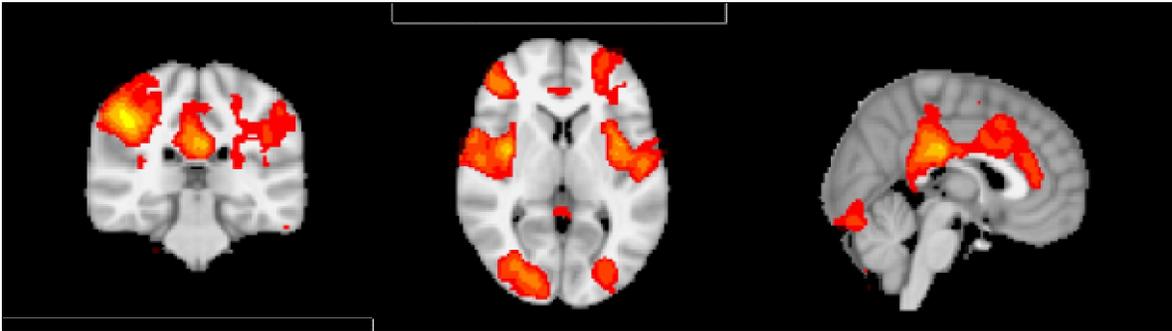
### “Sangre”



Región	Lateralidad	X	Y	Z	P	Valor Z
Giro postcentral	D	60	-14	24	1.05e-33	3.78
Corteza insular	I	-38	2	6	8.99e-17	5.32
Giro cingulado posterior	D	2	-24	28	6.1e-13	4.97
Polo frontal	I	-26	50	8	2.36e-3	6.05

**Figura 12.** Actividad hemodinámica durante la percepción sangre en el video, donde se observan cuatro clusters significativos.

## “Lastimar”



Región	Lateralidad	X	Y	Z	P	Valor Z
Giro frontal superior	D	8	34	50	1.12e-11	3.67
Giro lingual	I	-2	-68	-6	1.76e-8	3.56
Giro supramarginal	D	60	-44	34	2.12e-8	3.58
Giro temporal medial	I	-62	-42	0	4.4e-5	4.14
Precuna		0	-56	54	1.51e-3	4.25
Polo temporal	I	-52	14	-8	1.75e-2	4.25

**Figura 13.** Actividad hemodinámica durante la percepción de lastimar al animal en el video, donde se observan cinco clusters significativos.

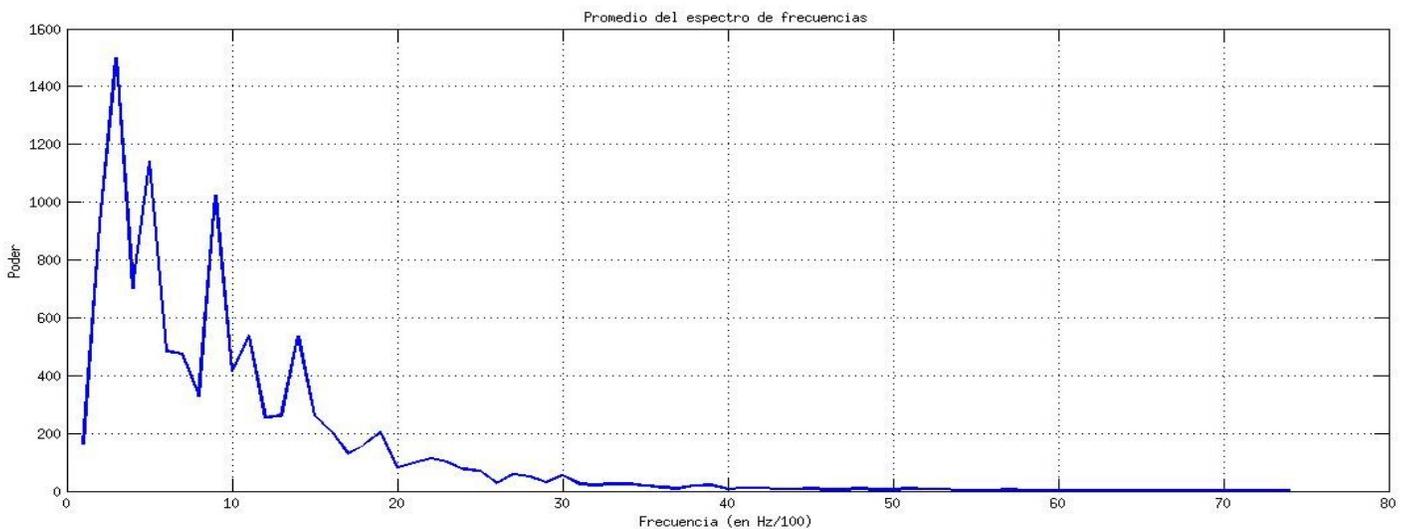
### *Redes neurales (análisis ICA)*

Se observaron un total de 31 componentes estimados por ICA (31 mapas espaciales, con su respectivo curso de tiempo) en orden de mayor explicación de la varianza del total de datos, los primeros con un coeficiente de determinación alrededor de 6%, esta cifra, es el porcentaje de varianza explicado por el componente. De ahí va decayendo gradualmente hasta el último componente con 1.13%. Se excluyeron 5 componentes (17, 23, 24, 28 y 29) en base a varios factores, las áreas de activación del componente 17, se presentaba alrededor del cerebro, en el 23, pertenecían a ventrículos y tallo

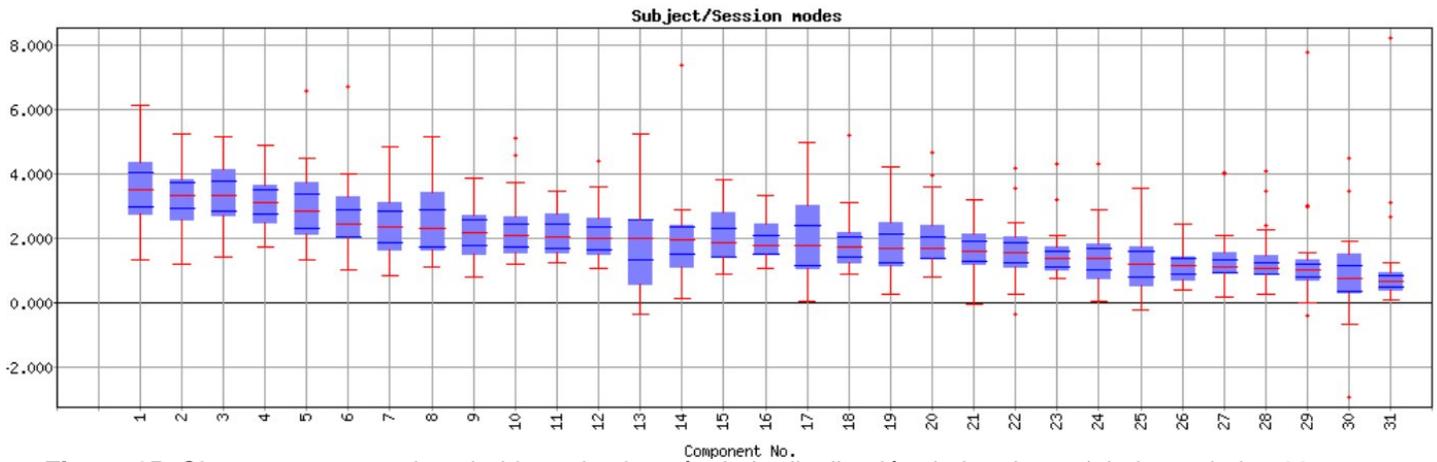
cerebral, las del 24 a ventrículos igualmente y las del 28 y 29 a tallo. Además que el espectro de frecuencias de cada uno poseía características de un componente artefacto (Tohca et al, 2008).

El espectro de poder promedio del curso temporal de todos los componentes (figura 14), donde la frecuencia predominante pertenece a .05 Htz, lo que indica fiabilidad de los componentes (Tohca et al, 2008).

Para conocer, en el análisis por grupo de los componentes, que tan bien representan la actividad conjunta de todos los sujetos, se realizaron pruebas de ajuste computadas en el programa FSL, MELODIC (figura 15), cuyos resultados muestran las amplitudes de respuesta relativa en todo el dominio de la parte del análisis sesión / sujeto, explicada anteriormente. Los componentes han sido ordenados en orden de la respuesta media por componente decreciente, sin contar los componentes artefactos (17, 23, 24, 28 y 29) todo ajuste fue significativo, de acuerdo a la prueba F con una  $p < 0.00009$  para todos, excepto el 30  $p < 0.00278$  y 31  $p < 0.00268$ , la prueba de significancia fue no corregida, ya que al no ser comparaciones múltiples los falsos positivos no se presentan. Con esto, conocemos la fiabilidad de cada componente en cuanto a la representación que tiene de la actividad conjunta.

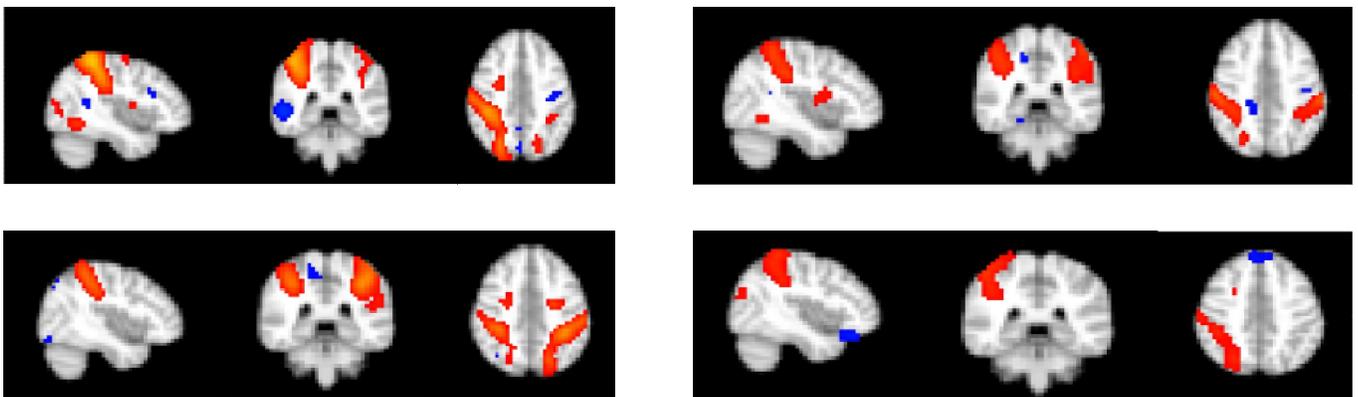


**Figura 14.** Promedio del poder espectral de la señal BOLD en función del tiempo de los 26 componentes.



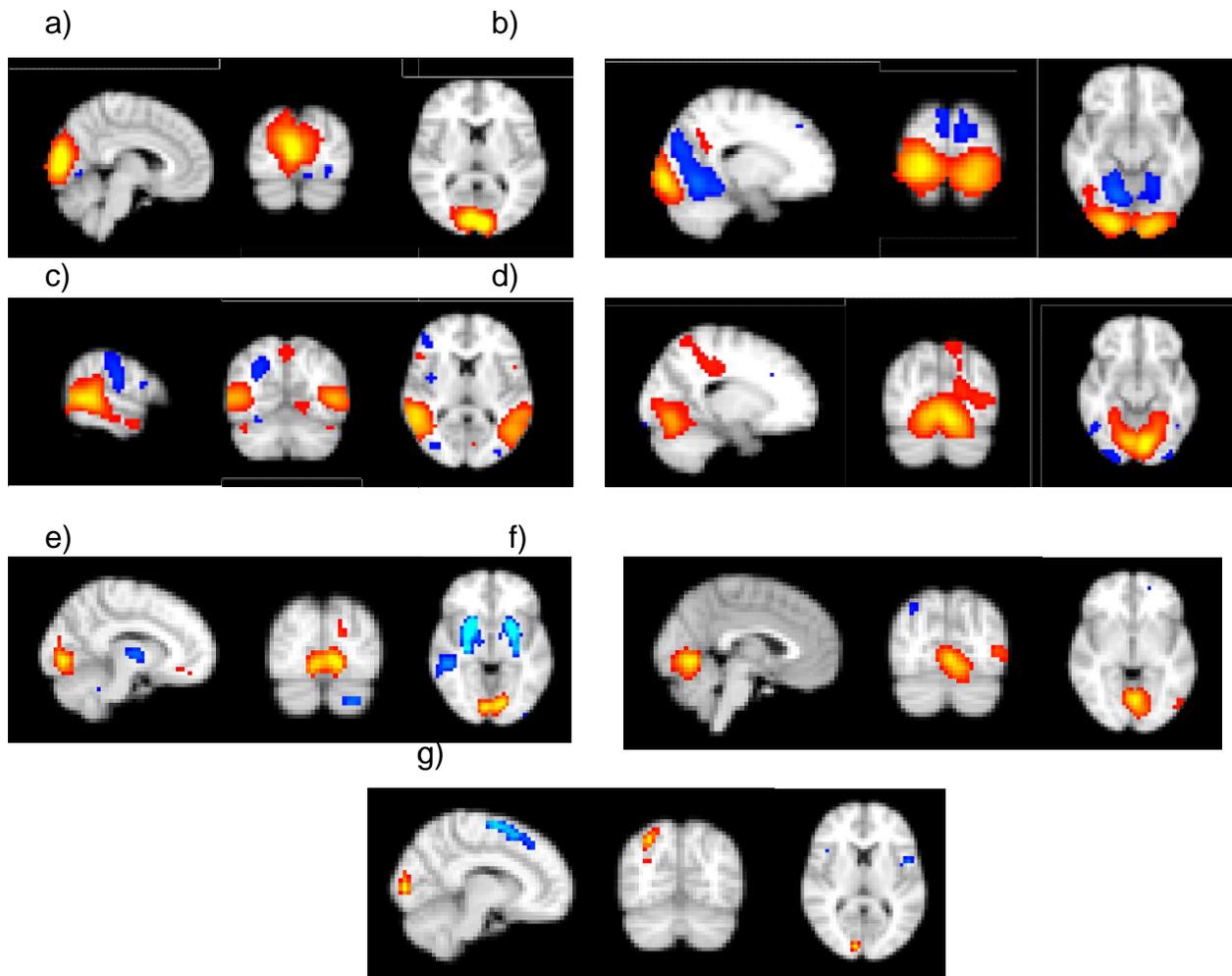
**Figura 15.** Observamos en cada caja-bigote la simetría de la distribución de los datos del ajuste de los 23 sujetos a cada componente (se muestran los 31 en el eje horizontal), ajustados por un modelo lineal general, que muestra el parámetro beta en el eje vertical

A continuación se muestran los mapas espaciales de los 26 componentes obtenidos, agrupados por tipo de activación, con su correspondiente número de componente.

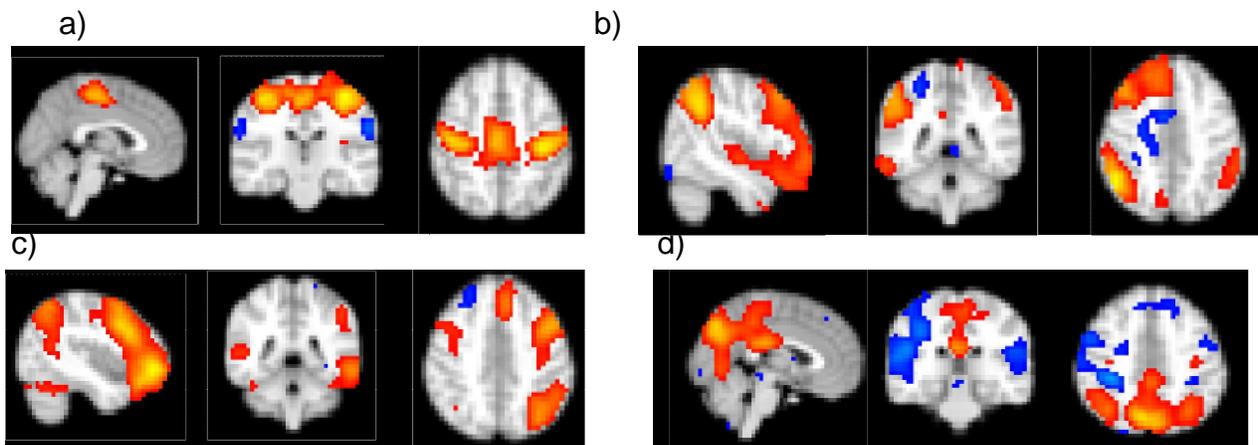


**Figura 16.** Mapas espaciales (# 1, 2, 3 y 5) de los componentes que forman parte de una misma red descrita por Corbetta (Corbetta 2002) la “red dorsal de la atención” incluye la corteza parietal dorsal, surco intraparietal y lobulo parietal superior , corteza frontal dorsal a través del surco precentral cerca del campo frontal del ojo.

Los componentes 1, 2, 3 y 5 de la figura 9, corresponden a un modelo neuroanatómico de la atención la “red dorsal de atención” (Corbetta 2002), red implicada en procesos de atención sostenida a estímulos externos, también se ha observado su preactivación por la expectativa de ver un objeto en cierta posición o con características particulares Corbetta et al., 2000; Hopfinger et al., 2000; Kastner et al., 1999; Shulman et al., 1997).

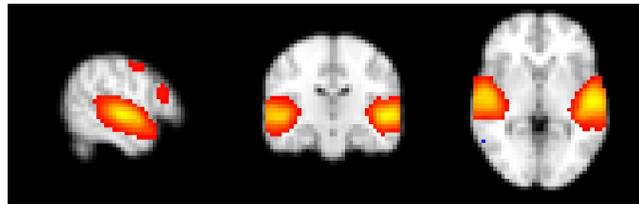


**Figura 17.** Redes pertenecientes al sistema visual. a) #9 Área V1 b) #19 Área V2 c) #4 Área V5, relacionada con la percepción de movimiento d) #16 Corteza visual primaria e) #21 Área de asociación visual (Brodmann 18) f) #18 Giro lingual, g) #15 Polo occipital, corteza occipital lateral.



**Figura 18.** Redes descritas consistentemente en numerosos estudios de conectividad (Beckmann et al,

2005). a) #14 Sistema sensorio-motor, giros pre y post-central b) y c) #22 #30 Redes fronto-parietal derecha e izquierda respectivamente, relacionadas con procesos cognitivos atencionales y memoria de trabajo d) #6 Red de defecto (default-mode), desactivada durante las demandas de tareas cognitivas e involucrada en memoria episódica y representaciones mentales de autoreferencia.



**Figura 19.** Componente #13, red auditiva (corteza auditiva primaria)

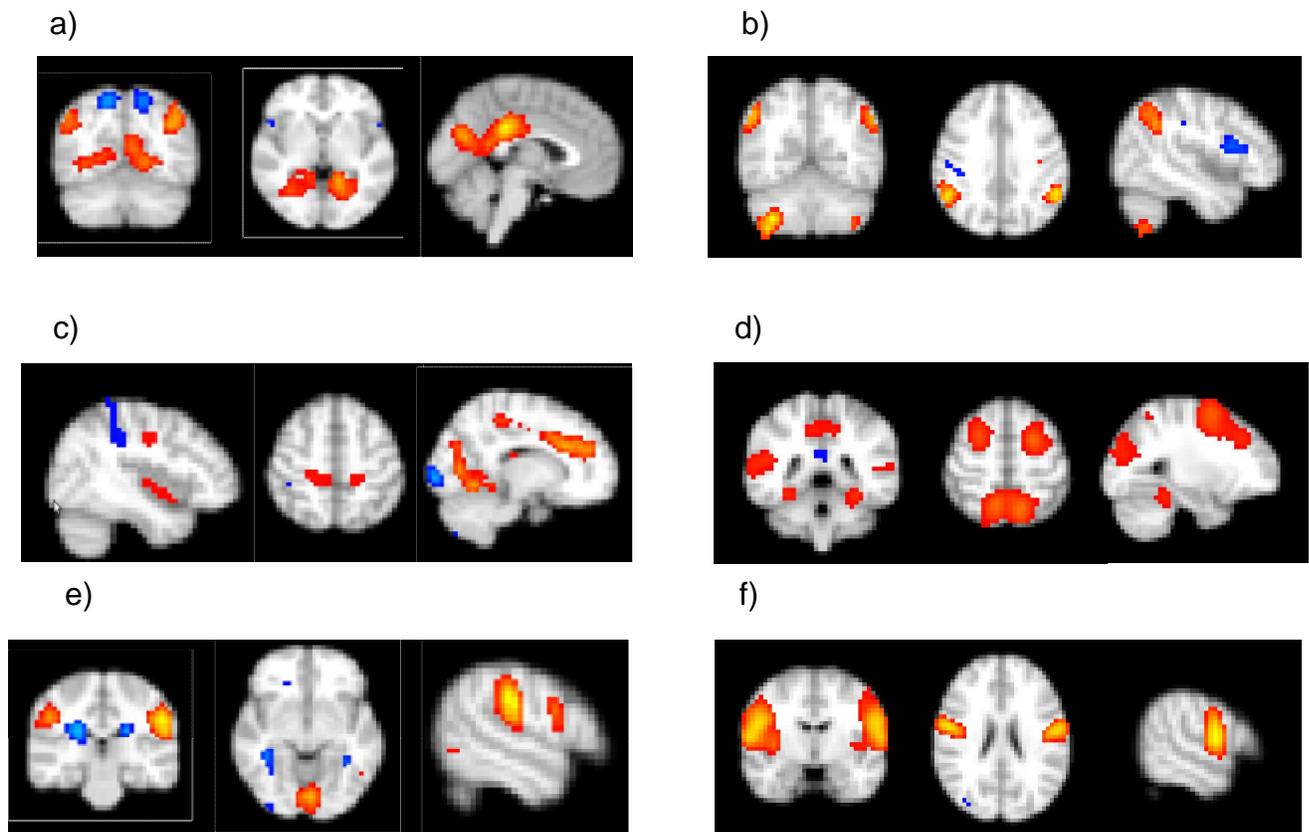
En la figura 20, se muestran los componentes con número 7, 8, 10, 12, 20 y 27, los cuales contienen estructuras relacionadas con el proceso de emociones, siendo algunas, parte del sistema límbico, tales como la corteza anterior y posterior del cíngulo. Con el papel que más se ha asociado al giro lingual es en la identificación y reconocimiento de palabras escritas (Mechelli et al, 2000; Howard et al, 1992), sin embargo también se la ha asociado a las emociones, debido a que se encuentra potencialmente ligado con la amígdala, demostrado en tareas donde se contrastaban palabras con alta valencia emocional de palabras neutrales (Isemberg et al, 1999), así también, sucede la activación de ambas estructuras al mostrar imágenes de alta valencia emocional, contra neutrales (Kehoe et al, 2012). El giro postcentral, al cual pertenece la corteza sensitiva primaria, se ha incluido en redes emocionales, como la “red del dolor” que aparte de asociarse al dolor físico, se ha asociado con la sensación del dolor atribuido a otra persona, ya sea físico, emocional o psicológico (Lieberman y Eisenberger, 2009) y algo similar con el giro supramarginal el cual está presente, cuando atribuimos estados emocionales a otras personas (Sommer et al, 2010), y se ha demostrado también su alteración en personas alexitímicas (Kubota et al, 2011).

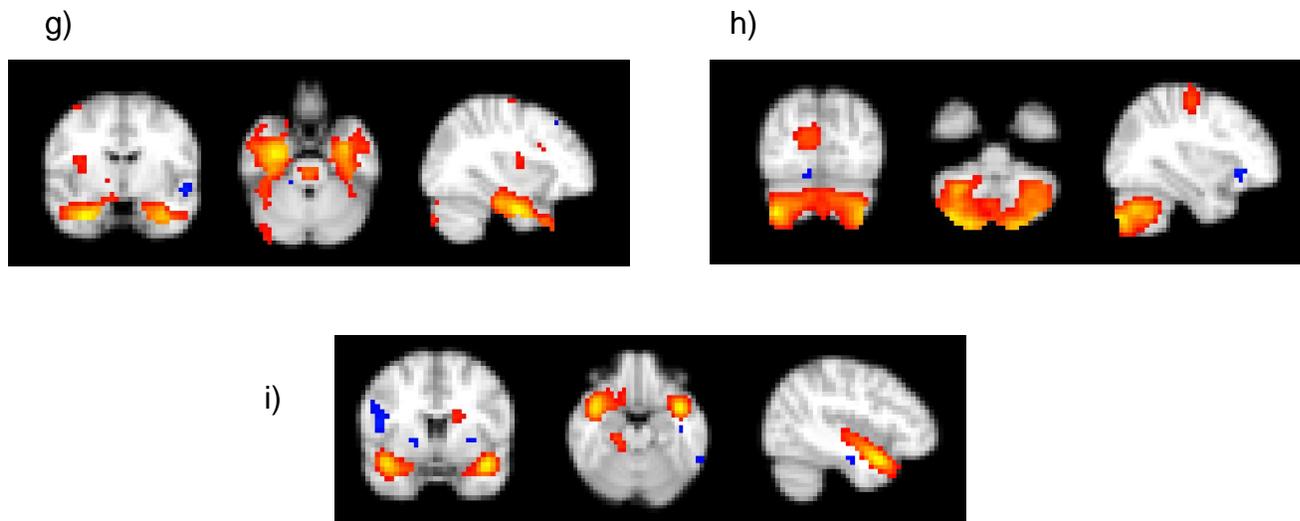
Un meta-análisis de numerosos estudios de emoción con neuroimagen, muestran activaciones significativas en áreas del cerebelo, especialmente en hemisferios laterales (Kober et al. 2008). Se ha demostrado que el cerebelo está conectado con específicas regiones “límbicas”, incluyendo al hipotálamo (Haines and Dietrichs, 1984), corteza or-

bitofrontal, corteza prefrontal dorsomedial, porciones del giro frontal inferior (Middleton and Strick, 2001), lo que sugiere su participación en procesos emocionales.

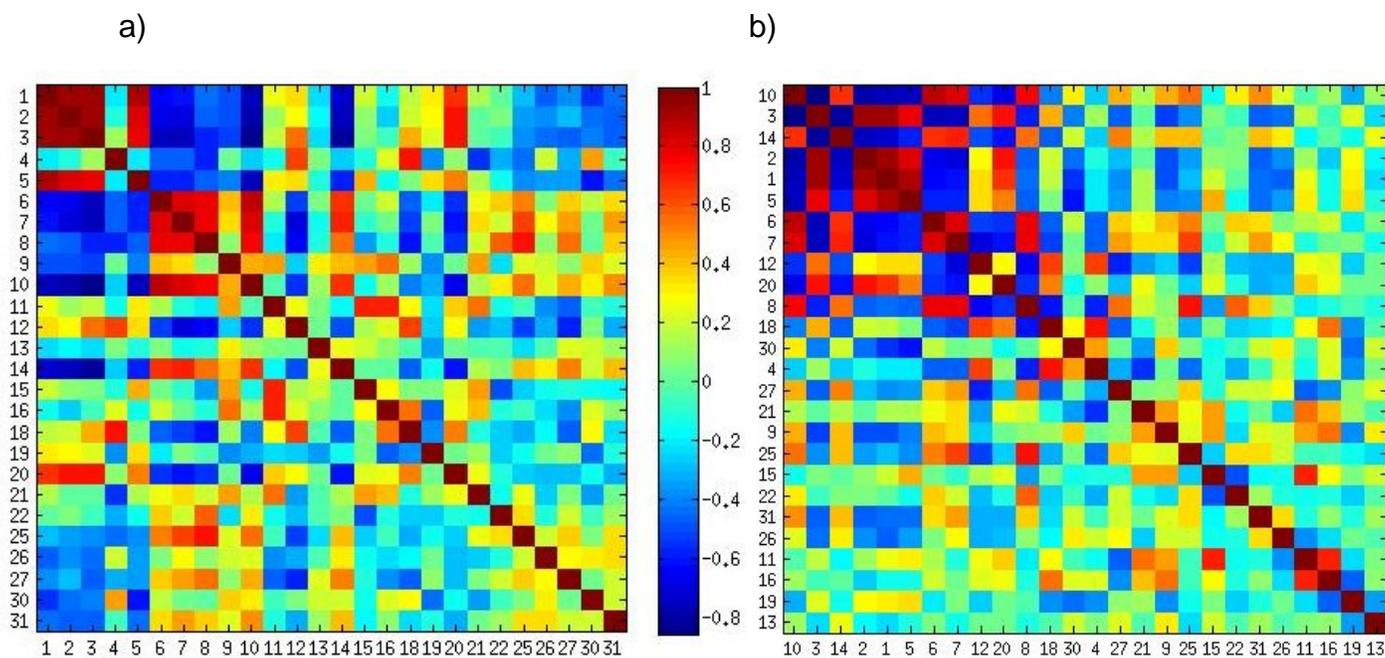
En base a lo descrito podríamos clasificar este grupo de componentes como “emocionales”, debido a las áreas que contienen, ampliamente descritas (Figura 10).

Cada mapa espacial de las redes mostradas posee su curso temporal asociado, la señal BOLD a lo largo del tiempo. Se correlacionó esta señal de todas las redes entre sí (figura 12) con el objetivo de observar los componentes que tuvieran coherencia en el tiempo con algunos otros, para tener conocimiento sobre la dinámica entre redes. En la matriz de la figura 12-B se muestran los mismo datos que en A, pero ordenados para tener una mejor visualización de los datos. Para el orden, se basó en el coeficiente de correlación estimado para cada par de componentes, representado por una escala de colores y mostrados en una matriz, así lo de mayor correlación, positiva tanto negativa se encuentran en los primeros lugares del eje Y.



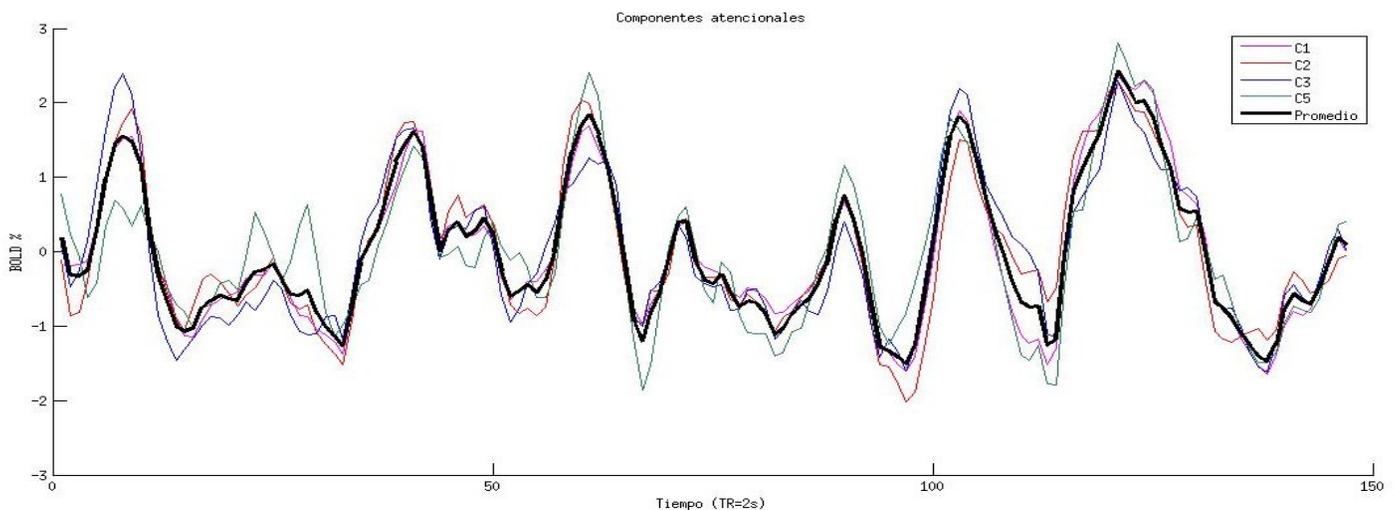


**Figura 20.** .a) #7 Cíngulo posterior, giro lingual, precuña. b) #8 Lóbulo anterior derecho del cerebelo, área VIII-B, giro angular bilateral. c) #10 Cíngulo anterior, giro lingual, giro postcentral, ínsula posterior. d) #12 Giro frontal medial, precuña, giro temporal medial, giro fusiforme. e) #20 Giro lingual, giro supramarginal, giro postcentral. f) #27 Giro postcentral. g) #26 Giro parahipocampal, corteza fusiforme temporal, h) #25 Cerebelo cruz I y cruz II i) Polo temporal y coretza insular.



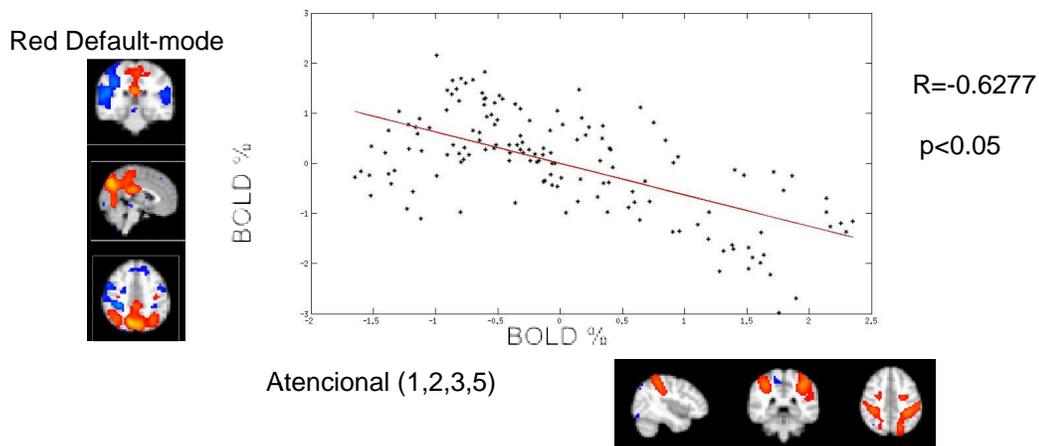
**Figura 21.** A) Matriz de correlación del curso temporal de los 27 componentes, usando el coeficiente de Pearson, se observa el número de componente en los ejes. B) Mismos datos de la matriz A, vistos de forma ordenada, en donde se agrupan los componentes con mayor correlación, tanto positiva, como negativa.

Como se observa en la figura 12, existen componentes que poseen coherencia y por lo tanto alta correlación con algunos otros, los primeros 11 componentes, lo que también se observa en la figura B de manera más presentable. En base a esta matriz se localizaron los componentes con mayor correlación en el tiempo, un grupo de ellos fueron los números 1, 2, 3 y 5, se notó que las áreas con actividad hemodinámica pertenecían a los 4 componentes atencionales mencionados anteriormente, pertenecientes a una misma red (la red dorsal de la atención). Se promedió la señal de estos 4 (figura 22), tomándolos como una misma red, para análisis posteriores.

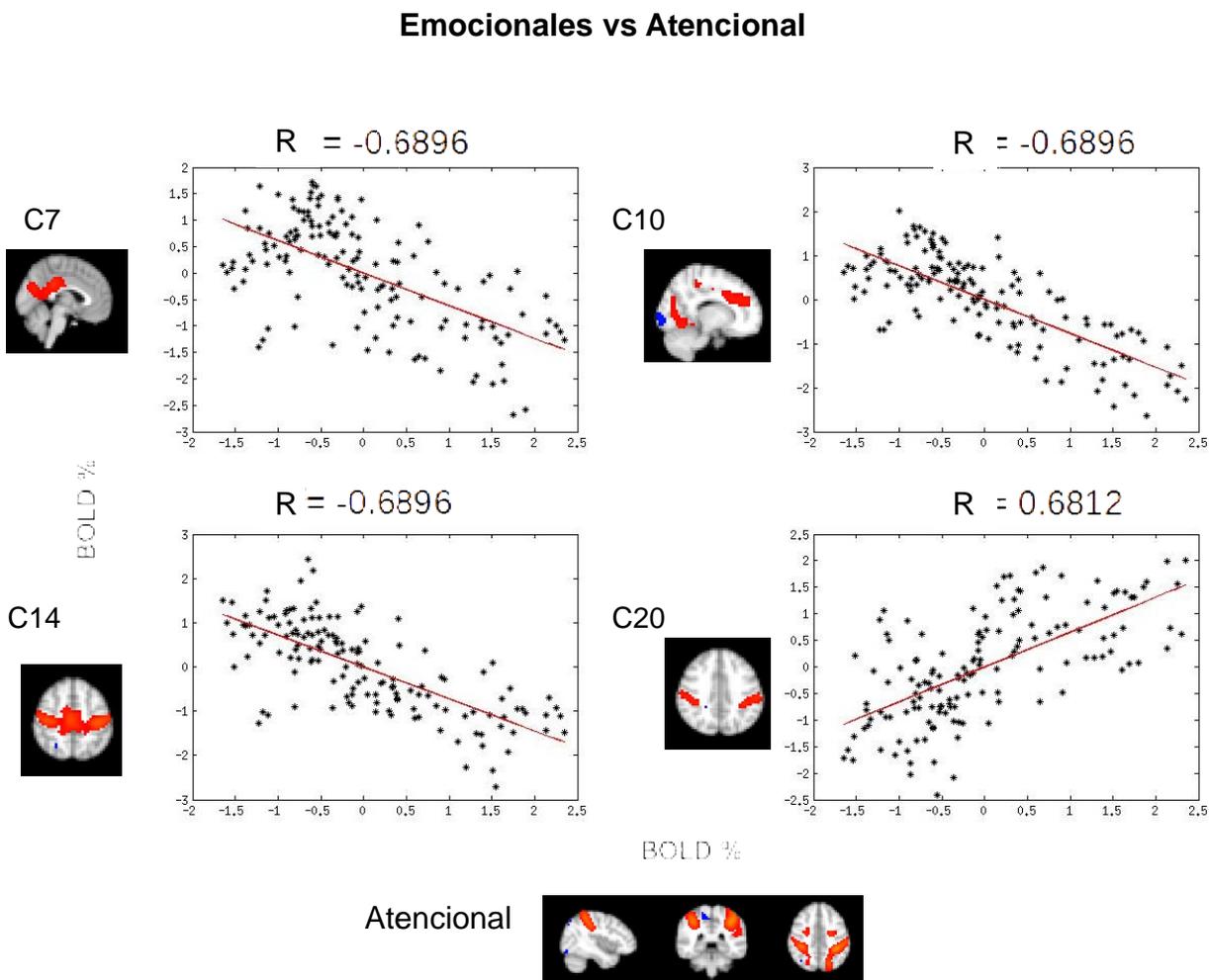


**Figura 22.** Señales de los 4 componentes atencionales descritos anteriormente, en líneas de colores. El promedio de estas se observa en la señal de color negro.

De acuerdo a la matriz de correlación, se tomaron los componentes con mayores correlaciones, se observó a qué componente pertenecía a esa correspondencia, y se realizó un análisis de regresión lineal (figuras 23-25).



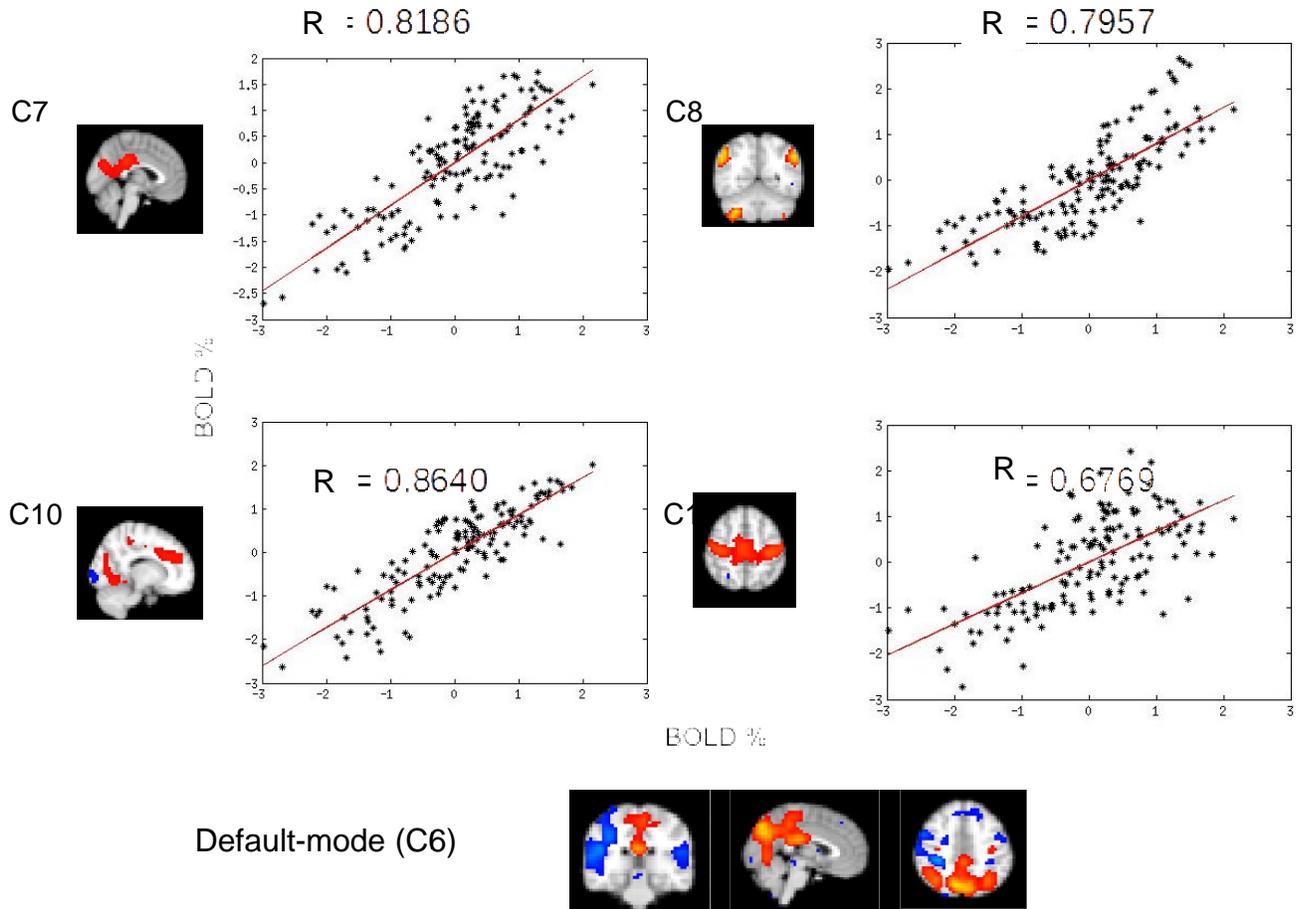
**Figura 23.** Gráfica de regresión lineal que muestra el cambio en la señal BOLD de los 147 volúmenes de una red con respecto a la señal de otra, en este caso la “default-mode” y la atencional, la cual es la señal promediada de los componentes 1, 2, 3 y 5, pertenecientes a la misma red.



**Figura 24.** Red dorsal de la atención vs las distintas redes que denominamos emocionales, con su

número de componente correspondiente. Observamos el comportamiento de la señal BOLD en el tiempo de la red atencional en función de las emocionales, descritas anteriormente, de las cuáles solo correlaciona positivamente con la red del componente #20. Para la cuatro regresiones  $p < 0.05$

### Emocionales vs Default-mode



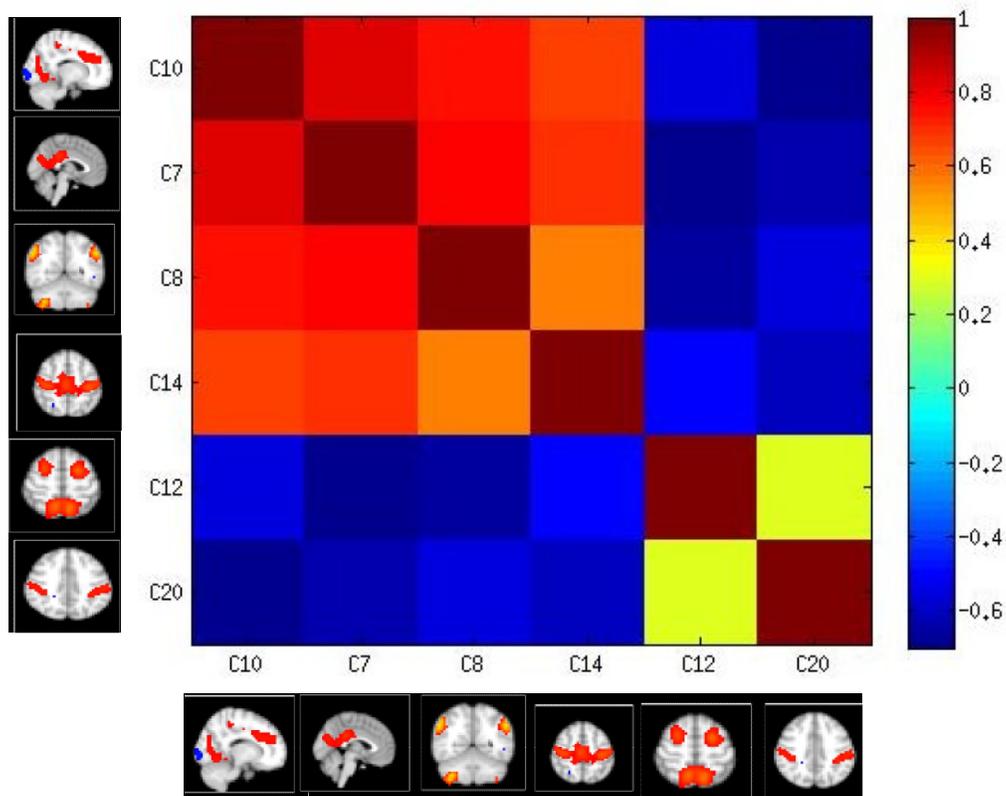
**Figura 25.** Red default-mode vs las distintas redes que denominamos emocionales, con su número de componente correspondiente. Observamos el comportamiento de la señal BOLD en el tiempo de la red default-mode en función de las emocionales, descritas anteriormente. Para las cuatro regresiones  $p < 0.05$

En base a estas regresiones observamos la existencia de estas redes emocionales que tienen actividad BOLD recíproca con redes bien descritas (atencional y default-mode), estas redes cuyo número 7, 8, 10, 12, 14 y 20 se analizaron minuciosamente, en la tabla 2, se observan las estructuras presentes en estas redes, también se aplicó una

matriz de correlación, pero esta vez únicamente para estas redes emocionales y así observar la dinámica entre ellas (figura 26).

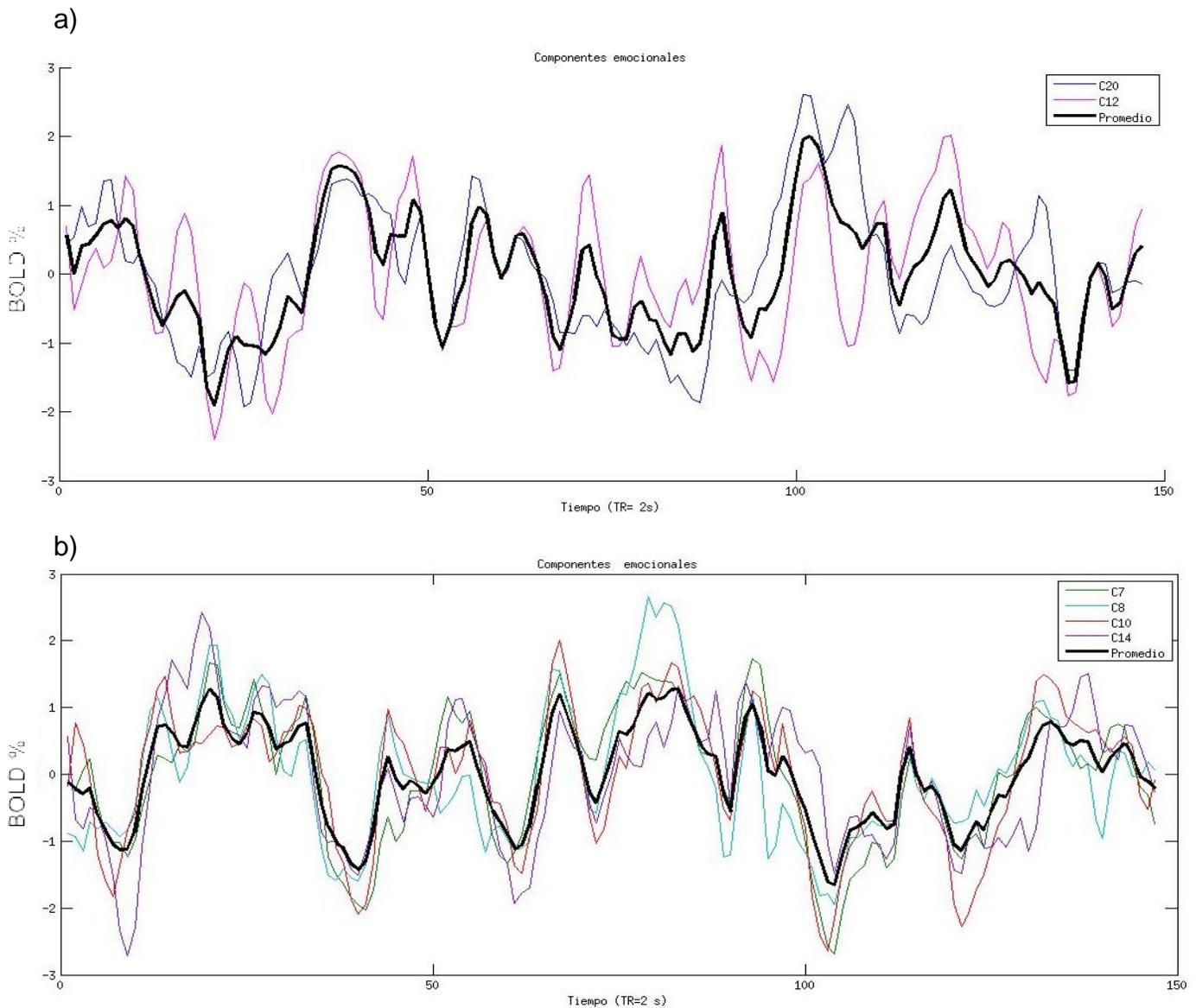
#	CP	GL	PC	CA	GPSC	INS	GFM	GTM	GF	GPrC	PO	GSM	CB	GA
7	•	•	•											
8													•	•
10		•		•	•	•								
12							•	•	•					
14	•				•					•				
20											•	•		

**Tabla 2.** Relación de las estructuras que están contenidas en las distintas redes emocionales. CP- cíngulo posterior, GL- giro lingual, PC- Precuña, CA- cíngulo anterior, GPSC- Giro postcentral, INS –ínsula, GFM- giro frontal medial, GTM- giro temporal medial, GF- giro fusiforme, GPrC- giro precentral, PO- polo occipital, GSM- giro supramarginal, CB- cerebelo, GA- giro angular.

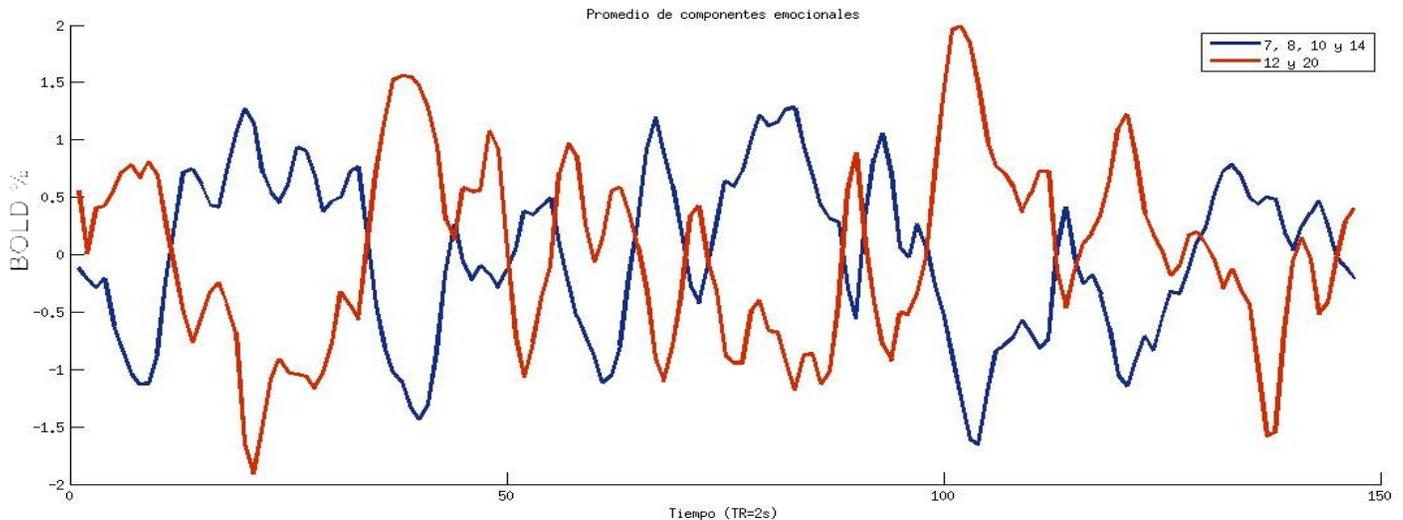


**Figura 26.** Matriz de correlación de la señal BOLD, de las 6 redes, con su número de componente

Conociendo la relación de estas señales, se formaron dos grupos, con el promedio de las señales de cada componente para obtener una única señal, así que tenemos el grupo de los componentes 12 y 20 (figura 27-a) y por otro lado 7, 8, 10 y 14 (figura 27-b). A estas señales se les aplico el análisis de correlación y se obtuvo una  $R^2$  de -0.8452 (figura 28).



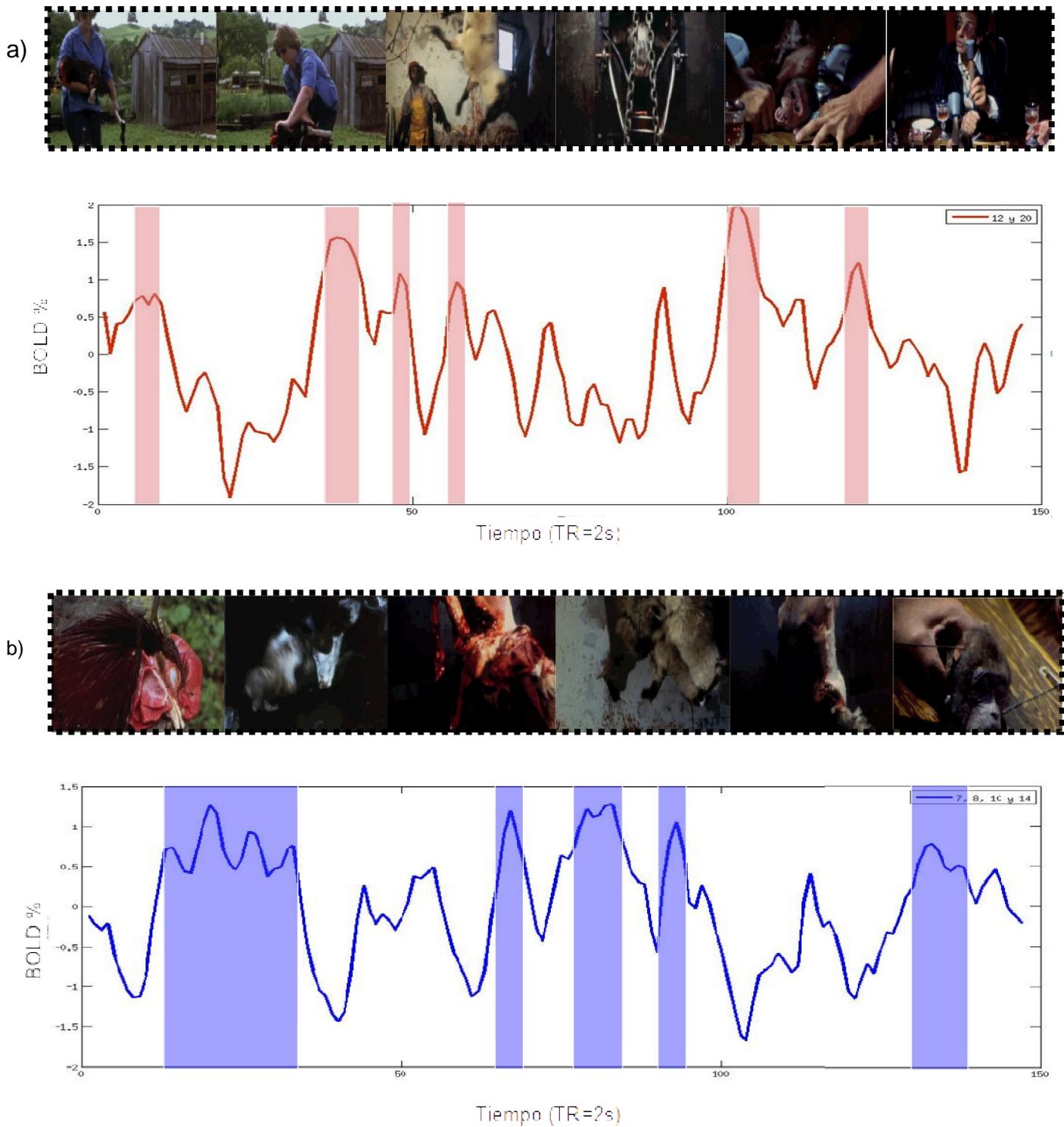
**Figura 27.** Promedio de los grupos obtenidos en base a la correlación de las señales BOLD de cada uno. a) Señal promedio en línea negra de los componentes 7, 8, 10 y 14. b) Componentes 12 y 20.



**Figura 28.** Dos grupos de señales, la línea azul pertenece al promedio de los componentes 7, 10 y 14, la roja al 12 y 20. Los ejes de la gráfica indican la señal BOLD normalizada (Y) a lo largo del tiempo (X).  $R=-0.8452$

Una vez obtenido el curso de tiempo de ambos grupos (figura 28), se indagó la relación de estas señales, principalmente sus picos de activación, con las escenas presentes en el video (figura 29) y se observó que pertenecían a dos tipos de escenas que guardaban relación entre sí, pero diferentes una de otra. Una de ellas, la señal de los componentes 12 y 20 referían a eventos relacionados con los momentos antes de provocarle algún daño al animal, más como las acciones de preparación para el objetivo final, que es quitarle la vida, esta actividad comienza a decrecer al momento de la acción de asesinato, como fuese, por degollamiento, a martillazos, corte para desangrar, etc.

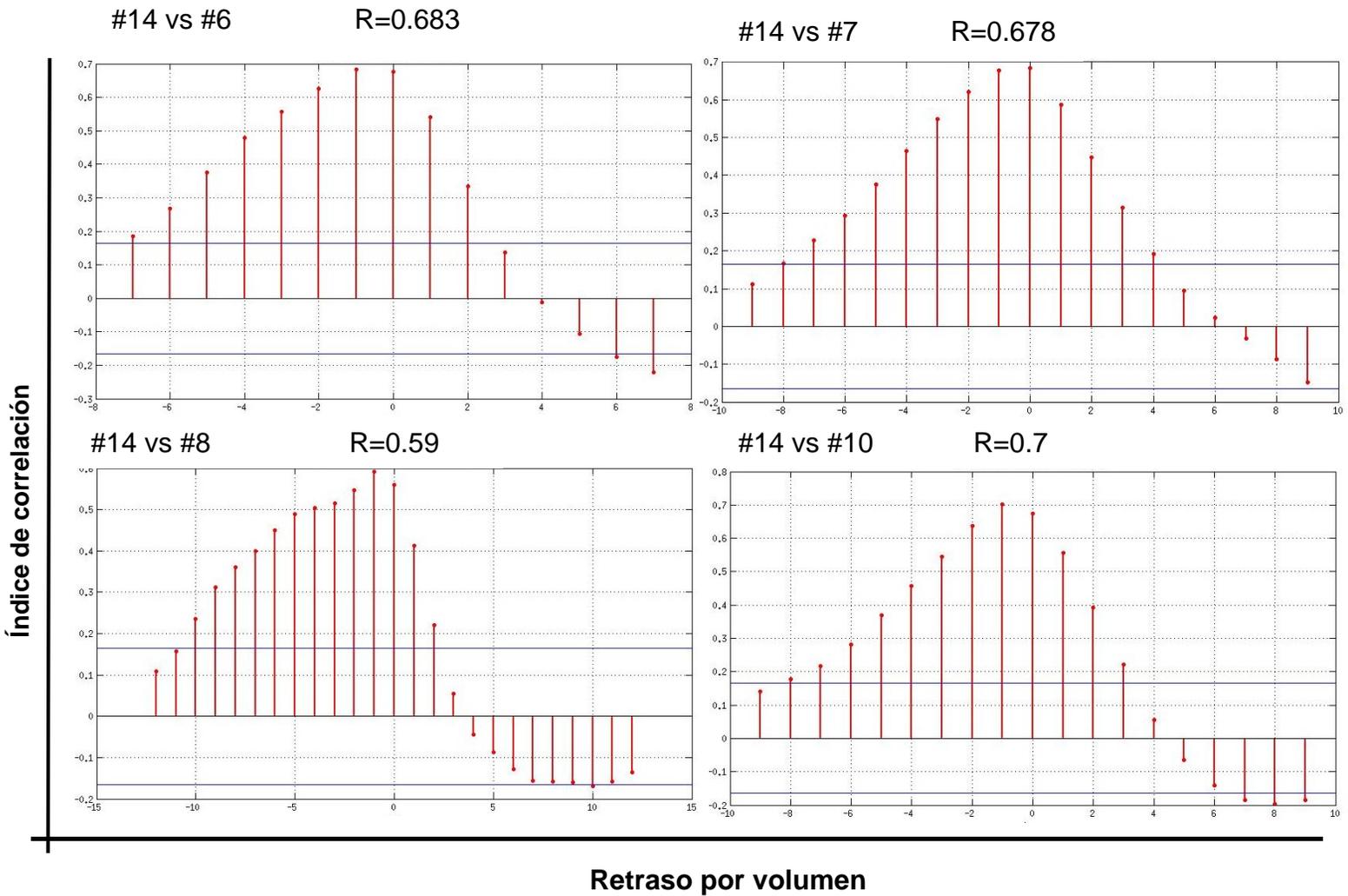
Por otro lado la señal que comprende a los componentes 7, 8, 10 y 14, comienza a incrementar en el momento justo de la acción de dar muerte al animal, y sus picos de actividad equivalen a escenas post-mortem, ej. el gallo sin cabeza volando, el cuerpo sin vida de una vaca o la cabeza de mono muerto, etc.



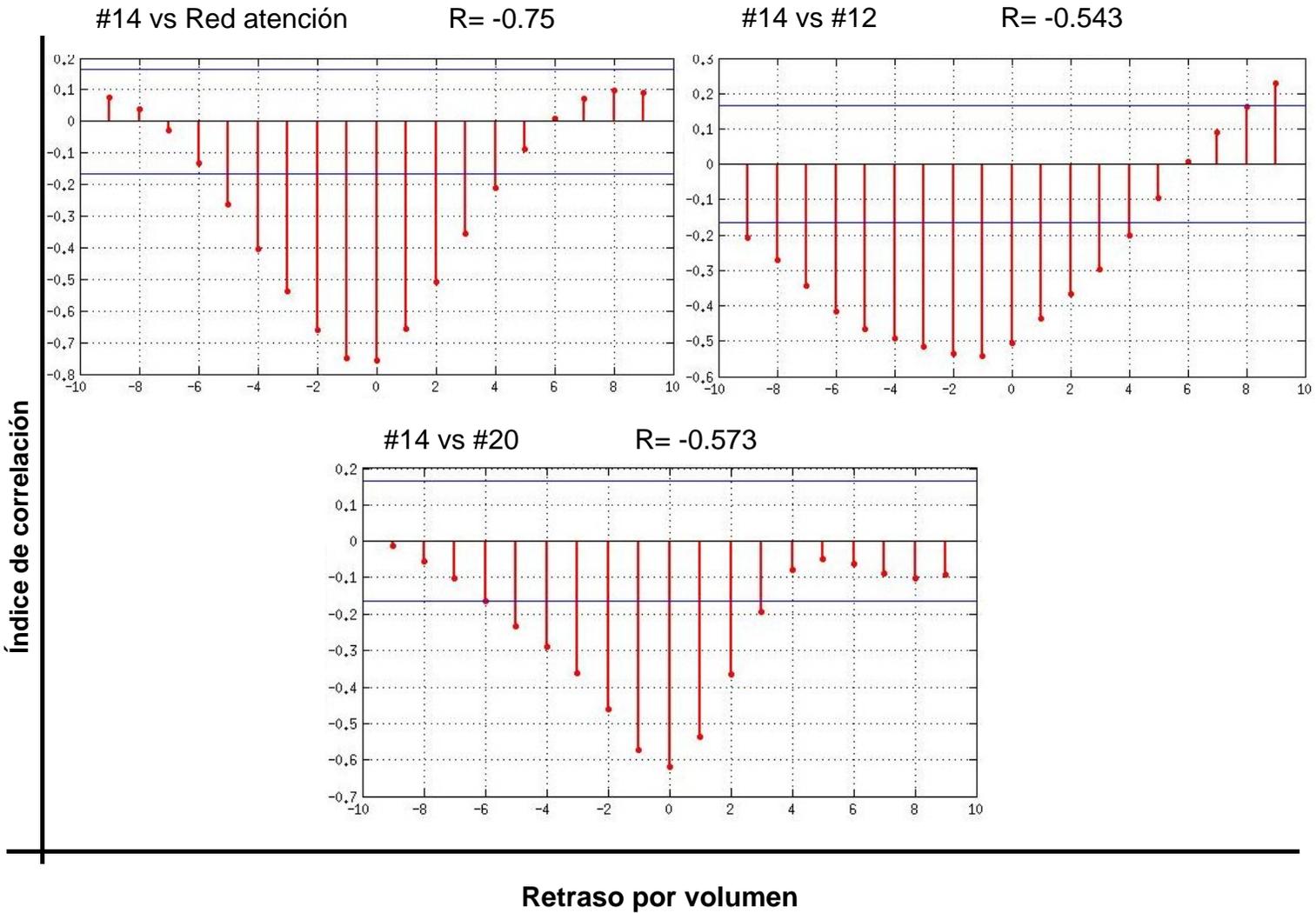
**Figura 29.** Tipos de escenas correspondientes a los picos de actividad BOLD. a) Escenas sucedidas en los bloques color rosa de la señal roja, que comprende los componentes 12, 20 y la red dorsal de la atención. b) Escenas de los bloques azules de la señal compuesta por el 7, 8, 10, 14 y la red default-mode

Con los datos de la figura 29, tenemos dos señales con diferentes redes cada una, la primera compuesta por los componentes #12, #20 y la red atencional, a la que denominaremos señal A, la segunda con los componentes #7, #8, #10, #14 y la default-mode, que será la señal B. Sabemos con esto, que existe correlación en ciertos grupos de redes, lo que nos indica una coactivación de éstas en el tiempo, sin embargo para hablar en términos de modulación de redes, es necesario analizar las señales, basándonos en sus puntos de cambio en el tiempo, como en el desfase de una sobre otra. Para esto se usó el análisis de correlación cruzada, que nos explica en términos de correlación, el retraso o adelanto de una señal sobre otra, de esta manera nos indica cual es la señal que modula negativa o positivamente a la otra. Realizando éste análisis enfrentando a cada una de las señales observamos la modulación de una red sobre todas las demás, la #14 “red sensorio-motora” que como citamos, ha sido una red bien caracterizada y definida a lo largo de múltiples estudios (Figura 30 y 31), estos resultados, nos indican que la red #14 antecede en actividad a las demás redes, lo que sugiere una modulación, por un lado positiva en un grupo, y negativa en otro.

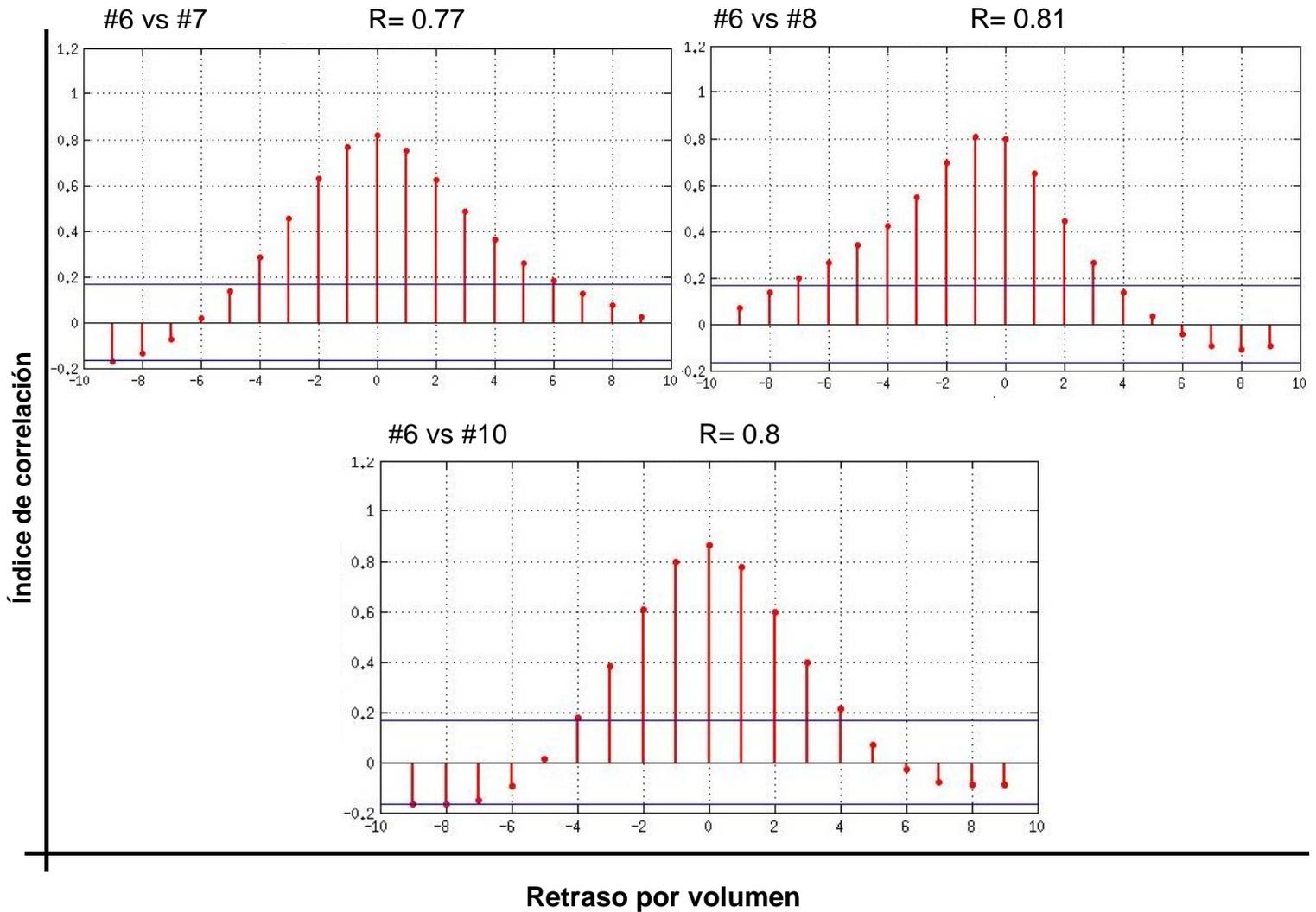
Después de observar el enfoque general de la modulación entre todas las redes, se hicieron también las correlaciones, para conocer la modulación dentro de cada grupo (Figuras 32 y 33). En el grupo de la señal A, y B respectivamente.



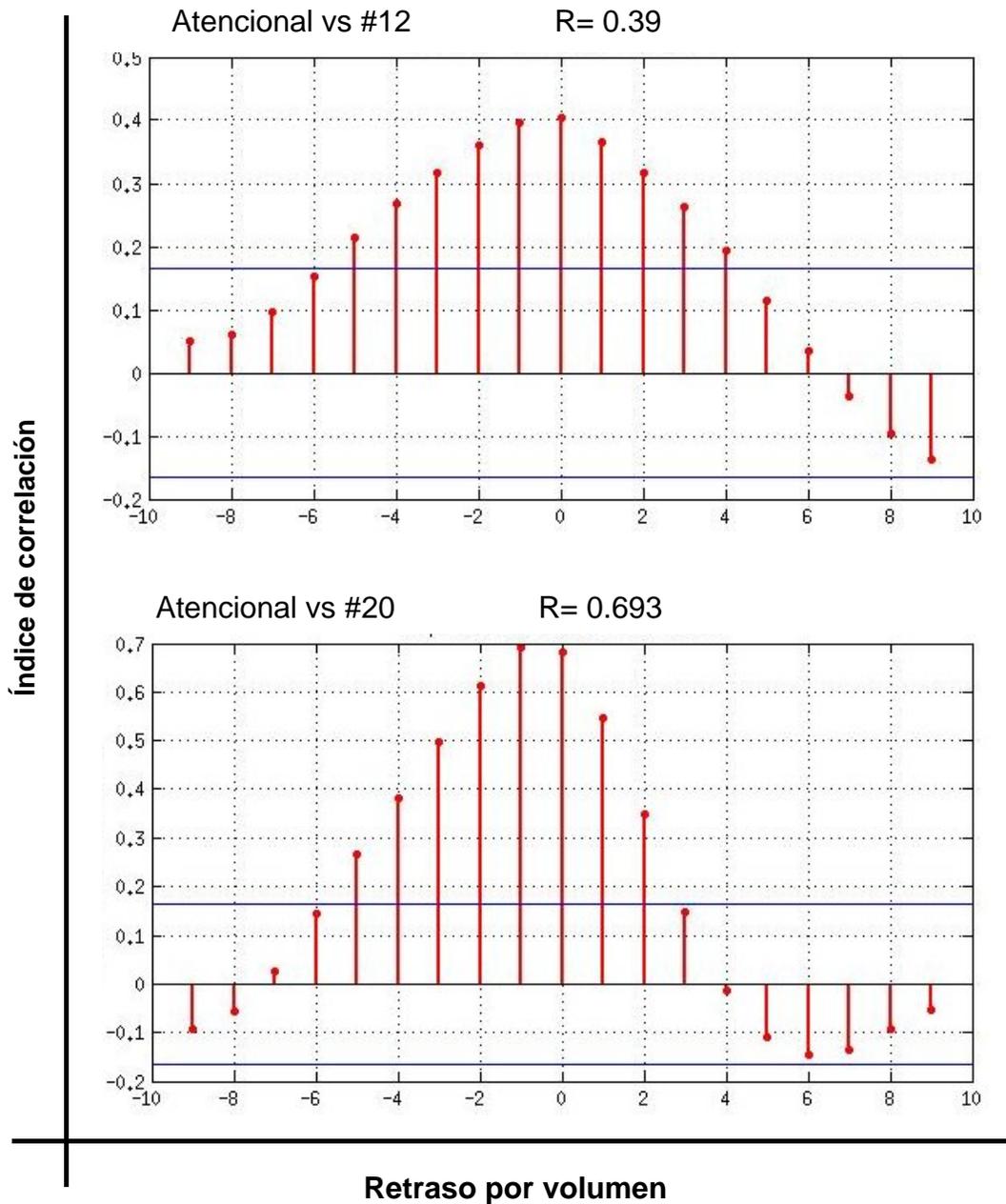
**Figura 30.** Correlación cruzada de la señal del componente #14 contra la red default-mode (#6) y las otras redes definidas como emocionales (#7, #8, #10) de las que pertenecen al segundo grupo de emoción. En cada gráfica observamos que el pico más alto que representa la  $R^2$  en el eje de las Y, corresponde a un retraso de -1 en el eje X, es decir la señal de la red #14 está retrasada de las demás por un volumen, lo que hace que las anteceda. En la gráfica de la red #7, el pico más alto corresponde a un retraso 0, es decir ningún desfase, sin embargo tomamos el segundo pico que igualmente está en -1. Al tener todos una correlación positiva, se indica que la red #14 modula a las demás positivamente. Las líneas azules horizontales indican los límites de confiabilidad en la correlación.



**Figura 31.** Correlación cruzada de la señal del componente #14 contra la red dorsal de la atención, y las otras redes definidas como emocionales (#12, #20) de las que pertenecen al primer grupo de emoción. En cada gráfica tomamos el pico más alto que no esté en cero, el cual representa la  $R^2$  en el eje de las Y, corresponde a un retraso de -1 en el eje X, es decir la señal de la red #14 está retrasada de las demás por un volumen, lo que hace que las anteceda. Al tener todas una correlación negativa, se indica que la red #14 modula a las demás negativamente. Las líneas azules horizontales indican los límites de confiabilidad en la correlación.

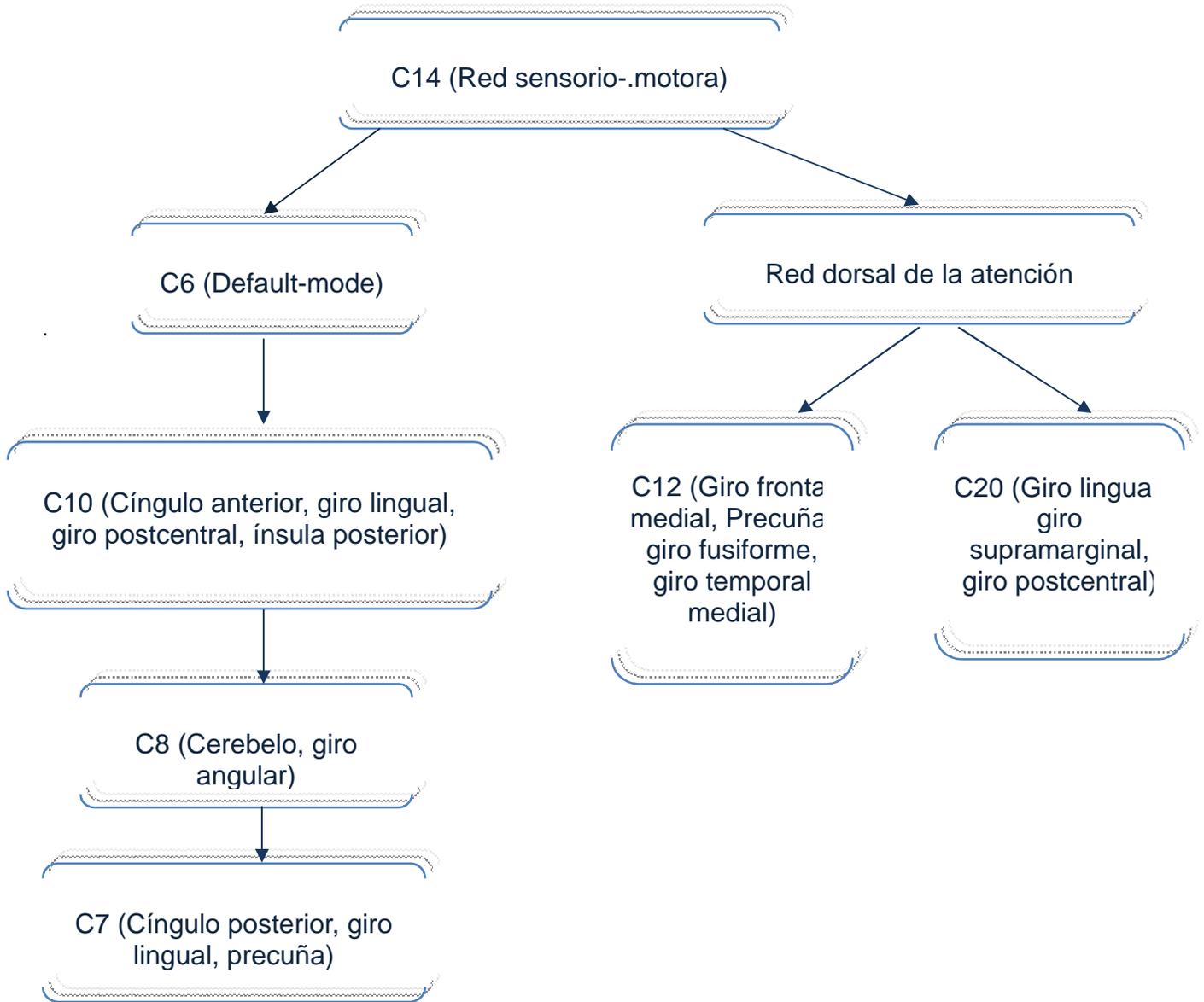


**Figura 32.** Correlación cruzada de la señal del componente #6 (default-mode) contra las señales del segundo grupo emocional (#7, #8, #10). En cada gráfica tomamos el pico más alto que no esté en cero, el cual representa la  $R^2$  en el eje de las Y, corresponde a un retraso de -1 en el eje X, la señal de la red default-mode está retrasada de las demás por un volumen, lo que hace que las anteceda.



**Figura 33.** Correlación cruzada de la señal de la red dorsal de la atención, contra las señales del primer grupo emocional (#12 y #20). En cada gráfica tomamos el pico más alto que no esté en cero, el cual representa la  $R^2$  en el eje de las Y, corresponde a un retraso de -1 en el eje X, la señal de la red dorsal de la atención está retrasada de las demás por un volumen, lo que hace que las anteceda.

## Modulación de redes



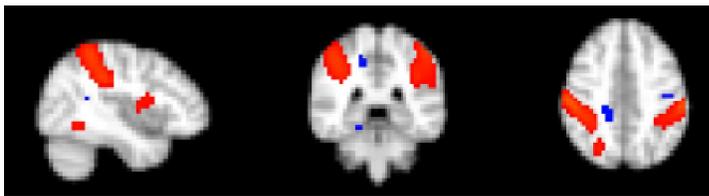
**Tabla 3.** Resumen gráfico del análisis de correlación cruzada (figuras 21-24) Se observa en orden jerárquico las modulaciones de una red sobre otras y así sucesivamente. C- componente.

## Comparación de métodos (análisis ICA y GLM)

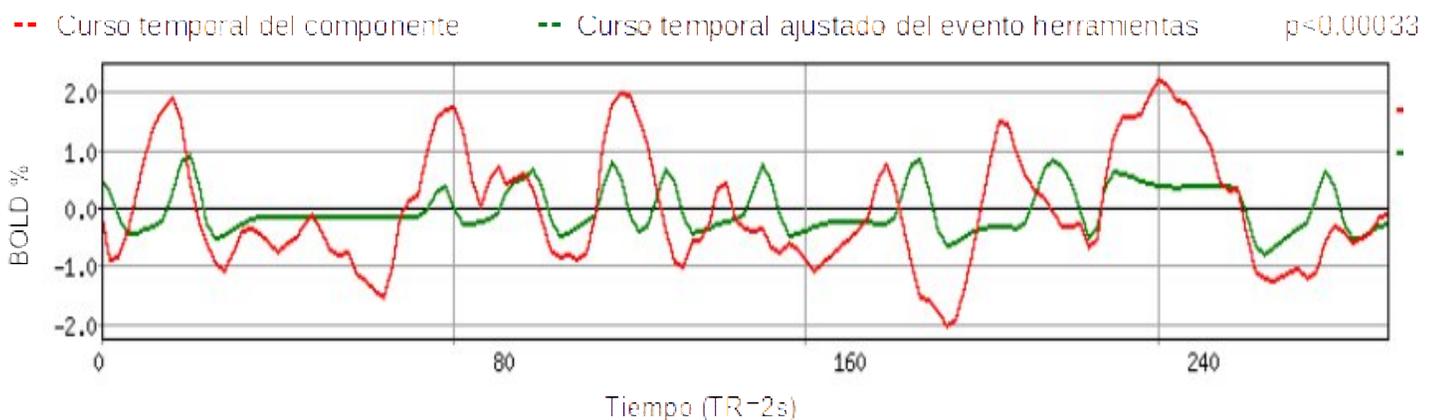
En lo que respecta a los resultados usando “time-series”, una modalidad de la función MELODIC de FSL observamos que en todas las anotaciones nuestros modelos se ajustan al menos a un componente (la mayoría más de 3) con una significancia de  $p < 0.00001$ , de acuerdo a la prueba F:  $gl1=1$ ,  $gl2=22$ .

Las imágenes pertenecen al componente con el que tuvo un mejor ajuste al curso temporal de nuestro tipo de estímulo. La línea verde representa el modelo ajustado (nuestro diseño previo) a la señal BOLD del componente (en rojo).

### Herramientas:



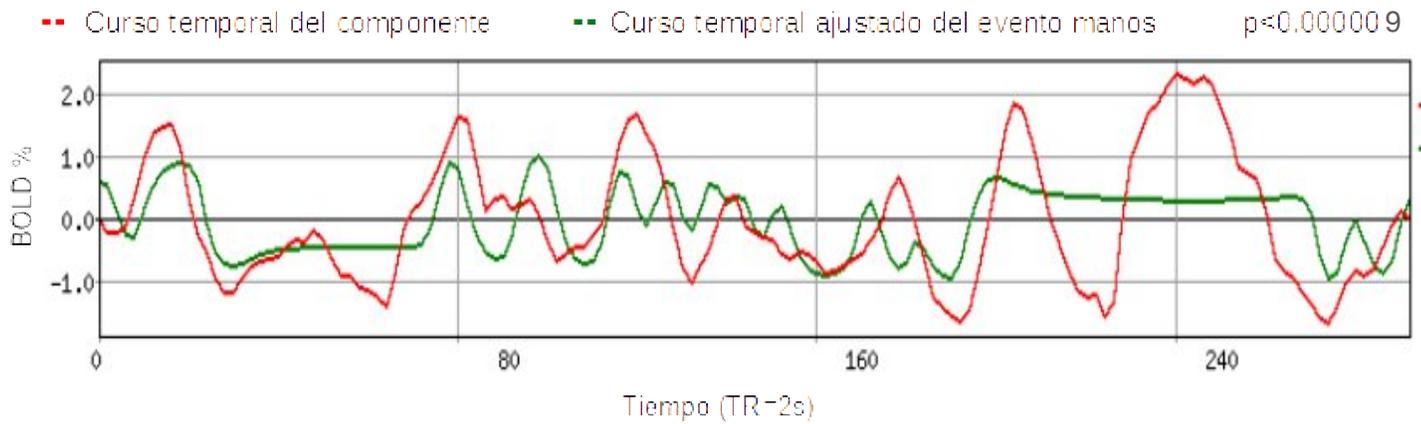
Componente #1 Perteneciente a la red dorsal de la atención.



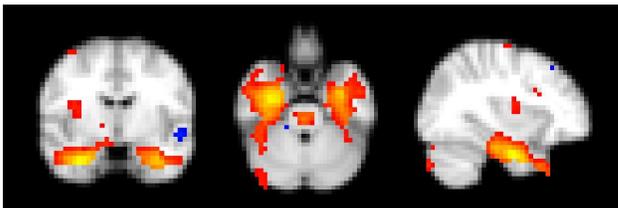
## Manos:



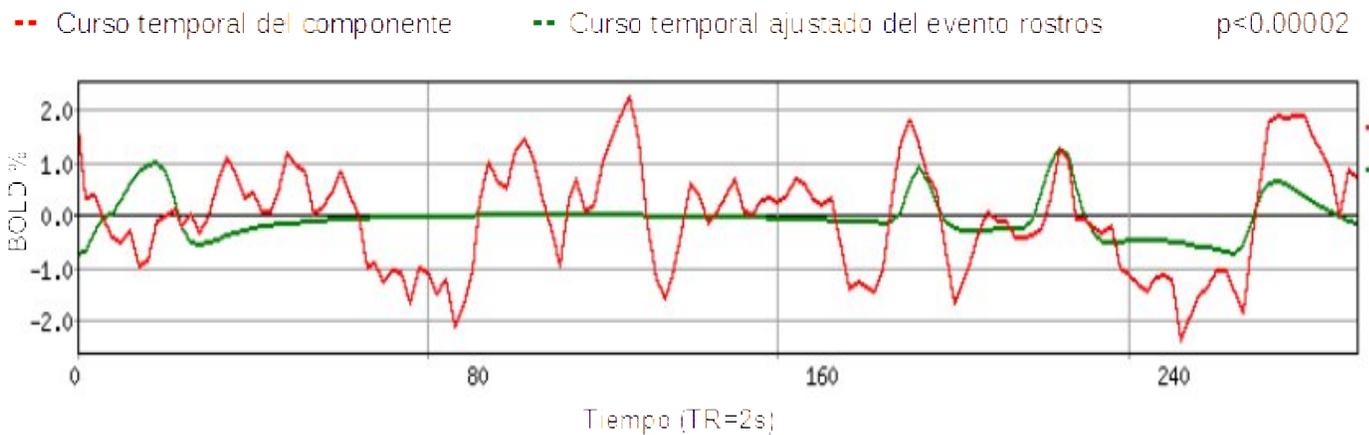
Componente #1 Perteneciente a la red dorsal de la atención.



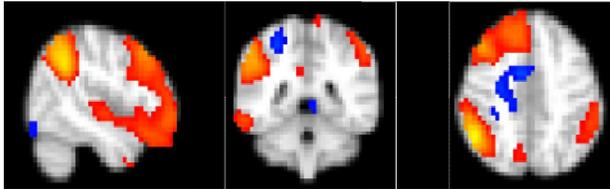
## Rostros:



Componente #26: Giro parahipocampal, corteza fusiforme temporal.

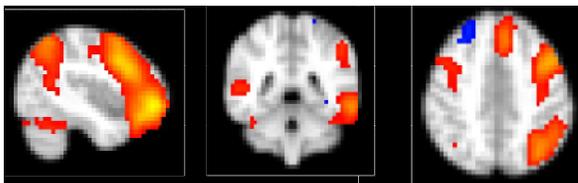
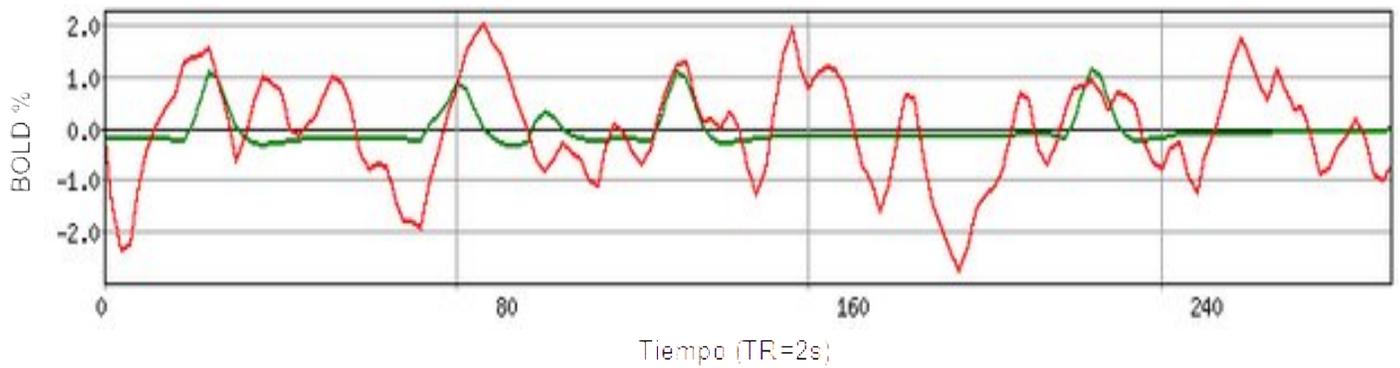


## Lastimar:



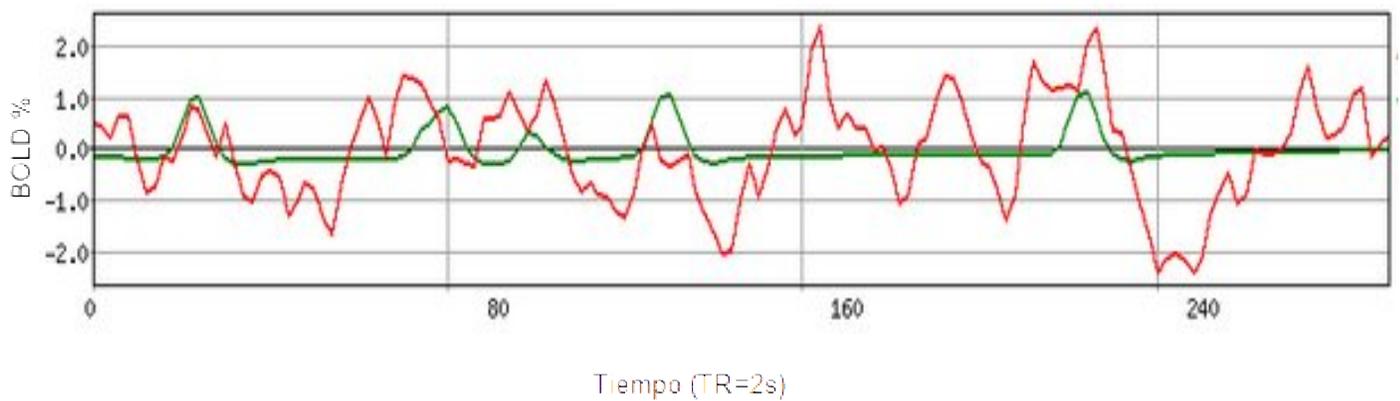
Componente # 22 Red fronto-parietal derecha, relacionada con procesos cognitivos, atencionales y memoria de trabajo

--- Curso temporal del componente    --- Curso temporal ajustado del evento lastimar     $p < 0.00057$

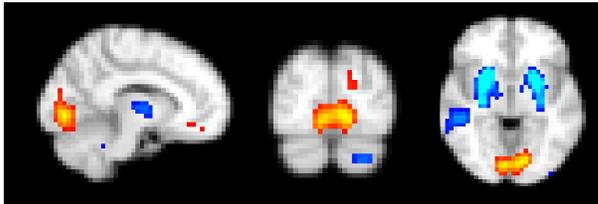


Componente #30 Red fronto-parietal izquierda, relacionada con procesos cognitivos, atencionales y memoria de trabajo

--- Curso temporal del componente    --- Curso temporal ajustado del evento lastimar     $p < 0.00012$

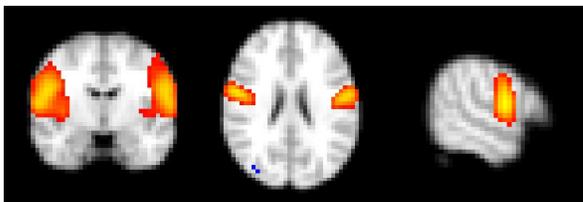
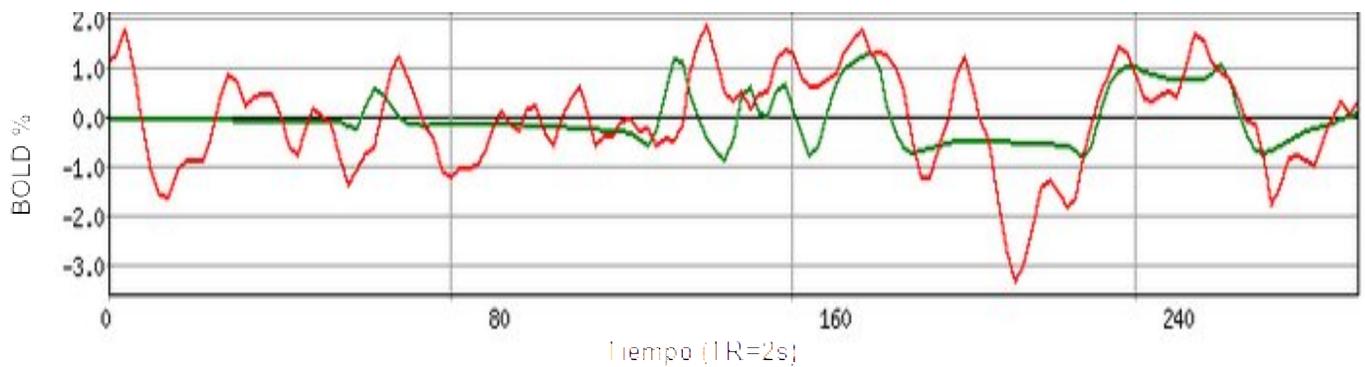


## Sangre:



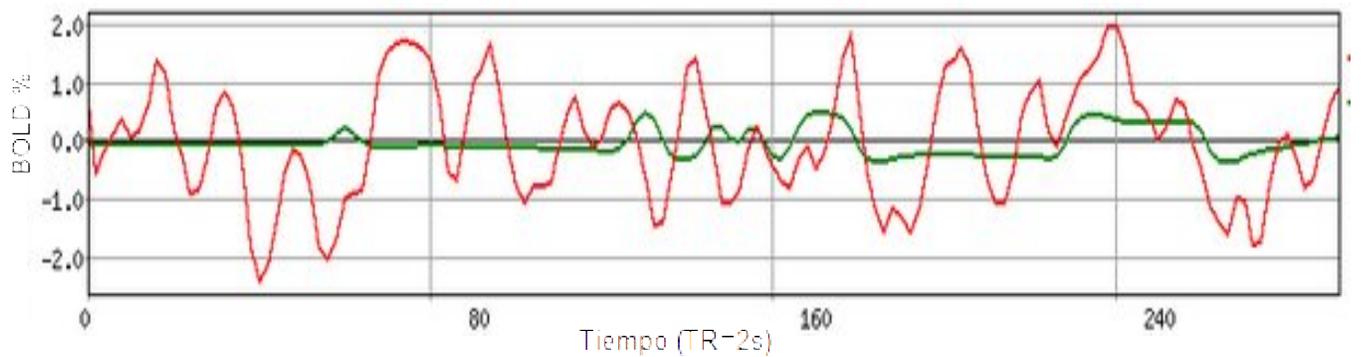
Componente #21 Área de asociación visual (Brodmann 18)

-- Curso temporal del componente      -- Curso temporal ajustado del evento sangre       $p < 0.00000$



Componente #27 Giro postcentral

-- Curso temporal del componente      -- Curso temporal ajustado del evento sangre       $p < 0.02874$



## Discusión

### *Métodos de análisis*

#### *Eventos emocionales*

Comparamos el método de ICA y el método convencional de GLM, con señales relacionadas a eventos emocionales y eventos no emocionales. Ambos métodos de análisis revelaron áreas estimadas muy similares, en lo que eventos emocionales se refiere (tabla 4), sin embargo ICA estimó mayor cantidad de áreas (5 áreas de más), también se observa que ICA estimó 7 áreas que GLM no, y GLM 2 áreas que ICA no. Si nos basamos simplemente en estructuras aisladas estimadas, ambos análisis obtuvieron resultados muy similares, con una diferencia mínima si consideramos que la base de uno y otro, así como el enfoque que tienen, es totalmente diferente. La pregunta principal de investigación para utilizar cualquier método es ¿qué se busca?, sabemos, en base a este estudio que GLM puede estimar satisfactoriamente áreas que co-activen en relación con un evento específico que se quiera conocer, de lo que no es capaz ICA ya que no tiene conocimiento de ningún evento. No obstante podemos decir que con ICA se identificaron dos tipos de eventos que no se habían considerado por ser de naturaleza inespecífica, es decir muy generales, como lo son las acciones previas a dar muerte y lo que sucede después de esta, fueron estos eventos los que pertenecieron a las redes emocionales estimadas por ICA. La relación que tuvo ICA con los eventos emocionales establecidos a priori (sangre y lastimar) fueron redes asociadas con procesos de visión, memoria de trabajo, atencionales, y solo una red ligada a emoción, la cual contiene al giro postcentral, esto fue con el evento “sangre”, sin embargo el ajuste es poco significativo ( $p < 0.0287$  sin corregir).

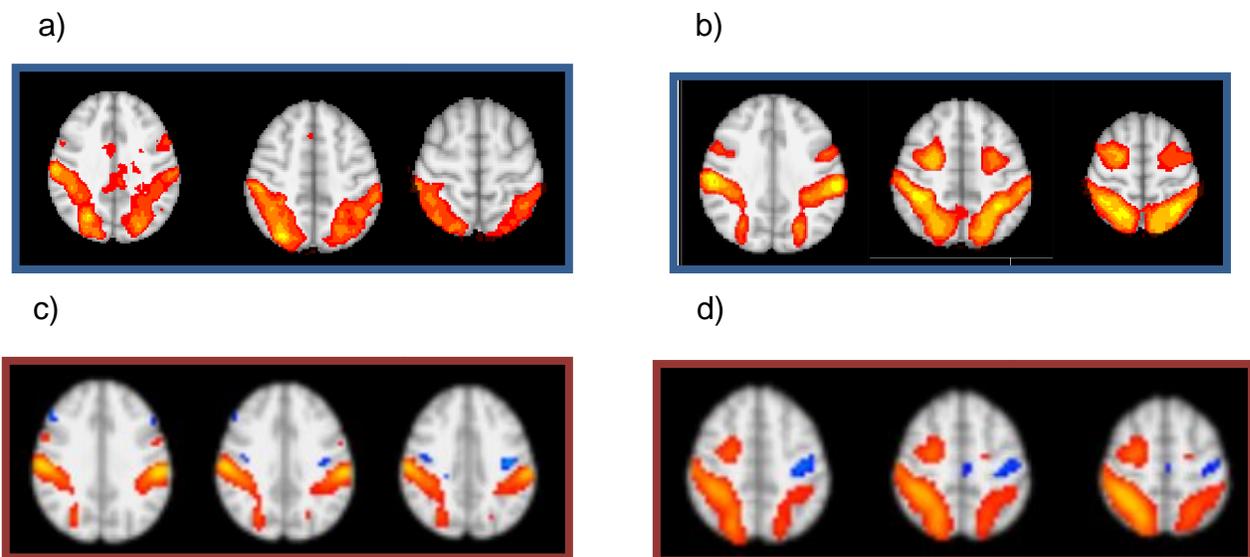
Con esto podemos decir que se estiman relativamente las mismas áreas (con diferencia en cantidad) por ambos métodos de análisis, sin embargo la relación que tienen con los eventos es diferente, así como la conectividad de las zonas, ya que no son aisladas, los que nos da información de la dinámica entre estructuras, que es diferente en un enfoque y otro.

Evento	Región	ICA	GLM
	Giro frontal superior		•
	Giro lingual	•	•
Lastimar	Giro supramarginal	•	•
	Giro temporal medial	•	•
	Precuña	•	•
	Polo temporal	•	•
	Giro postcentral	•	•
Sangre	Corteza insular	•	•
	Giro cingulado posterior	•	•
	Polo frontal		•
	Cíngulo anterior	•	
	Giro precentral	•	
	Giro angular	•	
	Cerebelo	•	
	Giro frontal medial	•	
	Giro fusiforme temporal	•	
	Giro parahipocampal	•	

**Tabla 4.** Estructuras relacionadas con eventos emocionales, estimadas por los métodos ICA y GLM. Las regiones sombreadas en rojo pertenecen a las regiones estimadas por GLM de acuerdo al evento “lastimar”, las sombreadas en verde pertenecen al evento “sangre” y finalmente las no sombreadas pertenecen únicamente a las estimadas por el método de ICA.

### *Eventos no emocionales*

En la comparación de los resultados con este tipo de eventos (herramientas, manos y rostros), un dato interesante es la similitud de una de las redes estimadas por ICA, la red dorsal de la atención y las áreas cerebrales presentes en los eventos “manos” y herramientas” (figura 34), se comprueba esto también, cuando se hace una comparación de ambos análisis, en el último apartado de resultados, se puede ver como éstos eventos, tienen el mejor ajuste a esta red mencionada que a cualquier otro. Es ligeramente predecible saber que estos eventos (manos, herramientas) compartan regiones, ya que en el uso de una herramienta, siempre hay manos. Empero hay también escenas de manos sin herramientas, lo que hace que las zonas valuadas sean más.



**Figura 34.** Comparación de los mapas espaciales estimados por ambos métodos de análisis. a) Regiones estimadas por GLM durante el evento “herramientas” b) Regiones estimadas por GLM durante el evento “manos” c) Componente #2 estimado por ICA, perteneciente a la red dorsal de la atención d) Componente #1, estimado por ICA perteneciente a la red dorsal de la atención.

En lo que respecta al evento rostros, cuando se analiza conjuntamente ICA y GLM, al componente que mejor se ajusta nuestro modelo de rostros es al #26, que contiene al giro parahipocampal y el giro fusiforme temporal, sin embargo estas áreas no corresponden a la estimación por GLM, donde fue el giro temporal medial. Se conoce que el giro fusiforme es parte importante en el reconocimiento de rostros, y sumamente citado en estudios con este estímulo (Kanwisher et al, 1997; McCarty et al. 1997; Hariri et al, 2002). Sin embargo, también lo es importantemente la corteza del giro temporal medial, (; Elfgren et, al. 2006; Lech y Suchan, 2013; Lech y Suchan, 2014) en donde se encuentra la corteza perirrinál que está asociada con la percepción visual de alto nivel o compleja (ambigua, sobrelapada, etc.), (Lech y Suchan 2013; Furl et, al. 2007), que forma parte de la vía ventral (occipitotemporal) y tiene relación con el “¿qué?” se percibe. Para el procesamiento de rostros, primeramente se recluta el giro occipital inferior, el cual da paso conjuntamente el giro fusiforme lateral, que es puro reconocimiento de rostros, y surco temporal superior, que observa los aspectos cambiables de una cara, como movimiento de ojos y labios, expresión, etc. (Haxby et, al. 2000) Se podría decir que las áreas mencionadas, tuvieron una actividad significativamente mayor que el simple reconocimiento de rostros, cuya función reside en el giro fusiforme.

Otro punto que se advirtió en los datos de este estudio fue que en ambos análisis las áreas resultantes pertenecen a regiones corticales a diferencia de la mayoría de estudios (Kober et al. 2008) donde se activan regiones como ganglios basales, tallo o telencéfalo basal principalmente (amígdala, hipotálamo, hipocampo, etc.). Es común que no se reporten estructuras subcorticales o básicas, en los estudios con el paradigma de visión natural (Straube et al., 2010; van der Gaag et al., 2007). Una posible interpretación, como lo sugiere Straube, es que regiones subcorticales, como la amígdala por ejemplo, está involucrada en la respuesta inmediata y automática en la detección de un estímulo, pero no en la emoción sostenida que produjo ese estímulo (Straube et al, 2010). Observamos un patrón en donde las regiones básicas de un proceso no tienen actividad significativa en comparación con las otras (como lo fue el giro fusiforme), de esta manera, solo se visualizan áreas de función superior en el

proceso emocional frente a estímulos de tipo natural.

GLM nos ofreció satisfactoriamente una lista de áreas relacionadas a eventos emocionales, lo que ICA con esas mismas áreas pero agrupadas en distintos conjuntos, formó las redes. Lo que nos dice que las mismas regiones, agrupadas de distinta manera pueden explicar fenómenos diferentes (estímulos).

### ***Diseño a priori en visión natural***

Con un análisis por GLM, donde sabemos que hay que establecer un diseño a priori, fue posible separar las zonas activadas de eventos emocionales de los clasificados “no emocionales” (herramientas, manos, rostros), y así mostrar resultados que asemejan a varios estudios que usan este tipo de estímulos, sin visión natural, como giro precentral, cerebelo, giro frontal inferior, giro supramarginal (Manthey et al., 2003; Gazzola et al., 2007; Peeters et al, 2009; Orban et al, 2006). Más no así con el evento rostros donde generalmente el giro fusiforme del lóbulo temporal está presente, en este caso fue principalmente el giro temporal medial derecho el relacionado con la aparición de rostros, no es la región principal que se ligue a éste estímulo, de acuerdo a la bibliografía, (Kanwisher et al, 1997; McCarty et al. 1997; Hariri et al, 2002), sin embargo hay estudios que comprueban su relación con el reconocimiento y más que nada la identificación de rostros (Elfgren et al, 2006)

### ***Dinámica de redes***

De acuerdo a la matriz de correlación observamos la dinámica que existe entre la actividad BOLD de las distintas redes. Por ser dos de las redes más reportadas en estudios de conectividad, así como por su importante papel en procesos cognoscitivos y la regulación de éstos, la “red dorsal de la atención” y la “default mode”, son una parte sobresaliente en este estudio, y reparando en la dinámica de ambas, observamos que, como en base a estudios anteriores, éstas redes se contraponen en actividad, están intrínsecamente anticorrelacionadas, por ejemplo, cuando se requieren

demandas atencionales, las áreas presentes en la DMN decrecen significativamente su actividad (Fox et al., 2005; Fransson, 2005), igualmente así, en estos resultados. Y no sólo eso, también la señal de cada una está asociada con la actividad recíproca de otros grupos de redes.

Estos grupos mencionados, están compuestos por seis redes y tienen relación con procesamiento emocional, al poseer las áreas ampliamente citadas, ligadas a tal proceso. En base a la correlación de sus cursos temporales, fueron separadas en dos grupos, de los cuales la señal promediada de cada grupo posee alto nivel de correlación negativa ( $R = -0.8452$ ). El primer grupo, compuesto por los componentes 12 y 20, cuyas redes contienen regiones como son, el giro frontal medial, precuña, giro temporal medial, giro fusiforme, giro lingual, giro supramarginal y giro postcentral, estos tiene actividad recíproca con la red dorsal de la atención, y están presentes en los momentos de los preparativos antes de dar muerte a algún animal. Lo que concuerda con los procesos asociados a esta red en especial, en comparación con las otras de atención, lo cual es la expectativa, atención fija ante el hecho de saber que sucederá algo en algún momento (Corbetta et al., 2000; Hopfinger et al., 2000; Kastner et al., 1999; Shulman et al., 1999). Durante este video, los sujetos esperan y saben que sucederá algo, conociendo de ante mano la naturaleza del video, pero no se sabe con certeza que ocurrirá, ni cómo, así que la atención es sostenida en todo ese transcurso, ligada con una red emocional, la cual contiene al giro supramarginal y giro postcentral, los cuales se asocian cuando hacemos atribución de estados emocionales a otros, incluyendo dolor y sufrimiento. Esto sucede incluso sin estímulos que provoquen respuesta emocional, pero con la premisa de saber que sucederán. Esta actividad comienza su decaimiento en el momento de que ocurre el suceso esperado, el daño. Y es en este punto donde comienza la actividad del siguiente grupo de redes.

El grupo de los componentes 7, 8, 10 y 14, cuyas regiones son, 7: Cíngulo posterior, giro lingual y precuña, 8: Lóbulo anterior derecho del cerebelo área III-B y giro angular bilateral, 10: Cíngulo anterior, giro lingual, giro postcentral e ínsula posterior, 14: Sistema sensorio-motor, giros pre y post-central. Cuya actividad BOLD de los componentes mencionados (7, 8, 10 y 14), corresponde con la de la red default-mode. A

pesar de que la red de default-mode es considerada por estar mayormente presente durante estado estable, su actividad también persiste durante estados de procesamiento sensorial que requieran una mínima demanda cognoscitiva (Shulman et al, 1997; Mazoyer et al, 2001). Como en un video, donde el sujeto no tiene que realizar ninguna acción que requiera algún proceso extra. Vemos así que existe esta relación dinámica entre las redes, donde el punto de cambio entre ellas, hablando de estímulos, es en el momento de infligir al animal.

Un enfoque modular del cerebro, nos habla de la capacidad de éste para obtener un ensamble rápido y robusto, para segregar infinidad de procesos, esta idea se ha desarrollado más tangiblemente en mecanismo computacionales, que demuestran su alta eficacia y funcionamiento al modular múltiples procesos de información compleja, y así el desarrollo de tareas en un ambiente cambiante (Meunier et al, 2010). Se han demostrado las principales redes importantes en el control modular del cerebro, las cuales son redes occipitales, sensoriomora y default mode (He et al., 2009; Meunier et al., 2009b), a nivel voxel se encontraron redes visuales, auditivas, default-mode y áreas subcorticales (Valencia et al, 2009). A un nivel jerárquico de modulación se encontraron las mismas redes, occipitales, centrales (sensoriomotora) y default-mode (Meunier et al. (2009a), cabe resaltar que estos estudios fueron desarrollados bajo la condición de estado estable. Aquí se demostró la importancia de las redes sensoriomotora y default-mode, lo que es interesante al comprobar que esta dinámica modula se mantiene durante un proceso cognoscitivo.

Como pudimos observar en los resultados de correlación cruzada, la red que antecede en actividad a los dos grupos descritos, es la sensoriomotora, cuya activación en ausencia de dolor o sensación física, se asocia a la percepción del dolor en otros, lo que puede indicar que ésta característica conductual, posee un grado de significancia mayor que las demás redes, debido al tipo de estímulo presentado, cuya alta valencia negativa, así como alto arousal, convierten a la red que responde a esto como el principal centro modulador. En el momento en que ésta red comienza a trabajar (escena de daño per se), la atención comienza a disminuir, lo que indica modulación

negativa, es decir, existe un control de la atención dirigido por el estímulo. Y posteriormente, esta misma red (sensoriomotora) da paso a la red default.mode, que a su vez modula a otras redes emocionales, las cuales contienen áreas como el giro lingual, el cual tiene numerosas conexiones con la amígdala, la ínsula, asociada con la percepción de estímulos desagradables, la corteza del cíngulo anterior y posterior, parte del sistema límbico, cerebelo, giro postcentral y giro angular.

Con esto podemos hacer una analogía de nuestros datos descritos con un proceso básico cerebral, el cual siempre posee puntos de relevo, desde los primeros, los más básicos, hasta el número de relevos que requiera el proceso debido a su complejidad. Igualmente aquí, en lugar de ser áreas de relevo podemos hablar de redes de relevo, donde la básica (sensorio-motora) es activada siempre ante este tipo de estímulos, y la cual, dependiendo de la clase de éste estímulo puede pasar a activar la default-mode o la atencional, que a su vez continúan con redes que procesan emociones, y así dependiendo de la complejidad del estímulo, como cualquier otro proceso cerebral.

## **Conclusiones**

Primeramente observamos la eficacia del método de análisis por un modelo lineal general, que incluso con la velocidad en la que se presentan los estímulos, así como la sobre posición de algunos, y el tiempo inter-estímulo, demuestra que es posible introducir un modelo de eventos a la tarea de visión natural, con un factor emocional subyacente, y obtener resultados coherentes, es decir, diferencias en las áreas de los mapas de los eventos controles (herramientas, manos y rostros) contra los emocionales (sangre y lastimar).

En la comparación de ambos métodos, distinguimos la efectividad de cada uno para explicar distintos fenómenos que suceden dentro del video, dependiendo de lo que queramos saber. Si los comparamos, tenemos estructuras cerebrales relacionadas a procesos emocionales que son estimadas por ambos métodos, sin embargo si estas mismas áreas se relacionan de distinta manera obtenemos explicación a otros fenómenos. Y en relación a estas áreas resultantes, se observa que pertenecen a únicamente regiones corticales, a pesar de que conocemos que zonas subcorticales

juegan un papel importante en la manifestación emocional, estas estructuras base que suelen ser el primer relevo, puede que no tengan la suficiente actividad hemodinámica para ser apreciadas, tal vez debido a la ausencia de bloques o tiempos sin el estímulo, es decir, el estímulo es constante, lo que impide reiniciarse el proceso que permite observar los pasos iniciales de éste.

Se observó también, la dinámica de redes, principalmente las relacionadas con emoción, con resultados poco esperados y novedosos, debido a la diferencia en la base analítica que usa el modelo de ICA (conectividad espacial), contra otros modelos. También la importancia de la actividad en la red sensoriomotora que mantiene una modulación constante sobre las otras redes de interés (emocionales), posteriormente la actividad de dos redes, la red dorsal de la atención y la default-mode, las cuales tienen un papel importante en la modulación de redes emocionales.

Un resultado importante reside en la demostración de la modulación jerárquica de redes durante un proceso cognoscitivo, esto observado anteriormente en estado estable, cuyas principales redes, dan paso a la activación de otras que poseen áreas relacionadas a un proceso emocional. Sería interesante comprobar esta modulación en otro proceso cognoscitivo diferente, y en este caso las principales redes, dar paso a otras que tengan que ver con el proceso estudiado.

## Referencias

Aersten, A. J., Gerstein, G. L., Habib, M. K., y Palm, G. (1989) *Dynamics of Neuronal Firing Correlation: Modulation of "Effective Connectivity"* JOURNAL OF NEUROPHYSIOLOGY, Vol. 61, No. 5, May 1989. Printed in U.S.A.

Adolphs R, Jansari A, Tranel D, (2001) *Hemispheric perception of emotional valence from facial expressions*. Neuropsychology 2001, Vol 15, No. 4, 516-524

Baumeister R, Bratslavsky E, Finkenauer C, Vohs K. (2001) Bad is stronger than good. Review of General Psychology, 5 pp. 323–370

Bartels A, Zeki S (2005) *Brain dynamics during natural viewing conditions - A new guide for mapping connectivity in vivo*. NeuroImage 24, 339-349

Beckmann, C.F., DeLuca M, Devlin JT, Smith SM (2005) *Investigations into Resting-state Connectivity using Independent Component Analysis*. Philosophical Transaction of the Royal Society of London. Series B, Biological Science. May 29;360 (1457):1001-13

Beckmann, C.F., Jenkinson, M. y Smith, S.M. (2003) *General Multi-level Linear Modeling for Group Analysis in FMRI*. NeuroImage 20(1052-1063).

Beckmann, C.F. y Smith, S.M. (2004) *Probabilistic Independent Component Analysis*. IEEE Transactions on Medical Imaging 23(2):137-152

Berrios, G E (1985). *"The Psychopathology of Affectivity: Conceptual and Historical Aspects"*. Psychological Medicine 15 (4): 745–758

Biswal B, Van Kylen J, Hyde J, (1997) Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps NMR Biomed., 10 (4–5), pp. 165–170

Bradley, M., Lang, P. (1994) Measuring emotion: The Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. J. Behav. & Exp. Psychiant. Vol 25 pp. 49-59

Brand, N., Versput, L. & Oving, A. (1997). Induced mood and selective attention. *Perceptual and Motor Skills*, 84, 455–463.

Brillouin, Leon: (1953) "Negentropy Principle of Information", *J. of Applied Physics*, v. 24(9), pp. 1152-1163

Buckner, R. (2012) The serendipitous discovery of the brain's default network *NeuroImage* Volume 62, Issue 2, 15 August 2012, Pages 1137–1145

Cacioppo, J., Gardner, W. (1999) Emotion. *Annual Review of Psychology*, 50, pp. 191–214

Comon, Pierre (1994): "Independent Component Analysis: a new concept?", *Signal Processing*, 36(3):287–314

Corbetta, M., Shulman, G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Neuroscience Reviews*, 3, pp. 201-215.

Cordes, D., Haughton, V., Arfanakis, K., Wendt, G., Turski, P., Moritz, C., Quigley, M., Meyerand, M. (2000) Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 21 (9) , pp. 1636–1644

Damoiseaux, J., Greicius, M. (2009) Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity *Brain Struct. Funct.*, 213 (6), pp. 525–533 (Epub 2009 Jun 30)

Dedovic, K., Rexroth, M., Wolff, E., Duchesne, A., Sherling, C., Beaudry, T., Lue, S.D., Lord, C., Engert, V., Pruessner, J.C. (2009) Neural correlates of stressful information: An event-related fMRI study. *Brain Research* 1293, 49-60.

Duff E, Trachtenberg A, Mackay C, Howard M, Wilson F, Smith S, Woolrich M (2011) Task-driven ICA feature generation for accurate and interpretable prediction using fMRI. *Neuroimage* 60, (2011)189-203

Elfgrén C, Danielle van Westen, Ulla Passant, Elna-Marie Larsson, Peter Mannfolk, Peter Fransson (2006) fMRI activity in the medial temporal lobe during famous face processing Original Research Article *NeuroImage*, Volume 30, Issue 2, 1 April 2006, Pages 609-616

Fox M, Corbetta M, Snyder A, Vincent J, and Raichle M. (2006) Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. June 27, 2006 vol. 103 no. 26

Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jul 5; 102(27):9673-8.

Fransson P. (2005) Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp*. 2005 Sep; 26(1):15-29.

Friston, K., Josephs, O., Turner, R. Event-Related fMRI. (1997). *Human Brain Mapping*. 5. 243-248.

Friston, K., Frith, C., Liddle, P., Frackowiak R., Cereb J., (1993) Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets *Blood Flow Metab.*, 13 (1), pp. 5–14

Furl, N., Rijsbergen, N.J., Treves, A., Dolan, R.J. (2007) *Face adaptation aftereffects reveal anterior medial temporal cortex role in high level category representation*. Original Research Article *NeuroImage*, Volume 37, Issue 1, 1, Pages 300-310.

Garrett AS, Maddock RJ, (2001). Time course of the subjective emotional response to aversive pictures: relevance to fMRI studies. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, Volume 108, Issue 1, 5 November 2001, Pages 39–48

Gerrards-Hesse, A., Spies, K., & Hesse, F. (1994). Experimental inductions of emotional states and their effectiveness: a review. *British Journal of Psychology*, 85, 55-78.

Hariri A, Tessitore A, Mattay VS, Fera F, Weinberger DR (2002) The Amygdala Response to Emotional Stimuli: A Comparison of Faces and Scenes. *NeuroImage*. Volume 17, Issue 1, September 2002, Pages 317–323

Hasson U, Nir Y, Levy I, Fuhrmann G, Malach R (2004) Intersubject Synchronization of Cortical Activity During Natural Vision. *Science* Vol 303

He, Y., Wang, J., Wang, L., Chen, Z. J., Yan, C., Yang, H., Tang, H., Zhu, C., Gong, Q., Zang, Y., and Evans, A. C. (2009). Uncovering intrinsic modular organization of spontaneous brain activity in humans. *PLoS One* 4, e5226. doi: 10.1371/journal.pone.0005226

Herault J., y Jutten C., (1986) "Space or time adaptive signal processing by neural models," in *Proceedings AIP Conference: Neural Networks for Computing*, J.S. Denker, Ed. American Institute for Physics, vol. 151, pp. 206--211.

Howard. D.. Patterson. K..Wise. R.. Brown.W. D.. Friston. K.. Weiller. C. 8. Frackowiak. R. S. J. 1992 The cortical localization of the lexicons: positron emission tomography evidence. *Brain* 115. 1769-1782.

Hyvärinen, A.; Oja, E. (2000). "Independent component analysis: Algorithms and applications". *Neural Networks* 13 (4–5): 411–430. doi:10.1016/S0893-6080(00)00026-5. PMID 10946390.edit

Hyvarinen, A. (1999). "Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis". *IEEE Transactions on Neural Networks* 10 (3): 626–

634. doi:10.1109/72.761722.PMID 18252563.

Isenberg, N., Silbersweig, D., Engelen, A., Emmerich, S., Malavade, K., Beattie, B., Stern, E. (1999). Linguistic threat activates the human amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96 (18), 10456-10459.

Jenkinson M, Beckmann C.F, Behrens T.E, Woolrich M.W, Smith SM. (2012) FSL. *NeuroImage*, 62:782-90

T. Jiang, Y. He, Y. Zang, X. Weng Modulation of functional connectivity during the resting state and the motor task *Hum. Brain Mapp.*, 22 (1) (2004), pp. 63–71

Jutten, C. and Herault, J. (1991) *Blind separation of sources, Part I: An adaptive algorithm based on neuromimetic architecture*, *Signal Processing*, vol. 24, pp. 1--10,

Kanwisher N, McDermott J, Chun M. (1997) The Fusiform Face Area: A Module in Human Extrastriate Cortex Specialized for Face Perception. *The Journal of Neuroscience*, 17(11): 4302-4311

Kehoe, E. G., Toomey, J. M., Balsters, J. H., & Bokde, A. L. (2012). Healthy aging is associated with increased neural processing of positive valence but attenuated processing of emotional arousal: an fMRI study. *Neurobiol Aging*. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.07.006

Kober H, Feldman L, Joseph J, Bliss-Moreau E, Lindquist K, Wagera T. (2008) Functional grouping and cortical–subcortical interactions in emotion: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* Volume 42 998-1031.

Manabu Kubota, Jun Miyata, Kazuyuki Hirao, Hironobu Fujiwara, Ryosaku Kawada, Shinsuke Fujimoto, Yusuke Tanaka, Akihiko Sasamoto, Nobukatsu Sawamoto, Hidenao Fukuyama, Hidehiko Takahashi, Toshiya Murai Alexithymia and regional gray matter alterations in schizophrenia *Neuroscience Research*, Volume 70, Issue 2, June

Lahnakoski JM, Salmi J, Jääskeläinen IP, Lamminen J, Glerean E, et al. (2012) Stimulus-Related Independent Component and Voxel-Wise Analysis of Human Brain Activity during Free Viewing of a feature Film. PLoS ONE 7(4): e35215. Doi:10.1371/journal.pone.0035215

Lancaster, J. (2000) *Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping*. Human brain mapping 10:120-131

Lancaster, J. (2007) *Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using ICBM-152 brain template*. Human brain Mapping

Lang P, Bradley M, Cuthbert B (2007) International Affective Picture System (IAPS) in the study of emotion and attention. In: Coan J, Allen J, editors. Handbook of Emotions Elicitations and Assessment. Oxford, UK: Oxford university Press, 29-46

Lech, R.K y Suchan, B (2013). *The medial temporal lobe: Memory and beyond*. Review Article. Behavioural Brain Research, Volume 254, Pages 45-49

Lech, R.K y Suchan, B. (2014). Involvement of the human medial temporal lobe in a visual discrimination task Behavioural Brain Research Volume 268, Pages 22–30

Lieberman M y Eisenberger N. (2009) Pains and Pleasures of Social Life. Science. Vol 323.

Maldonado P, y Babul C. Neuronal activity in the primary visual cortex of the cat freely viewing natural images. Original Research Article Neuroscience, Volume 144, Issue 4, 23 February 2007, Pages 1536-1543.

Malinen S, Hlushchuck Y, Hari R. (2007) Towards natural stimulation in fMRI—Issues of data analysis. *NeuroImage* 35, 131-139

Mazoyer B, Zago L, Mellet E, Bricogne S, Etard O, Houdé O, Crivello F, Joliot M, Petit L, Tzourio-Mazoyer N (2001) Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull.* 2001 Feb; 54(3):287-98

Mechelli. A.. Humphreys. G. W.. Mayall. K.. Olson. A.. 8. Price. C. J. (2000). Differential effects of word length and visual contrast in the fusiform and lingual gyri during reading. *Proc Biol Sci.* 267(1455). 1909-1913.

Meunier, D., Lambiotte, R., Fornito, A., Ersche, K., y Bullmore, E. T. (2009a). Hierarchical modularity in human brain functional networks. *Front. Neuroinformatics* 3:37. doi: 10.3389/neuro.11.037.2009

Meunier, D., Achard, S., Morcom, A., y Bullmore, E. (2009b). Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *NeuroImage* 44, 715–723.

Meunier D, Lambiotte R y Bullmore E (2010) Modular and hierarchically modular organization of brain networks. *Frontiers in neuroscience.* Focused review doi: 10.3389/fnins.2010.00200

McCarthy G, Puce A, Gore J, Allison T. (1997) Face-specific processing in the human fusiform gyrus. *J. Cognitive Neuroscience.* 9, 605-610(1997).

McKeown M, Makeig S, Brown G, Jung T, Kindermann S, Bell A, Sejnowski T. (1998) Analysis of fMRI Data by Blind Separation Into Independent Spatial Components. *Human Brain Mapping,* 6:160.

Minka, T. (2000) *Automatic choice of dimensionality for PCA.* Technical Report 514, Media Lab Vision and Modeling Group.

Peeters R, Simone L, Nelissen K, Fabbri-Destro M, Vanduffel W, Rizzolatti G, Orban G

(2009) The Representation of Tool Use in Humans and Monkeys: Common and Uniquely Human Features. *The Journal of Neuroscience*, September 16, 2009•29(37):11523–11539 • 11523

Pruessner JC, Dedovic K, Khalili-Mahani N, Engert V, Pruessner M, Buss C, Renwick R, Dagher A, Meaney MJ, Lupien S. (2008) Deactivation of the Limbic System During Acute Psychosocial Stress: Evidence from Positron Emission Tomography and Functional Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biological Psychiatry* Vol 63, 234-240

Sabatinelli D, Lang PJ, Bradley MM, Costa VD, & Keil A (2009). The timing of emotional discrimination in human amygdala and ventral visual cortex. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 29 (47), 14864-8

Sato W, Yoshikawa S, Kochiyama T, Matsumura M. (2004) The amygdala processes the emotional significance of facial expressions: an fMRI investigation using the interaction between expression and face direction. *Neuroimage*. 2004 Jun;22(2):1006-13.

Shepherd S, Steckenfinger S, Hasson U, Ghazanfar A (2010) Human–Monkey Gaze Correlations Reveal Convergent and Divergent Patterns of Movie Viewing *Current Biology*. 2010 April 13; 20(7): 649–656.

Shulman G L, Fiez J A, Corbetta M, Buckner R L, Miezin F M, Raichle M E, Petersen S (1997) Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *J Cognit Neurosci*. 1997;9:648–663.

Sisbot, S. (2004) *A cross-correlation technique as a system evaluation tool; application to blood flow measurement in extra-corporeal circuits*. *Flow Measurement and Instrumentation* Volume 16, Issue 1, March 2005, Pages 27–34

Sommer M, Beate Sodian, Katrin Döhnelt, Johannes Schwerdtner, Jörg Meinhardt, Göran Hajak In psychopathic patients emotion attribution modulates activity in outcome-related brain areas *Psychiatry Research: Neuroimaging*, Volume 182, Issue 2, 30 May

2010, Pages 88-95.

Sporns O. (2011) *Networks of the Brain*. Massachusetts Institute of Technology.

Tohca J, Foerde K, Aron A, Tom S, Toga A, Poldrack R, (2008) Automatic Independent Component Labeling for Artifact Removal in fMRI. *Neuroimage* Volume 39, Issue 3, 1 Febrero 2008, pages 1227-1245

van den Berg, A., Koole, S. van der Wulp, N. (2003). Environmental preference and restoration: (How) are they related? *Journal of Environmental Psychology* 23, 135–146.

van der Gaag C., R., Keysers C. The BOLD signal in the amygdala does not differentiate between dynamic facial expressions. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 2007

Veer IM, Oei N, Spinhoven P, Buchem M, Elzinga BM, Rombouts S. (2011) Beyond acute social stress: Increased functional connectivity between amygdala and cortical midline structures. *NeuroImage* 57, 1534-1541

Whittingstall K, Bartels A, Singh V, Kwon S, Logothetis N. Integration of EEG source imaging and fMRI during continuous viewing of natural movies *Magnetic Resonance imaging* Volume 28, Issue 8, October 2010, Pages 1135–1142

Woolrich, M., Jbabdi S., Patenaude B., Chappell M., Makni S., Behrens T., Beckmann C., Jenkinson M., Smith S., (2009) Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage*, 45:S173-86

Wright P, He G, Shapira N, Goodman W, Liu Y. (2004) Disgust and the insula: fmri response to pictures of mutilations and contamination. *Neuroreport* 15:2347-2351

Fox P., Miller K., Glahn D., Fox M., Mackay E., Filippini N., Watkins K., Toro R., Laird A.,

Smith S., Beckmann C., Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest

Zhang H, Zhang Y, Chun-Ming Lu, Shuang-Ye Ma, Yu-Feng Zang, Chao-Zhe Zhu. (2010) Functional connectivity as revealed by independent component analysis of resting-state fNIRS measurements. Neuroimage volume 51, issue 3 pages 1150-1161