



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE RESPUESTAS EVOCADAS Y CONECTIVIDAD
CEREBRAL DURANTE LA ACTIVIDAD COGNITIVA
MEDIANTE REGISTROS INTRACRANEALES DIRECTOS EN
HUMANOS**

AUTOR:

ING. EUGENIA F. HESSE RIZZI

DIRECTOR DE TESIS:

DR. AGUSTÍN IBÁÑEZ – INCYT.

Co - DIRECTOR DE TESIS:

DR. ING. SERGIO LEW – FIUBA.

JURADO DE TESIS:

DR. OSVALDO AGAMENNONI - UNS
DR. PEDRO ARINI – FIUBA, CONICET
DR. RODRIGO LAJE – UNQ, CONICET
DR. ENZO TAGLIAZZUCHI – IFIBA, CONICET

LUGAR DE TRABAJO

LABORATORIO DE PSICOLOGÍA EXPERIMENTAL Y NEUROCIENCIAS, INECO – INSTITUTO DE
NEUROCIENCIA COGNITIVA Y TRASLACIONAL, EN EL MARCO DE LA BECA DOCTORAL
CONICET.

FACULTAD DE INGENIERÍA – UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

BUENOS AIRES, MARZO DE 2019

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi director de Tesis, Dr. Agustín Ibáñez, por darme la oportunidad de realizar mi doctorado. Gracias por la confianza, por las oportunidades brindadas que me hicieron crecer mucho en lo profesional, por todo lo que aprendí, las personas que conocí, y sobre todo, por el vínculo que forjamos. Además, agradecer a mi codirector, Dr. Sergio Lew, que me abrió las puertas del Instituto de Biomédica de FIUBA. A mi Comisión de Seguimiento, Dr. Ricardo Sirne y Dr. Gustavo Murer. A todas las personas de la FIUBA que me ayudaron a concretar el doctorado.

A los médicos del Hospital Italiano, Dr. Walter Silva, Dr. Carlos Ciraolo, a Dr. Juan Ávalos, quién fue un gran compañero, y en especial a la Dra. María del Carmen García, de quién aprendí que es posible trabajar con mucha dedicación y alegría. A cada uno de los pacientes que evalué, cada historia fue conmovedora y especial, de todos ellos aprendí valores humanos como la superación personal y el valor a la vida. Sin ellos, este doctorado no hubiera sido posible.

Me llevo grandes amigos de estos años: Ezequiel Mikulan y Federico Adolphi, mis compañeros de aventuras científicas. A mis amigas del alma: María Luz González, mi amiga súper poderosa real; Margherita Melloni, mi hermana. Contar con ustedes es uno de los mejores legados de este doctorado. No hace falta decir más. Indira García Cordero y Adrián Yoris llenaron de risa mi doctorado. Gracias a Lucas Sedeño y Adolfo García, siempre al pie del cañón.

Agradezco a mis compañeros durante el doctorado, marcaron muchos momentos que recordaré siempre: Fabricio Baglivo, Agustina Birba, Laura De La Fuente, Martín Dottori, Sol Fittipaldi, Miguel Martorell, Sandra Báez, Blas Couto, Matías Vázquez, Cecilia González Campo, Sofía Abrevaya, Paula Salamone y Agustina Legaz.

En lo personal, quiero agradecer a mis padres, por la educación y el empuje a superarme. A mis hermanos, mi cuñada y mis sobrinos, por el apoyo. A mis amigas SASS, especialmente a Lili Reed, por darme aliento y celebrar cada logro.

Finalmente quiero agradecer a Ariel González, este doctorado fue una aventura para vos también, pude concretar este gran objetivo personal por tu apoyo, paciencia, aliento y compañía. A Pipi, que estuvo siempre a mi lado.

ESTUDIO DE RESPUESTAS EVOCADAS Y CONECTIVIDAD
CEREBRAL DURANTE LA ACTIVIDAD COGNITIVA MEDIANTE
REGISTROS INTRACRANEALES DIRECTOS EN HUMANOS

STUDY OF EVOKED RESPONSES AND BRAIN CONNECTIVITY
DURING HUMAN COGNITIVE ACTIVITY THROUGH DIRECT
INTRACRANIAL RECORDINGS

RESUMEN GENERAL

En las últimas décadas, diversos estudios en neurociencias cognitivas han mostrado que los procesos cognitivos dependen de la coordinación dinámica de diversas áreas cerebrales que se acoplan de forma flexible a corta y larga distancia. Desde esta perspectiva, el acto cognitivo ya no depende únicamente de un área cerebral específica, sino que requiere de integración a gran escala de un conjunto de regiones cerebrales. La mayor parte de la evidencia neurocientífica en humanos proviene de estudios que utilizan técnicas de resonancia magnética funcional o electromagnéticas que presentan limitaciones en su resolución temporal y espacial, respectivamente. En este contexto, los registros intracraneales invasivos en humanos presentan una oportunidad única para el estudio de la cognición. Esta técnica posee una resolución espacial del orden de los milímetros y temporal del orden de los milisegundos, tiene una de las mejores relaciones señal/ruido en humanos, y permite evaluar modelos neuroanatómicos y dinámicas temporales precisas de procesos cognitivos fundamentales, como la emoción, el juicio moral, o el lenguaje, entre otros. Asimismo, debido a la robustez de la relación señal/ruido de la técnica, es posible realizar estudios a nivel individual con gran precisión temporo-espacial. Es por ello que su aporte a las neurociencias es fundamental. La presente Tesis recurre a esta técnica para combinar métodos clásicos de actividad evocada con el estudio de la conectividad cerebral a gran escala y algoritmos de aprendizaje para estudiar el acoplamiento de redes neuronales en procesos cognitivos clave de la vida cotidiana. Se abordan tres estudios basados en registros invasivos en humanos. En el primero, se investigaron los correlatos cerebrales de una tarea que evalúa el reconocimiento de la

intención de daño, un elemento decisivo en la cognición moral. Se encontró que el daño intencional induce actividad temprana (< 200 ms) en la amígdala, con modulaciones que discriminan sistemáticamente entre tipos de situaciones: daño intencional, daño no intencional e interacción no dañina (neutral). Además, los análisis de conectividad mostraron una rápida conexión con regiones prefrontales. Los resultados reflejan la relevancia de la amígdala en la codificación rápida de la intención de dañar, una habilidad crítica para la supervivencia y fundamental en la cognición moral. El segundo estudio se basó en una tarea de reconocimiento de emociones en caras y palabras, dos fenómenos centrales en la interacción social cotidiana. Se analizaron series temporales y métodos de conectividad con el uso de aprendizaje de máquinas estadístico para estudiar cómo el desempeño individual se refleja en la actividad neuronal en una muestra de sujetos con perfiles de desempeño contrastivos. Se mostró que los diferentes perfiles de desempeño se vieron reflejados en su conectividad entre regiones. Este trabajo es una contribución al enfoque de diferencias individuales, una tendencia reciente en el ámbito neurocientífico, que se concentra en estudiar la variabilidad del procesamiento neural a nivel individual. Por último, en el tercer estudio, se utilizaron registros intracraneales y electroencefalográficos para evaluar en qué medida la construcción del sentido semántico está asociada con regiones vinculadas con sistemas multimodales (áreas relacionadas con conceptos abstractos que integran diferentes vías sensoriales) y/o mecanismos corporizados (redes sensoriomotoras específicas para cada modalidad perceptual) involucrados a este proceso. A través de análisis clásicos de oscilaciones junto con aprendizaje automático, se estudió la dinámica de la modulación de estímulos lingüísticos relacionados con partes del rostro (sustantivos como ‘nariz’ y ‘boca’), y la interacción entre los sistemas multimodales y corporizados mediante métodos de conectividad. Se mostró por primera vez que estos estímulos rápidamente modulan marcadores tempranos en regiones de procesamiento de caras (regiones corporizadas), con contribuciones de regiones multimodales, lo cual sugiere que el significado lingüístico depende, en parte, de la reactivación de experiencias sensoriales pertinentes. En su conjunto, los tres estudios de la Tesis brindan aportes directos mediante registros invasivos en humanos para la construcción de modelos de neurociencias cognitivas. Finalmente, los métodos implementados en estos y otros trabajos realizados fueron incluidos en un *toolbox* propio de análisis de datos. Esta herramienta sirve como un repositorio de métodos con el fin de organizar, reutilizar, compartir y capacitar estudiantes e investigadores de un laboratorio. Si bien está construido con las funciones de los análisis presentados aquí, la principal

bondad del *toolbox* es que es fácilmente extensible y cada laboratorio o grupo de trabajo puede probarlo con sus propios métodos de análisis. Así, la presente Tesis brinda aportes en temáticas relevantes de las neurociencias de registros intracraneales a través de estudios en los que se aplicaron metodologías novedosas, como la conectividad y el aprendizaje automático, contribuyendo además a futuros estudios mediante la creación de una herramienta que facilita y potencia la tarea científica.

ABSTRACT

In recent decades, cognitive neuroscience has shown that cognitive processes rely on dynamic couplings between brain areas over short and long distances. Cognitive events are thus no longer taken to depend solely on a specific region, but rather on the large-scale integration of many regions. In human research, most relevant evidence stems from functional magnetic resonance or electromagnetic techniques, marked by limitations in their temporal and spatial resolution, respectively. In this context, invasive intracranial recordings represent a unique opportunity for studying cognition. This technique has a spatial resolution in the order of millimetres and a temporal resolution in the order of milliseconds, alongside one of the best signal-to-noise ratios. Therefore, it is very well suited to evaluating neuroanatomical models and complex temporal dynamics of elemental cognitive domains (e.g., emotion, moral judgement, and language) at the single-subject level. Building on such assets, this thesis relies on intracranial recordings combined with classical evoked activity methods, measures of large-scale brain connectivity, and machine learning approaches to study the coupling of neural networks in key cognitive processes of everyday life. The dissertation comprises three studies. The first one examines neural correlates of the recognition of harmful intentions, a decisive element of moral cognition. Intentional harm induced early amygdalar activity (< 200 ms), with modulations that discriminate among intentional harm, unintentional harm, and neutral actions. Furthermore, connectivity analyses showed a fast coupling with prefrontal regions. These results highlight the key role of the amygdala in the rapid encoding of intentional harm, a critical ability for survival and to moral cognition. The second study assessed emotion recognition in faces and words, two pillars of social interaction. Machine learning algorithms were applied to temporal series data and connectivity coefficients to examine individual signatures of neural activity in subjects with contrastive behavioural performance. The participant's differential performance profiles were captured by connectivity coefficients. This work represents a contribution to the individual differences approach, a recent neuroscientific trend that focuses on individual neural variability. Lastly, through a combination of intracranial and scalp-level recordings, the third study focused on semantic processing to examine the temporal organization of multimodal systems (areas related to abstract concepts that integrate different sensory pathways) and/or embodied mechanisms (specific sensorimotor

networks for each perceptual modality) in the construal of meaning. We studied the dynamics of the modulations of linguistic stimuli denoting to facial body parts (nouns such as ‘nose’ and ‘mouth’) through classical oscillatory analysis together with machine learning, and the interaction between multimodal and embodied systems using connectivity methods. We showed, for the first time, that these stimuli rapidly modulate early markers in facial processing areas (embodied regions), with multimodal contributions, suggesting that linguistic meaning partly relies on fast reactivations of relevant sensory experiences. Together, the three studies provide direct contributions for the construction of models in cognitive neuroscience through invasive recordings in humans. Finally, the methods implemented for these and other works were included in a data analysis toolbox. This tool serves as a repository to ease the organization, reuse, and sharing of scripts, thus supporting student and researcher training. Already equipped with the functions used for present analyses, the toolbox is easily extensible and each laboratory or work group can populate it with their own methods. In sum, building on the uniqueness of intracranial human recordings, the present thesis affords methodological and theoretical contributions in hot topics of cognitive neuroscience, combining novel connectivity and machine learning methods and providing a tool that assists future studies and enhances other potential investigations.

Tabla de contenido

Resumen General.....	2
Abstract.....	5
Índice de abreviaturas.....	10
Capítulo 1. Introducción.....	11
Capítulo 2. Objetivos.....	18
2.1 Objetivo general.....	18
2.2 Objetivos específicos.....	18
Capítulo 3. Detección temprana de la intención de dañar en la amígdala humana.....	19
3.1 Resumen.....	19
3.2 Introducción.....	19
3.3 Materiales y métodos.....	20
3.3.1 Participantes.....	20
3.3.2 Registro de señales.....	21
3.3.3 Diseño experimental: tarea y estímulos.....	22
3.3.4 Análisis de datos.....	24
3.4 Resultados.....	28
3.5 Discusión.....	30
3.5.1 Relevancia de los modelos teóricos de la cognición moral.....	32
3.5.2 Limitaciones y evaluaciones adicionales.....	32
3.5 Conclusión.....	33
Capítulo 4. Diferencias consistentes entre el desempeño y la decodificación del tipo de estímulo y la valencia a partir de actividad local y de red.....	34
4.1 Resumen.....	34
4.2 Introducción.....	34
4.3 Materiales y métodos.....	37
4.3.1 Participantes.....	37
4.3.2 Registros de señales.....	38
4.3.3 Diseño Experimental.....	38
4.3.4 Análisis de datos.....	39
4.4 Resultados.....	46
4.4.1 Resultados Conductuales.....	46
4.4.2 Análisis preliminares.....	46

4.4.3 Marcadores de respuesta neural	47
4.4.4 Caracterización del desempeño basado en series temporales y conectividad.	48
4.5 Discusión.....	55
4.5.1 Relevancia metodológica	59
4.5.2 Limitaciones	60
4.6 Conclusiones	60
Capítulo 5. Los mecanismos de procesamiento corporizado son esenciales para el surgimiento del significado de palabras relacionadas con el rostro en el cerebro humano	61
5.1 Resumen.....	61
5.2 Introducción	61
5.3 Materiales y métodos	63
5.3.1 Estímulos y procedimiento para la tarea de decisión semántica.....	63
5.3.2 Participantes.....	64
5.3.3 Registro de señales.....	65
5.3.4 Análisis de datos	65
5.4 Resultados	67
5.5 Discusión.....	71
Capítulo 6. Herramienta para el análisis de datos	73
6.1 Resumen.....	73
6.2 Introducción	73
6.3 IEEGLAB.....	75
6.4 Desarrollo actual	77
Capítulo 7. Discusión	82
7.1 Estudio N°1: la relevancia de la amígdala en el procesamiento de la intención de dañar.....	82
7.2 Estudio N°2: Análisis de las diferencias individuales en el desempeño conductual y sus marcadores neurales	83
7.3 Estudio N°3: Dinámica temporal distribuida de los mecanismos de comprensión del lenguaje corporeizado	84
7.4 Toolbox	85
7.5 Relevancia e impacto de los desarrollos metodológicos en iEEG	87
7.6 Limitaciones	88
7.7 Direcciones futuras.....	89
7.8 Conclusiones	90
Anexo I.....	92
1. Información Adicional.....	92

1.1 Métodos	92
1.2 Análisis	92
1.3 Discusiones	96
2. Figuras y Tablas Adicionales	99
2.1 Figuras Adicionales	99
2.2 Tablas Adicionales.....	104
Anexo II.....	109
1. Información Adicional.....	109
1.1 Métodos	109
1.2 Análisis	111
2. Figuras y Tablas Adicionales	115
2.1 Figuras Adicionales	115
2.2 Tablas Adicionales.....	119
Anexo III	123
1. Figuras y Tablas Adicionales	123
1.1 Figuras Adicionales	123
1.2 Tablas Adicionales.....	123
Bibliografía.....	126

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abreviatura En Inglés	Significado
AUC	Área bajo la curva
EEG	Electroencefalografía
ERP	Potencial evocado relacionado a evento
ERPS	Espectro de potencia relacionado a eventos
FBP	Partes faciales del cuerpo
FDR	Tasa de descubrimientos falsos
IEEG	Electroencefalografía intracraneal
IERO	Oscilaciones intracraneales relacionadas a eventos
IERP	Potenciales intracraneales relacionados a eventos
IES	Eficiencia inversa
IIT	Tarea de inferencia de intención
LFP	Potenciales locales de campo
MEG	Magnetoencefalografía
MVPA	Análisis de patrones multivariados
nFBP	Partes no faciales del cuerpo
RMf	Resonancia magnética funcional
ROC	Característica operativa del receptor
ROI	Región de interés
RT	Tiempo de reacción
SC	Categorización del estímulo
SEM	Error estándar de la media
SVM	Máquina de vectores de soporte
TAUC	Área total bajo la curva
wSMI	Información mutua simbólica pesada

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

La neurociencia cognitiva es un campo interdisciplinario que combina la medición de la actividad cerebral en simultáneo o asociada con la realización de tareas cognitivas [1]. Estudia las activaciones y conexiones (circuitos neurales) que subyacen a los procesos mentales [2], como la percepción, la atención, la memoria o el lenguaje. Es una de las áreas que ha suscitado mayor interés a nivel mundial en los últimos años. Así lo relejan diversas iniciativas, como el *Cognitive Science and Neuroscience* del *National Science Foundation* (NSF, <https://nsf.gov/>) de los Estados Unidos, parte del proyecto *Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies* (BRAIN) [3], cuyo presupuesto aumentó de un millón de dólares en 2013 a 29 millones de dólares en 2015. En este sentido, también se destacan esfuerzos internacionales como el *International Brain Lab* (<https://www.internationalbrainlab.com/#home>), una colaboración a escala mundial para reunir estudios de imágenes con el fin de comprender los procesos neurales involucrados en las elecciones y toma de decisiones; el *Human Brain Project*, financiado por la Unión Europea, cuyo fin es reproducir tecnológicamente características del cerebro para lograr avances en la medicina y la neurociencia; y el *Human Connectome Project*, patrocinado por 16 miembros de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, del inglés *National Health Institute*) y orientado a la construcción de mapas de conectividad anatómica y funcional del cerebro humano sano. Ya en 2011, la revista *Forbes* publicó un artículo sobre la importancia de la neurociencia cognitiva en la formación de líderes (<https://www.forbes.com/sites/danschawbel/2011/12/12/why-leaders-should-care-about-cognitive-neuroscience/#70af1ab110cb>), lo cual refleja el impacto social general de este campo científico.

Las neurociencias abordan múltiples niveles de análisis gracias a un gran repertorio de métodos y tecnologías. La mayoría de los estudios sobre la cognición humana utilizan técnicas no invasivas dado que no implican daño alguno en los sujetos. Éstas incluyen medidas conductuales que informan sobre las capacidades del funcionamiento cerebral. Se utilizan también técnicas electromagnéticas en diferentes estados conductuales, como la electroencefalografía (EEG, que registra la actividad eléctrica de distintas partes del cerebro) o la magnetoencefalografía (MEG, que registra la actividad electromagnética). Además, otras técnicas populares son las de adquisición de imágenes, como la resonancia magnética funcional (RMf, que registra la respuesta

hemodinámica del cerebro), las cuales permiten examinar la estructura del cerebro y determinar el nivel de activación de diversas regiones cerebrales bajo diferentes condiciones.

Sin embargo, las técnicas no invasivas tienen la limitación de ser medidas indirectas de la actividad cerebral [4]. La EEG presenta una gran resolución temporal pero carece de una buena resolución espacial [5]. Como se registra a través de sensores colocados sobre el cuero cabelludo, son necesarios modelos matemáticos complejos para aproximar la procedencia de la señal de estructuras corticales. Esto resulta más limitado aún para fuentes profundas. La RMf mide respuestas hemodinámicas de cambios metabólicos con una resolución espacial de milímetros pero con una resolución temporal limitada [6] por la naturaleza misma de los procesos fisiológicos involucrados. La MEG mide los campos magnéticos asociados a la actividad neuronal; al igual que la EEG cuenta con una buena resolución temporal, y como la RMf, una buena resolución espacial. No obstante, los registros de MEG son ruidosos debido a la incertidumbre de medición asociada a la posición de la cabeza respecto de los sensores, y la influencia de diversos artefactos, lo cual introduce imprecisiones al modelo probabilístico utilizado en la inferencia de la actividad neuronal. Los registros obtenidos con todas las técnicas mencionadas son susceptibles al movimiento del sujeto, artefactos motores, musculares y/u oculares durante el registro, lo cual reduce considerablemente su relación señal/ruido. Además, la combinación de estas técnicas para compensar sus limitaciones conlleva desafíos metodológicos considerables [4]. Consecuentemente, muchas de estas limitaciones se pueden rodear de modo efectivo mediante técnicas invasivas [7].

Si bien ningún método neurocientífico es autosuficiente, existe una técnica que permite el registro *directo* de actividad cerebral en humanos, que además cuenta con una resolución espacial milimétrica, al poder medir potenciales de campo locales (LFP, del inglés *local field potential*), y una resolución temporal del orden de milisegundos, pero de naturaleza invasiva: la electroencefalografía intracraneal (iEEG, del inglés *intracranial electroencephalography*) [8, 9]. La mayoría de los estudios de iEEG se realizan en pacientes con epilepsia. Alrededor del 1% de la población mundial tiene epilepsia, y aproximadamente un tercio de éstos tiene epilepsia refractaria, es decir, presentan crisis epilépticas incluso al encontrarse bajo tratamiento farmacológico [10]. De estos pacientes, aquellos que presenten un cuadro focal pueden ser intervenidos quirúrgicamente para remover el foco epiléptico y así liberarse de las crisis [11]. En algunos casos es necesario realizar un monitoreo con iEEG para determinar el origen

neural de las crisis previo a la resección. Para este monitoreo se realiza una cirugía de implante de electrodos intracraneales, que pueden ser electrodos de profundidad o grillas que se apoyan en la superficie cortical [8]. Una vez finalizada la intervención, el paciente es llevado a una habitación hospitalaria, donde se conectan los electrodos implantados al equipo de registro de señales y se ajusta una cámara de video para monitorearlo durante veinticuatro horas al día. Debido a que los electrodos están conectados al equipo de registro, el paciente debe permanecer recostado en la cama hospitalaria y sus movimientos están restringidos. Para determinar el foco epiléptico es necesario monitorearlo durante varios días para registrar varias crisis. Durante este tiempo y en este contexto, además del registro de la actividad espontánea, es posible obtener mediciones durante la ejecución de tareas experimentales.

Estos registros proveen información fundamental para la comprensión de las funciones cerebrales ya que, si bien son obtenidos de una población no neurotípica, brindan la única posibilidad de registrar de manera directa la actividad cerebral en humanos, con la mejor resolución espacio-temporal actualmente disponible [12, 13]. Las principales ventajas de este tipo de registros son (a) el registro directo de la actividad cerebral, en contraste con otras técnicas que infieren la actividad a partir de medidas derivadas; (b) la mejor relación señal/ruido entre todas las técnicas empleadas en humanos, lo que permite una estimación robusta de la actividad con bajo número de ensayos; (c) la resolución espaciotemporal del orden de milímetros y milisegundos, lo que posibilita interpretaciones con alta especificidad espaciotemporal; y (d) la resolución espectral amplia, lo que permite la medición de actividad de alta frecuencia [12, 13].

Además de estas ventajas, los registros de iEEG permiten obtener una buena relación señal/ruido con pocos sujetos, mientras que otras técnicas sólo pueden lograr esto mediante la evaluación de múltiples participantes. Esta característica es especialmente relevante en relación a un cambio de paradigma de los estudios neurocientíficos que comenzó en los últimos años: el enfoque de diferencias individuales [14], o bien, el estudio de fenómenos a nivel de cada individuo, en lugar de estudiar efectos a través de promedios entre sujetos. Las características topológicas de los sistemas corticales a nivel individual pueden variar notablemente de sujeto a sujeto [15-18], e inclusive presentar características particulares que no son observadas a nivel grupal [17-19], debido, en parte, a la variabilidad de la posición de las mismas dentro del tejido cerebral. Los avances tecnológicos y la gran disponibilidad de nuevas herramientas de procesamiento permiten avanzar hacia el estudio cognitivo a nivel individual (enfoque de diferencias

individuales), en contraposición con el procedimiento clásico de obtener conclusiones promediando un determinado número de sujetos que realizan una misma tarea [14]. En este sentido, los registros intracraneales invasivos representan una herramienta ideal que permite realizar investigación de alto impacto con uno, dos o tres sujetos, como lo demuestran diversos estudios previos [20-33], ya sea para evaluar las diferencias del procesamiento entre sujetos o para hallar coincidencias entre ellos.

En el último siglo, la investigación en neurociencia cognitiva estuvo basada predominantemente en el estudio modular de las funciones cerebrales [34]. Este enfoque priorizaba identificar los mecanismos cerebrales individuales de procesos cognitivos específicos [35]. En la actualidad, el foco ha cambiado hacia el estudio de las interacciones dinámicas y las influencias entre estos mecanismos [12], lo que se denomina conectividad. Existen al menos tres grandes tipos de conectividad [35]: (i) estructural, que se refiere al conjunto de conexiones anatómicas entre neuronas de diferentes regiones; (ii) efectiva, que representa la influencia causal entre regiones, es decir, contempla la direccionalidad de la conectividad entre dos regiones; y (iii) funcional, dos componentes (sean neuronas o regiones cerebrales) están conectadas funcionalmente si sus dinámicas son estadísticamente dependientes entre sí [36] (a este tipo es al que nos referiremos al utilizar el término *conectividad* a lo largo del texto). Dicho de otro modo, las neurociencias cognitivas han experimentado una evolución desde los métodos clásicos de análisis de respuestas evocadas y oscilaciones hacia el estudio de la auto-organización de redes [12]. Cada uno de estos enfoques provee de información complementaria entre sí: a través de la actividad evocada se puede estudiar la respuesta cerebral específica a nivel local (de región), mientras que la conectividad permite comprender el funcionamiento acoplado de regiones en reposo o para resolver una determinada tarea cognitiva.

El presente proyecto tiene como objetivo implementar métricas de conectividad cerebral utilizando LFP mediante registros intracraneales en humanos en relación a tareas cognitivas (tareas de detección de intención de daño, de procesamiento facial, léxico y semántico). Los procesos de acoplamiento se estudiarán en distintos niveles crecientes de actividad cognitiva. Se analizará: (a) la respuesta cerebral evocada en tareas de actividad cognitiva; (b) la conectividad cerebral en dichas tareas; (c) la eficiencia de técnicas de aprendizaje automático aplicadas para medidas de dinámica temporal, como la actividad evocada, y medidas de conectividad. Cabe destacar que el estudio de la conectividad en registros de iEEG recientemente se ha comenzado a desarrollar y que este

campo se beneficiará de la incorporación de los métodos sofisticados de conectividad utilizados en EEG y/o RMf [8], que permiten obtener hallazgos que de otra forma se hubieran pasado por alto [37-39]. Para estudiar la dinámica y la conectividad de procesos cognitivos, se utilizaron tres tareas cognitivas que combinan hipótesis de actividad localizada y redes de procesamiento en dominios relevantes para la cognición cotidiana, como la identificación de la intencionalidad de la acción en situaciones de daño, el reconocimiento de emociones en estímulos faciales y léxicos, y la construcción del significado semántico. Las tres tareas fueron validadas previamente pero nunca antes fueron analizadas con registros intracraneales, y se exponen en la presente Tesis siguiendo el orden cronológico en el que fueron aplicadas en los experimentos reportados.

En primer lugar, en la tarea de reconocimiento de la intención de daño, a los sujetos se les presentan secuencias de tres imágenes a modo de video en el que una persona lastima a otra, ya sea en forma intencional o no intencional. Múltiples estudios han evaluado la detección del daño y el juicio moral acerca de este tipo de acciones [40-42], pero ninguno ha abordado la resolución espaciotemporal la dinámica de la detección de la intención de daño. En la actualidad, especialistas de la cognición social debaten si este proceso depende críticamente de la amígdala [40], una estructura profunda del lóbulo temporal y parte del sistema límbico, o bien de regiones prefrontales [43]. El objetivo de este estudio consistió en comprender en mayor profundidad los mecanismos cerebrales y la dinámica temporal de las regiones involucradas en la detección de la intención de dañar.

En segundo lugar, en una tarea de valencia dual, que evalúa el reconocimiento emocional en estímulos faciales y léxicos [44, 45], se presentan alternadamente caras y palabras. Los sujetos deben decidir si la cara o palabra tiene una valencia emocional positiva o negativa (por ejemplo, una cara sonriente tiene una valencia positiva, y la palabra *matar*, negativa). La literatura ha analizado extensivamente los procesos involucrados para el procesamiento de caras [46-51], palabras [52-55] y valencia emocional [56-60], incluso con registros intracraneales [21, 27, 28, 56-71]. Sin embargo, aunque se han caracterizado múltiples correlatos cerebrales, no se conoce bien qué áreas son críticas para el *desempeño* adecuado, y si existe una actividad cerebral particular que permita decodificar dicho desempeño. En base a esto, se estudió la decodificación de la actividad cerebral (mediante clasificadores de aprendizaje automático) en relación con el desempeño en tres sujetos que presentaron perfiles conductuales diferenciales (uno eficiente, otro en el límite de la eficiencia, y el último ineficiente), pudiendo así caracterizar las diferencias individuales entre ellos [14].

En tercer lugar, en una tarea nueva de lenguaje facial desarrollada por nuestro equipo, se presentan palabras en las que el participante debe responder si denotan una parte del rostro o no. La construcción del significado léxico depende de dos tipos de sistemas [72, 73]: el multimodal (mecanismos conceptuales generales, independientes de las asociaciones dominantes del estímulo) [74] y mecanismos corporizados (redes sensomotoras específicas para la modalidad predominante del estímulo presentado) [75]. Por ejemplo, las palabras que denotan acciones corporales se asocian con circuitos motores, mientras que aquellas que implican olores distintivos se asocian con circuitos olfativos [76, 77]. Sin embargo, a la fecha no se ha podido comprobar la dinámica temporal precisa de cómo estos sistemas contribuyen a la construcción del significado [76-80]. Además, tradicionalmente este fenómeno se ha estudiado combinando verbos de acción con respuestas motoras, lo cual genera factores de confusión asociados a las activaciones motoras propias de las respuestas (presionar algún botón de respuesta o dar la respuesta en voz alta) [72, 75]. Por tanto, se desconoce a la fecha si los resultados obtenidos se explican realmente por el reclutamiento de áreas motoras cuando se presentan verbos de acción, o bien si la activación cerebral se debe a la respuesta motora en sí misma. A fin de evitar este problema, en este trabajo se utilizaron palabras asociadas con aspectos faciales para estudiar el involucramiento de las áreas de procesamiento facial en la construcción del significado, lo cual (en conjunto con la precisión espacial de los registros intracraneales) permite rodear la contaminación generada por la respuesta motora.

En estos tres estudios se aplicaron tanto métodos de análisis tradicionales (como los potenciales evocados y el análisis de la actividad oscilatoria) como métodos avanzados y novedosos para analizar la conectividad funcional entre regiones cerebrales a nivel individual. Estos abordajes fueron complementados con métodos de aprendizaje automático. El análisis de datos neurocientíficos a través de algoritmos de aprendizaje automático es una técnica novedosa que va tomando fuerza en los últimos años [81, 82], ya que permite identificar patrones complejos de actividad, generar modelos, y profundizar el entendimiento de los procesos subyacentes a la cognición [83].

Este trabajo de Tesis implicó diversos aprendizajes y originó múltiples publicaciones internacionales. Durante su doctorado, la tesista adquirió las herramientas necesarias para su Tesis: análisis de registros iEEG y de EEG en humanos durante tareas activas y en reposo, incluyendo medidas de actividad evocada, oscilatoria, conectividad funcional, y métodos de aprendizaje automático. Además, adquirió habilidades de

redacción de artículos científicos. Cuenta con publicaciones como primera autora en revistas de alto impacto [84, 85]. Ha publicado 9 artículos en revistas líderes del campo, como *Brain*, *NeuroImage* y *Scientific Reports*, entre otras. Uno de sus trabajos de Tesis fue tapa de la revista *Brain*, y el video de divulgación creado por la doctoranda es uno de los más vistos de la revista (<https://bit.ly/2JLcOVO>). Dicho trabajo fue además seleccionado como uno de los trabajos destacados del año por la revista. A su vez, la doctoranda participó en diversos estudios con registros intracraneales combinando técnicas de actividad evocada, oscilatoria, conectividad y métodos de aprendizaje automático, aplicados en tareas relacionadas con la conciencia [86], la memoria de trabajo [87] y la interocepción [88]. Además, como parte del proceso de aprendizaje de su Tesis, ha colaborado como coautora en otros trabajos [89-93] y ha realizado múltiples presentaciones en congresos. Los estudios de esta Tesis muestran la relevancia y aportes de los registros intracraneales en la comprensión de los mecanismos espaciotemporales, focales y de redes, involucrados en múltiples procesos cognitivos.

CAPÍTULO 2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

El presente proyecto tiene como objetivo general implementar métricas de conectividad cerebral utilizando LFP mediante registros intracraneales en humanos en relación a tareas de actividad cognitiva (tareas de detección de intención de daño, de procesamiento facial y léxico). Los procesos de acoplamiento se estudiarán en distintos niveles crecientes de actividad cognitiva. Se investigará: (a) la respuesta cerebral evocada en tareas de actividad cognitiva; (b) la conectividad cerebral en dichas tareas; (c) el uso de técnicas de aprendizaje automático aplicadas a la dinámica temporal, la actividad evocada, y medidas de conectividad.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar las redes involucradas en paradigmas activos utilizando el método de conectividad denominado *información mutua simbólica pesada* (wSMI, del inglés *weighted Symbolic Mutual Information*) en conjunto con otros métodos de conectividad.
- Caracterizar los potenciales intracraneales relacionados a eventos (iERP, del inglés *intracranial event-related potential*) y actividad oscilatoria en tareas cognitivas.
- Aplicar técnicas de aprendizaje automático para el análisis de la dinámica temporal y/o de los patrones subyacentes a la conectividad.
- Desarrollar *scripts* (código de programación) de implementación de métricas de conectividad aplicables a diferentes datos y paradigmas.
- Utilizando los *scripts* generados, crear un software (*toolbox*), para facilitar su reutilización en otros proyectos de investigación, incluyendo otras técnicas de neuroimágenes.

CAPÍTULO 3. DETECCIÓN TEMPRANA DE LA INTENCIÓN DE DAÑAR EN LA AMÍGDALA HUMANA

3.1 RESUMEN

La cognición moral es un tema recurrente de la cognición social, que estudia los procesos mentales involucrados en el juicio moral, los dilemas morales, y la toma de decisiones moral. Un elemento decisivo de la cognición moral es la detección de daño y su valoración como intencional o no intencional. De hecho, en situaciones en las que una persona inflige daño a otra, nuestra ponderación moral de la conducta depende de si consideramos que el daño se produjo de modo deliberado o accidental. En términos neurobiológicos, la cognición moral involucra redes neurales que sustentan la teoría de la mente (capacidad de inferir e interpretar los estados mentales y afectivos del otro), la intencionalidad, la empatía y el juicio moral. Entre los nodos críticos de estas redes se encuentra la amígdala, región que, probablemente a través de sus conexiones fronto-temporales, indexa la saliencia del estímulo (es decir, su prominencia en el campo perceptual/atencional). En este trabajo evaluamos los correlatos de las inferencias sobre el daño percibido. Para ello, empleamos un paradigma validado a través de RMf, seguimiento ocular y registros de EEG. Durante la tarea, medimos los LFP en tres pacientes con electrodos de profundidad ($N = 115$) ubicados en la amígdala y en varias regiones frontales, temporales y parietales. Los registros de iEEG mostraron que el daño intencional indujo actividad temprana en la amígdala (< 200 ms), que a su vez predijo la atribución de la intencionalidad. La actividad de la amígdala fue la única que sistemáticamente discriminó entre las condiciones y predijo la clasificación de intencionalidad de los estímulos. Además, el análisis de conectividad mostró que el daño intencional presenta un intercambio de información fronto-temporal en ventanas temporales tempranas. Los resultados apoyan la visión de las “múltiples vías” de la amígdala y destacan su rol en la codificación rápida de la intención de dañar y la saliencia –componentes críticos de la teoría de la mente y la evaluación moral.

3.2 INTRODUCCIÓN

Percibir y reaccionar al daño dirigido hacia uno mismo u otro individuo es crucial para la supervivencia y la interacción social. De hecho, la valoración de acciones

deliberadamente dañinas moldea la moralidad humana [40-42]. La evaluación moral involucra mecanismos neurocognitivos que sustentan la teoría de la mente, la intencionalidad, la preocupación empática y el juicio moral [94-97]. Diversos estudios de neuroimagen han demostrado que estos dominios cognitivos involucran redes ampliamente distribuidas [41, 97, 98]. La amígdala es una estructura crítica de estas redes [40], probablemente a través de sus conexiones fronto-temporales que indexan la saliencia (es decir, la prominencia en el campo perceptual/atencional) del estímulo [43].

Sin embargo, la evidencia disponible sobre cognición moral presenta varias limitaciones. En primer lugar, los estudios de RMf son incapaces de detectar diferencias tempranas entre mecanismos relevantes [99]. En segundo lugar, en los estudios de RMf la señal de la amígdala presenta una pobre relación señal/ruido debido a sus fluctuaciones ante la presentación de estímulos producidas por las venas próximas a la región que provienen de áreas distantes del cerebro [100]. En tercer lugar, estudios de EEG/MEG basados en el análisis de regiones subcorticales son estimativos e imprecisos. Por lo tanto, no existe evidencia decisiva sobre la posible participación directa y temprana de la amígdala en la detección del daño intencional.

Para rodear estas limitaciones, evaluamos inferencias sobre el daño percibido utilizando un paradigma previamente validado a través de RMf y seguimiento ocular [41], y de registros de EEG [101, 102]. Los participantes observaron situaciones en las que dos personas interactuaban y que involucraban daño intencional, daño no intencional o ningún daño (condición neutra). La tarea consistió en determinar si las acciones fueron intencionales o no. Todos los estímulos fueron presentados en una secuencia de tres cuadros (T1: 500 ms, T2: 200 ms, T3: 1000 ms; ver sección 3.3.3).

3.3 MATERIALES Y MÉTODOS

3.3.1 PARTICIPANTES

En este estudio participaron tres pacientes con epilepsia refractaria, a los que se les ofreció intervención quirúrgica para aliviar su condición. El sujeto 1 era una mujer diestra, de 19 años, con un año de educación terciaria completo y padecía epilepsia fármaco-resistente desde los 16 años. El sujeto 2 era un hombre de 59 años, zurdo, con estudios universitarios completos, que sufría de epilepsia fármaco-resistente desde los 42 años. El sujeto 3 era una mujer de 30 años, zurda, con estudios universitarios completos que sufría de epilepsia

desde los 18 años. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito de acuerdo con la Declaración de Helsinki, y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. Ellos fueron debidamente informados acerca del objetivo de la investigación antes de dar su consentimiento, y se les dijo que podrían interrumpir la tarea en cualquier momento, si así lo deseaban. No obstante, todos ellos se mostraron atentos y colaborativos, no sólo durante este experimento, sino también en las tareas siguientes requeridas por nuestro protocolo de evaluación (fuera del alcance del presente trabajo). Su desempeño cognitivo durante la tarea fue preciso (Anexo I, Tabla Adicional I.1).

3.3.2 REGISTRO DE SEÑALES

Se registraron señales corticales directas a partir de electrodos semirrígidos de múltiples derivaciones implantados en cada paciente. Los electrodos utilizados tenían un diámetro de 0.8 mm y contenían 5, 10 o 15 contactos de 2 mm de ancho y 1.5 mm de separación (DXI Medical Instruments). El sistema de monitoreo de video-SEEG (Micromed) registra hasta 128 sitios de contacto simultáneamente. Los tres sujetos tenían electrodos implantados en la amígdala izquierda, aunque cabe destacar que dos de ellos eran zurdos. No se registraron datos de la amígdala derecha. Todos los pacientes fueron seleccionados cuidadosamente de modo que las amígdalas de las que se obtuvieron los registros fueran distales a los focos epilépticos, y ninguna señal de esta región presentó actividad epiléptica (véase a continuación). Se registraron 128 sitios de contacto en el sujeto 1, 90 sitios de contacto en el sujeto 2, y 105 sitios de contacto en el sujeto 3. Las señales fueron adquiridas con una frecuencia de muestreo de 1024 Hz.

Luego de la cirugía de implante de electrodos, a cada paciente se le realizó una resonancia magnética y una tomografía computarizada. Ambas imágenes volumétricas se coregistraron en un espacio afín, y fueron normalizadas utilizando el *toolbox* de SPM8 de MATLAB. Se obtuvieron las coordenadas MNI (un sistema de coordenadas normalizadas del Instituto de Neurociencias de Montreal) de cada sitio de contacto y sus respectivas áreas de Brodmann con ayuda del software MRIcron (se enumeran en el Anexo I, Tabla Adicional I.2). Utilizamos la posición normalizada de los sitios de contacto de los electrodos en un espacio de coordenadas MNI porque este procedimiento permite definir los resultados de los pacientes en un espacio común (Foster *et al.*, 2015).

3.3.3 DISEÑO EXPERIMENTAL: TAREA Y ESTÍMULOS

Utilizamos una adaptación de la Tarea de Interferencia de Intención (IIT, del inglés *Intention Inference Task*) [41, 101, 102]. La tarea evalúa la detección de la intención en tres contextos: (i) daño intencional, en el que una persona inflige un daño intencionalmente sobre otra (por ejemplo, empujar a alguien de la silla); o (ii) daños no intencionales, en los que una persona daña involuntariamente a otra persona; y (iii) situaciones neutras o de control en las que no se produce ningún tipo de daño (por ejemplo, una persona recibe una flor de las manos de otra). La IIT evalúa la comprensión de la naturaleza de una acción (involuntaria o deliberada), y la intención dañina del agresor. Consta de 25 escenarios animados (11 intencionales, 11 no intencionales, 3 neutrales), y un ensayo de práctica para cada categoría (antes de la tarea). Los sujetos realizaron la tarea dos veces (Sujeto 2, tres veces). Aunque se trata de un número reducido de ensayos, los registros iEEG son robustos, gracias a su excelente relación señal-ruido [13]. Cada escenario consistió de tres imágenes digitales a color presentadas de manera sucesiva para semejar movimiento. La duración de la primera, segunda y tercera imagen de la animación fue de 500 (T1), 200 (T2) y 1000 (T3) ms, respectivamente. Para mayor información sobre la validación de estímulos con medidas conductuales y de seguimiento ocular ver Anexo I, Información Adicional, Análisis 1.2.1. Para observar ejemplos de estímulos adicionales e información de validación, ver la Fig. 3.1A, y dentro del Anexo I, la Fig. Adicional I.1; e Información Adicional, Análisis 1.2.2.

Como se observa en la Fig. 3.1A, las imágenes excluían los rostros de los protagonistas de la interacción, por lo cual, los pacientes no observaron expresiones o reacciones faciales en las animaciones. Sin embargo, las expresiones y posturas corporales proporcionaron suficiente información sobre la intencionalidad del agente que realiza la acción. Se les pidió a los participantes que respondieran sobre la intencionalidad de la acción (¿la acción dañina fue intencional?). La pregunta fue respondida seleccionando 'Sí' o 'No' con dos botones diferentes.

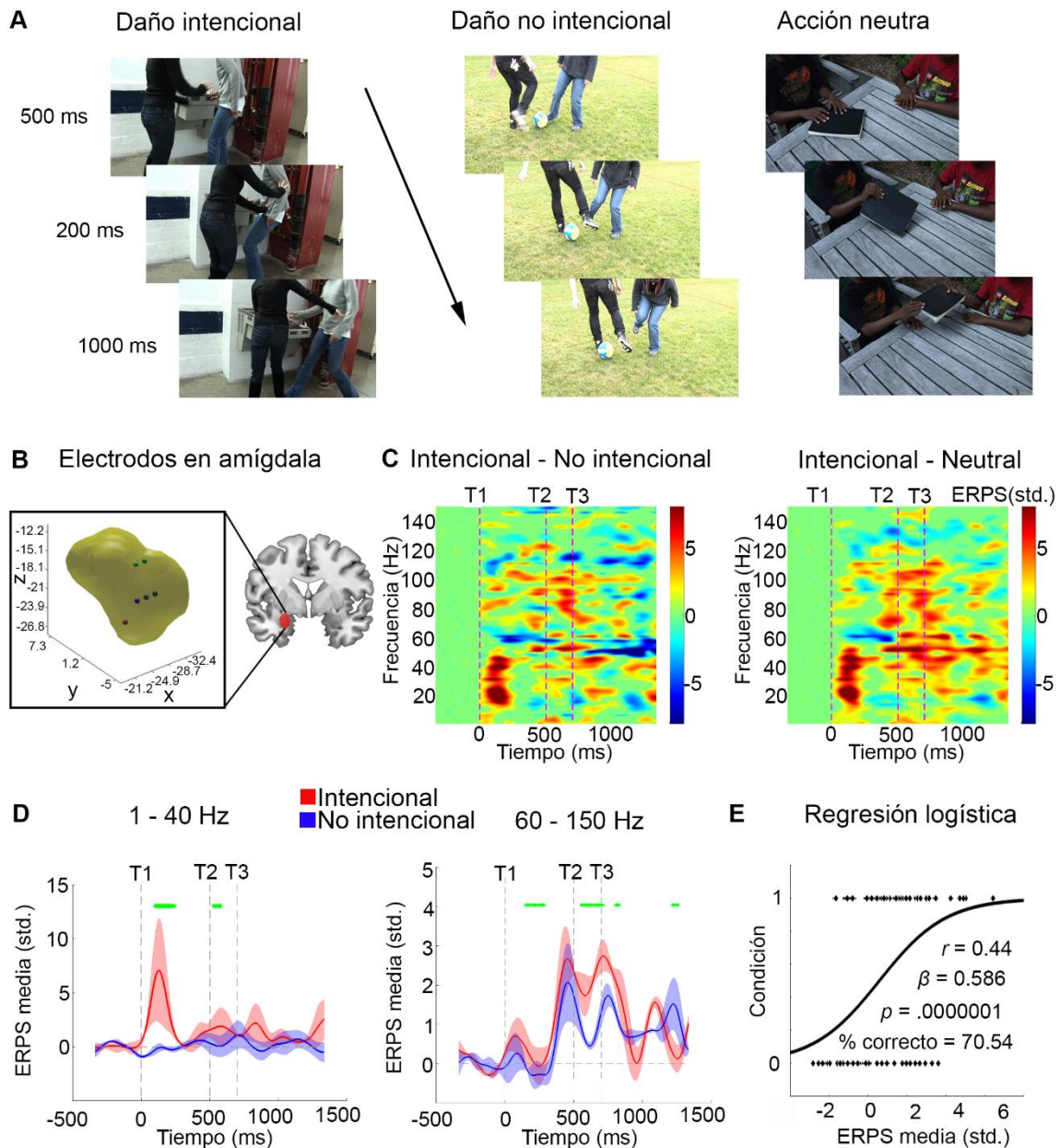


Figura 3.1. Respuestas de la amígdala al daño intencional. (A) Ejemplos de los tipos de estímulo utilizados para las condiciones intencional, no intencional y neutral, junto con la duración temporal de la presentación de cada imagen. (B) Sitios de contactos de los electrodos en la amígdala. (C) Mapas de tiempo-frecuencia. T1, T2, y T3 representan los tiempos en las que las imágenes digitales fueron presentadas. Se asignó un valor de cero a los puntos de los mapas que no fueron significativos ($p < .05$) respecto de la línea de base. *Izquierda*: Sustracción de los mapas de tiempo-frecuencia de la amígdala entre las condiciones intencional y no intencional. *Derecha*: Sustracción de los mapas de tiempo-frecuencia de la amígdala entre las condiciones intencional y neutra. (D) Promedio de diferentes rangos de frecuencia de la potencia espectral obtenida en los mapas de tiempo-frecuencia para las condiciones intencional y no intencional. Los puntos verdes identifican diferencias significativas entre condiciones (*bootstrapping*, $p < .01$). El sombreado alrededor de las curvas representa el error estándar de la media (SEM, del inglés *standard error of the mean*) *Izquierda*: Rango de frecuencia entre 1 y 40 Hz. *Derecha*: Rango de frecuencias entre 60 y 150 Hz. (E) Regresión logística binaria entre condiciones (intencional = 1, no intencional = 0) y el valor

espectral promedio entre 60 y 150 Hz en la ventana temporal de 0 a 1000 ms ($\beta = 0.59$, $r = 0.44$, $p = .0000001$, categorización correcta = 70.54%).

3.3.4 ANÁLISIS DE DATOS

3.3.4.1 PREPROCESAMIENTO DE LAS SEÑALES

En primer lugar, se filtraron las señales entre 1 y 200 Hz con un filtro pasa-banda de respuesta infinita al impulso de fase cero. Luego, se aplicó un filtro Notch a 50 Hz y frecuencias armónicas (100 Hz, 150 Hz), para eliminar los artefactos de la interferencia de línea [103, 104]. Se adaptaron funciones de EEGLAB [105] para llevar a cabo los procesos de filtrado antes indicados. Se descartaron aquellos sitios de contacto que presentaron artefactos y formas de onda patológicas. Esto fue realizado mediante una inspección visual de los registros por parte de expertos en epilepsia y aplicando los siguientes criterios: (i) los valores de señal no deben exceder cinco veces el valor medio de la señal; y / o (ii) muestras consecutivas no deben exceder 5 desviaciones estándar (SD) del gradiente medio [84, 103]. Luego de eliminar aquellas señales que no cumplieran los criterios mencionados, se utilizaron un total de 115 sitios de contacto (35 sitios de contacto para el sujeto 1, 44 para el sujeto 2 y 36 para el sujeto 3, Anexo I, Fig. Adicional I.2).

Luego de preprocesar las señales, fueron referenciadas a la media [106] –se sustrajo del registro de cada sujeto el valor promedio de los contactos respectivos. Finalmente, los datos fueron segmentados en épocas de 2000 ms, incluyendo como línea de base un período inicial pre-estímulo de -500 a 0 ms. Las épocas fueron corregidas por la línea base [84, 107] -se sustrajo el valor medio de la señal basal a cada uno de los puntos de la época [27, 108-110]. Se adaptaron *scripts* de EEGLAB [105] para realizar los pasos de segmentación en épocas y la corrección por la línea de base.

Nótese que en los estudios de iEEG no se reporta el nivel de posibles artefactos de movimiento de las señales registradas [8, 84, 86, 111-127], puesto que el mismo se encuentra ausente en la gran mayoría de estas señales [8].

3.3.4.2 ANÁLISIS DE TIEMPO-FRECUENCIA

El espectro de potencia relacionado a eventos (ERPS, del inglés *event-related power spectrum*) se ilustró a través de mapas de tiempo-frecuencia que fueron calculados a

través de la Transformada de Fourier de tiempo corto (*Short-Time Fourier Transform*, longitud de ventana: 250 ms, paso 8 ms, solapamiento de ventana 97%) [128]. Este método se implementó adaptando las funciones del script *newtimef.m* de EEGLAB [105]. Como el análisis de frecuencia se realizó con ventanas centradas (es decir, se considera que el tiempo bajo evaluación es el que corresponde al valor central de la ventana), el valor temporal imparcial más temprano que se puede establecer es de ~ 125 ms, que es el tiempo que se corresponde con el extremo derecho de la ventana cuando el centro está en 0 ms (presentación del estímulo T1, ver Anexo I, Información Adicional, Discusión 1.3.2). Los mapas de tiempo-frecuencia se normalizaron a la línea de base, es decir, se sustrajo punto a punto el promedio de la ventana correspondiente a -500 – 0 ms pre-estímulo, y se dividió por el desvío estándar de esta ventana temporal para cada frecuencia.

Se calcularon los mapas de tiempo-frecuencia para cada condición (acciones intencionales, no intencionales y neutrales) y se calcularon las restas entre ellos (intencional - no intencional; intencional – neutral; y no intencional - neutral). Para identificar aumentos/disminuciones de potencia espectral significativos respecto de los valores basales, se utilizaron pruebas de permutación de Monte Carlo (1000) combinadas con *bootstrapping*, siguiendo reportes previos con registros intracraneales [27, 129]. Este método ofrece una solución para problemas de comparación múltiple, y tiene la ventaja de no requerir supuestos sobre la distribución de los datos. Consiste en dividir aleatoriamente a los datos combinados de cada condición, y realizar pruebas *t* sobre ellos. Este proceso se repitió 1000 veces para construir la distribución de los valores *t* bajo la hipótesis nula. La misma se descarta si el valor *t* resultante es mayor al 5% más extremo de la distribución ($p < .05$) [92, 130-133].

Se promediaron los valores obtenidos en los mapas de tiempo-frecuencia para los rangos entre 1 a 40 Hz y 60 a 150 Hz para las condiciones intencionales y no intencionales, y se utilizó la misma estadística descripta para la comparación punto a punto de las señales promediadas para cada condición a lo largo del tiempo.

3.3.4.3 REGRESIÓN LOGÍSTICA A NIVEL DE ENSAYOS INDIVIDUALES

A través de una regresión logística se evaluó si la potencia espectral media de cada ensayo discriminaba la atribución de intencionalidad del sujeto sobre el estímulo. La variable dependiente fue la condición no intencional (0) o intencional (1) de acuerdo a la

categorización del sujeto. La variable independiente fue el valor promedio del espectro de potencia en el intervalo entre 0 y 1000 ms, respecto del comienzo del estímulo, para el rango de frecuencia de 60-150 Hz de cada ensayo. El umbral estadístico considerado fue de $p < .01$. Los valores atípicos se detectaron utilizando la prueba de Tukey (factor de distancia = 1.5) [134]. Se detectaron tres valores atípicos y se omitieron del análisis. Este procedimiento se realizó para los valores del espectro de potencia de la amígdala y para las otras regiones, agrupadas por regiones de interés para cada sujeto (ver a continuación).

3.3.4.4 COMPARACIÓN ENTRE LA AMÍGDALA Y EL RESTO DE LAS REGIONES

Para evaluar la potencia espectral de la amígdala y su capacidad de distinguir entre condiciones (regresión logística) en relación con las otras regiones, implementamos un análisis de tres pasos: (i) evaluamos cuáles eran las regiones que discriminaban la condición intencional de la línea de base, y entre la condición intencional de la no intencional; (ii) comparamos la potencia espectral de la activación de la amígdala con la de las áreas que discriminaron condiciones en el paso anterior; y (iii) realizamos regresiones logísticas de datos de ensayos individuales como predictores de la clasificación de sujetos. Referirse al Anexo I, Información Adicional Análisis 1.2.3 para más detalles sobre este análisis.

3.3.4.5 ANÁLISIS DE CONECTIVIDAD DE LA AMÍGDALA A TRAVÉS DE LA MEDIDA wSMI

Para analizar la conectividad de la amígdala con otras regiones en cada sujeto, utilizamos la medida wSMI [135]. Este método calcula un índice no lineal que cuantifica el intercambio de información entre dos señales que previamente fueron transformadas en símbolos. Al definir un valor de k , el número de muestras que representan un símbolo, y τ , la separación temporal entre ellas, el método se sensibiliza a un determinado rango de frecuencias. Se calculó, entonces, la probabilidad conjunta entre pares de señales para cada par de canales, para cada ensayo, habiendo fijado los valores de $k = 3$ y $\tau = 32$ ms, por lo tanto, estableciendo el rango de frecuencia a 1-10 Hz. Las señales se filtraron con un filtro paso bajo a 10 Hz para evitar efectos de *aliasing* (ver Anexo I, Información Adicional, Métodos 1.1.1).

Se calcularon los coeficientes de wSMI para las señales registradas de la amígdala con el resto de las regiones de cada sujeto para las condiciones intencionales y no

intencionales (sin considerar la ventana temporal correspondiente a la línea de base). La comparación estadística entre los valores de conectividad obtenidos para cada condición fue realizada mediante la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Se rechazó la hipótesis nula para valores t mayores que el 5% más extremo de la distribución (es decir, $p < .05$). Se utilizó el *toolbox* BrainNet Viewer [136] para la visualización de los resultados obtenidos con wSMI.

3.3.4.6 CONECTIVIDAD FUNCIONAL PARA LAPSOS TEMPORALES BREVES

Para estudiar la correlación entre diferentes regiones se realizó un análisis de conectividad funcional [137] de la ventana temporal temprana (de 0 a 500 ms). Las señales se filtraron primero en dos rangos de bandas de frecuencia, 1 a 40 Hz y 60 a 150 Hz, para las señales intencionales y no intencionales. Se calculó la correlación de Pearson entre las señales de diferentes regiones para cada sujeto de las muestras temporales correspondientes a 0-500 milisegundos. Consideramos que un sujeto tiene n muestras (una para cada sitio de contacto), denotada por $x_i(t)$, donde i es el número del sitio de contacto del sujeto ($i = 1, 2, \dots, n$) y t indica el tiempo de muestra dentro de una época ($t = 1, 2, \dots, T$). La matriz de conectividad funcional entre la región i y la región j se define como el coeficiente de correlación de Pearson entre $x_i(t)$ y $x_j(t)$:

$$C_{ij} = \frac{\sum_{t=1}^T (x_i(t) - \bar{x}_i)(x_j(t) - \bar{x}_j)}{\sqrt{\sum_{t=1}^T (x_i(t) - \bar{x}_i)^2} \sqrt{\sum_{t=1}^T (x_j(t) - \bar{x}_j)^2}}$$

El valor medio de $x_i(t)$ está dado por:

$$\bar{x}_i = \left(\frac{1}{T}\right) \sum_{t=1}^T x_i(t)$$

Las comparaciones estadísticas entre los valores de correlación obtenidos para cada condición se realizaron con *bootstrapping* como se describió anteriormente. Se utilizó el *toolbox* BrainNet Viewer [136] para visualizar los resultados.

Con el fin de cuantificar características de las redes resultantes y comparar entre las condiciones intencionales y no intencionales, se calculó la correlación considerando

la distancia euclidiana entre cada par de electrodos [135] y luego se realizó un análisis estadístico utilizando *bootstrapping*, como se describió previamente.

Para controlar por la condición neutral, realizamos el mismo análisis, excepto que la matriz de condición neutral se sustrajo de las matrices de la condición intencional y no intencional. Luego se compararon estadísticamente las matrices resultantes utilizando *bootstrapping*, como fue descrito previamente.

3.4 RESULTADOS

Durante la tarea, medimos los LFP en tres pacientes (sujetos 1, 2 y 3) con electrodos de profundidad ($n = 115$) colocados en la amígdala (Fig. 3.1B, $n = 6$) y varias regiones frontales, temporales y parietales ($n = 109$; véase Anexo I, Fig. Adicional I.2 y Tabla Adicional I.2).

El aumento de la potencia espectral en la amígdala discriminó tanto la intencionalidad (intencional vs. no intencional) como el contenido (daño vs. neutral) durante los primeros 200 ms después del inicio del estímulo (T1) a 1-40 Hz y a través de T1-T2-T3 en 60-150 Hz (Fig. 3.1C y Fig. Adicional I.3). Los análisis estadísticos (*bootstrapping*) revelaron una mayor actividad para el daño intencional que para no intencional en una ventana de tiempo temprana (80-200 ms, 1-40 Hz) y a través de los intervalos temporales T1-T3 en 60-150 Hz (Fig. 3.1D). Esto se observó para cada paciente por separado (ver Anexo I, Tabla Adicional I.3).

Además, un análisis de ensayo por ensayo (*single trial*) de las respuestas de la amígdala (promediado durante T1-T3) entre 60 y 150 Hz predijo la respuesta de clasificación del sujeto acerca de la intención de daño en los estímulos (Fig. 3.1E), lo cual no ocurrió para ninguna otra región (Anexo I, Fig. Adicional I.4). La amígdala fue la única región que discriminó entre condiciones en todos los sujetos (tanto en bandas de frecuencia bajas como en altas), y predijo la clasificación de los eventos.

Para examinar si la modulación en la amígdala mostraba acoplamiento con otras regiones, analizamos tanto (i) las conexiones entre la amígdala y el resto de las regiones durante la presentación del estímulo completo (la secuencia de las tres imágenes), como (ii) la conectividad en el rango de 1-40 Hz y 60-150 Hz entre todos los sitios registrados en etapas temporales tempranas. Primero, a través de un análisis de wSMI [135], exploramos la integración y transmisión de información global de conexiones no lineales de la amígdala con el resto de las regiones. A frecuencias relativamente bajas (1-10 Hz),

se observó una mayor conectividad fronto-amigdalina (cada sujeto por separado: Sujeto 1: área motora suplementaria mesial / lateral; Sujeto 2: corteza orbito-frontal; Sujeto 3: giro frontal inferior, pars orbitalis, giro frontal media lateral y posterior; prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, umbral de $p < .05$) para el daño intencional en relación con el daño no intencional (Fig. 3.2A). Las respuestas evocadas de estas regiones prefrontales, que exhibieron una conectividad temprana con la amígdala, presentaron modulaciones tardías relacionadas con la presentación de los estímulos (Anexo I, Fig. Adicional I.5). También evaluamos la conectividad funcional entre todos los sitios registrados en una ventana temporal temprana ($\sim T1$: 0-500 ms). Una vez más, en comparación con el daño no intencional, el daño intencional indujo una conectividad fronto-temporal mayor en todos los pacientes (Fig. I.2B), incluso cuando se controló por la condición neutral (Anexo I, Fig. Adicional I.6). Además, encontramos que el daño intencional provocó un aumento de la conectividad fronto-temporal a distancias de mediano y largo alcance (Anexo I, Fig. Adicional I.7). Por lo tanto, la detección del daño intencional se asoció con un mayor intercambio de información fronto-amigdalino durante T1-T3 y con el acoplamiento fronto-temporal en etapas tempranas ($\sim T1$).

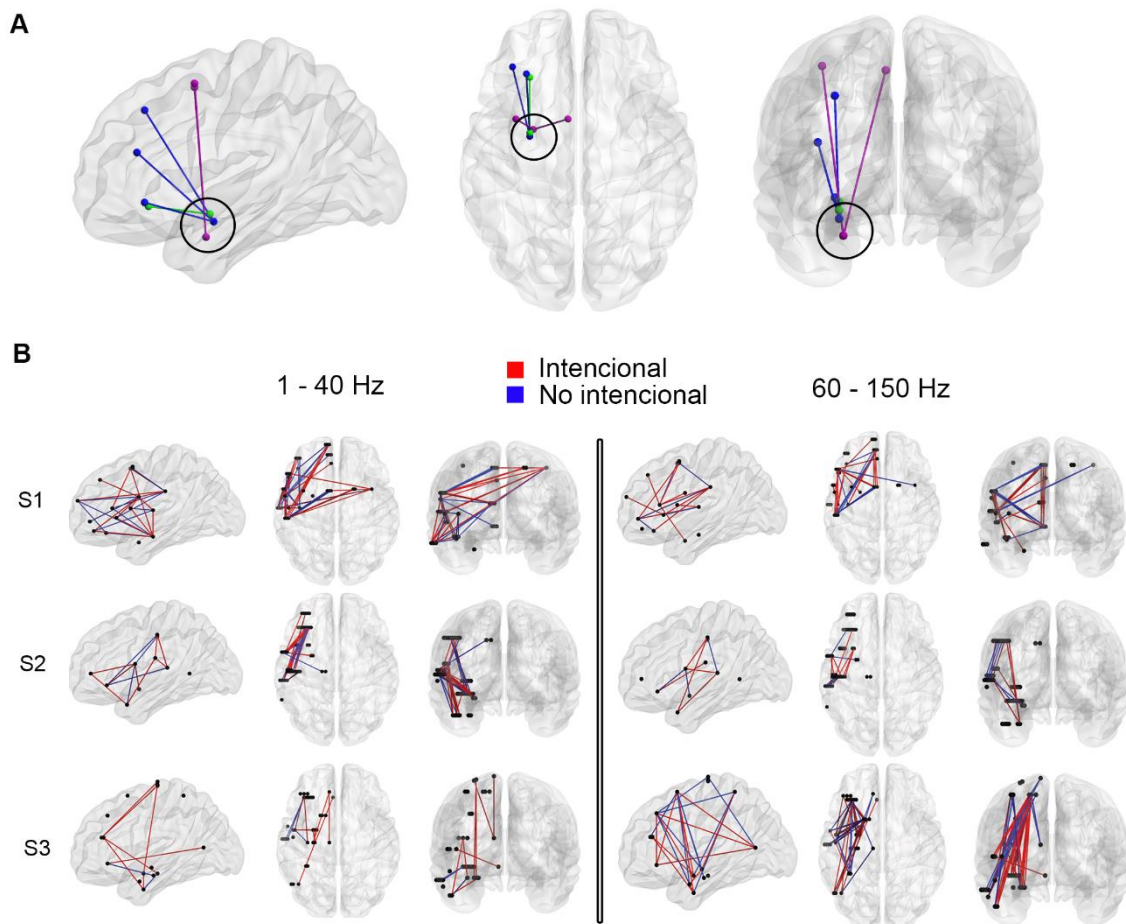


Figura 3.2. Conectividad cortico-límbica y fronto-temporal de acciones intencionales. (A) WSMI. Conexiones significativas entre la amígdala y regiones frontales para la condición intencional (prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, $p < .05$ para todos los sujetos). Cada color representa un sujeto diferente. (B) Conectividad funcional para lapsos temporales breves. Se grafican las correlaciones significativas de las condiciones intencionales y no intencionales para cada sujeto en una ventana temporal de 0 a 500 ms. Las líneas y el ancho de las mismas reflejan los valores t y sus magnitudes absolutas, respectivamente. *Izquierda:* Rango de frecuencias entre 1 y 40 Hz. *Derecha:* Rango de frecuencias entre 60 y 150 Hz.

3.5 DISCUSIÓN

El concepto de intencionalidad se ha definido de diversas maneras en la literatura. Aquí, proponemos que el daño es intencional en la medida en que refleja la motivación del perpetrador para lastimar deliberadamente a otra persona, lo que lleva a un juicio moral mayormente negativo (Anexo I, Información Adicional, Discusión 1.3.1). Hemos seleccionado un conjunto de estímulos validados que permiten una categorización temprana del daño intencional vs. el daño no intencional, controlando las variables básicas (como la familiaridad) (Anexo I, Información Adicional, Análisis 1.2). Estudios

futuros deberán evaluar las modulaciones tempranas de la actividad de la amígdala por intencionalidad, mediante la manipulación de las variables básicas y otras dimensiones cognitivas potencialmente relevantes (Anexo I, Información Adicional, Discusión 1.3.1).

La amígdala tiene un rol central en el procesamiento y transmisión de estímulos salientes sensoriales para guiar el comportamiento y la toma de decisiones [138]. De acuerdo con esta afirmación, en este trabajo la actividad de la amígdala en 60-150 Hz (un rango de frecuencias que potencialmente captura los picos de los disparos de las neuronas [139]) predijo el desempeño conductual a nivel de ensayos individuales, de forma similar a como fue reportado anteriormente para el aprendizaje aversivo [140]. La participación rápida (~ 125 ms) de esta estructura replica hallazgos previos de EEG [101, 102], destacando su rol en otros procesos automáticos [43], tales como la saliencia emocional y el reconocimiento de caras/objetos (ver Anexo I, Información Adicional, Discusión 1.3.2 para una evaluación más profunda de este hallazgo). Nótese que la amígdala es sensible a las modulaciones por la saliencia del estímulo a frecuencias relativamente bajas [138] y altas [141]. El hecho de que otras regiones no presenten un nivel de discriminación similar, evidenció el rol específico de la actividad de la amígdala en la atribución de intencionalidad [40].

Asimismo, observamos un acoplamiento temprano de redes cortico-límbicas asociadas al procesamiento de daño intencional [40] (Anexo I, Información Adicional, Discusión 1.3.3). Esto es coherente con modelos existentes de cognición social [97, 98, 142] y redes fronto-amigdalinas tempranas [43]. Usando un método novedoso (wSMI) [135], observamos un aumento del intercambio de información a frecuencias relativamente bajas (1-10 Hz) para las acciones intencionales. Debido a que la oscilación theta (4-8 Hz) fronto-amigdalina aumenta durante el procesamiento de estímulos aversivos [138], esto puede ser un indicio sobre el rol general del acoplamiento a baja frecuencia entre estas regiones frente a eventos inductores de aversión. Más aún, los aumentos tempranos en la conectividad fronto-temporal sugieren una rápida propagación de la modulación de la actividad en la amígdala hacia otras regiones. Tal afirmación es consistente con los hallazgos de que (i) el flujo de actividad desde estructuras límbicas a frontales ocurren entre 190-347 ms [143]; (ii) los estímulos salientes modulan la actividad cortical en etapas tempranas (~100 ms) [25]; lo que causa (iii) un procesamiento fronto-temporal distribuido y en paralelo [109, 144] (ver Anexo I, Información Adicional, Discusión 1.3.2).

Nuestros resultados ofrecen una evidencia espaciotemporal sin precedentes sobre el rol de la amígdala en la codificación temprana de la intención, la posterior categorización de los eventos dañinos y la modulación automática de las conexiones cortico-límbicas, todas observadas en cada sujeto de forma independiente.

3.5.1 RELEVANCIA DE LOS MODELOS TEÓRICOS DE LA COGNICIÓN MORAL

Basándonos en estudios previos de RMf que incluyeron análisis de conectividad funcional [40, 145] y medidas de EEG de alta densidad [101, 102], especulamos que la amígdala puede detectar el daño intencional de forma temprana y luego transmitir esta información a redes prefrontales para guiar la toma de decisiones sociales, incluida la evaluación moral, el juicio (corteza prefrontal ventromedial) y el castigo (corteza prefrontal dorsolateral). Además, trabajos previos muestran que la conectividad funcional entre la amígdala y la corteza prefrontal presenta un aumento en su acoplamiento cuando los individuos perciben daño intencional en comparación con el daño no intencional [145], especialmente para el castigo del daño intencional [40]. Por lo tanto, nuestros resultados integran (a) las redes fronto-temporales propuestas involucradas en la cognición moral [97, 142] con (b) el procesamiento temprano del acoplamiento fronto-temporal, y (c) explicaciones empíricas [42, 146] y teóricas [147] que reflejan el rol fundamental que desempeñan los juicios de intencionalidad en la cognición social humana y, más particularmente, en la cognición moral.

3.5.2 LIMITACIONES Y EVALUACIONES ADICIONALES

Aunque las medidas intracraneales proveen una fuente única de información que no se puede obtener a través de métodos no invasivos, también presentan limitaciones importantes. Hemos adoptado varias medidas precautorias para minimizar los efectos causados por el tejido patológico en las señales (ver sección 7.6).

En el presente trabajo no pudimos examinar las diferencias de lateralidad en las activaciones amigdalinas, un problema que requiere más investigación. Estudios recientes sugieren que la amígdala izquierda está implicada en la determinación de la cooperación intencional [148], el daño resultante y la intención del agente [149], el daño relacionado con la pertenencia o no a grupos [150], la evitación del daño y la interacción de la valencia

del estímulo [151], la rápida orientación de la vista hacia caras temerosas enmascaradas [152], la agresión reactiva asociada con anomalías anatómicas [153], las transgresiones morales y sociales en presencia de una audiencia [154] y la modulación del dolor percibido causada por el contexto social [155]. Sin embargo, otros estudios de neuroimagen muestran que la amígdala derecha esta involucrada en la generación y regulación de emociones desagradables [156], el procesamiento de imágenes emocionales negativas [157] y las respuestas cerebrales empáticas relacionadas con rostros dinámicos temerosos [158]. Además, registros intracraneales de la amígdala derecha se asocian a un efecto temprano de la mirada [159] e inducen oscilaciones acopladas en respuesta a estimulación de dolor con láser [160].

Los estudios anteriores tienen dos desventajas: (i) la mayoría se realizaron utilizando técnicas de neuroimagen, que no son buenos indicadores de lateralidad dado el nivel de ruido inherente y el artefacto de la señal; y (ii) ninguno de ellos presenta hipótesis específicas sobre lateralidad. Los estudios de lesiones son importantes para determinar los efectos de lateralidad. Las lesiones de la amígdala izquierda afectan el procesamiento cortical auditivo de las emociones vocales [161] y la facilitación emocional de la resolución de la interferencia [162]. Por otro lado, los estudios de lesiones muestran que la amígdala derecha puede influir en la retención de estímulos emocionales complejos [163] y su actividad se modula por emociones negativas [164, 165]. Por lo tanto, los roles funcionales izquierdo y derecho de la amígdala en la detección de daño intencional y estímulos relacionados no son claros. Se requieren estudios futuros con registros intracraneales de la amígdala derecha (e idealmente, bilaterales) para dilucidar los efectos de lateralidad implicados en la detección del daño intencional.

3.5 CONCLUSIÓN

El presente estudio de gran resolución espaciotemporal determinó el involucramiento temprano y fundamental de la amígdala en la detección de la intención de daño, guiada por la saliencia del estímulo y el acoplamiento rápido y en paralelo con otras regiones. Los resultados presentes ayudan a clarificar la teoría de las "múltiples vías" de la amígdala. Sin embargo, nuestros resultados también resaltan el rol crítico de la amígdala en la codificación y clasificación automática del daño intencional, una habilidad relevante para la supervivencia y el juicio moral.

CAPÍTULO 4. DIFERENCIAS CONSISTENTES ENTRE EL DESEMPEÑO Y LA DECODIFICACIÓN DEL TIPO DE ESTÍMULO Y LA VALENCIA A PARTIR DE ACTIVIDAD LOCAL Y DE RED

4.1 RESUMEN

El enfoque de las diferencias individuales estudia la relación entre el desempeño conductual y sus correlatos neurales, al centrarse en el análisis de la variabilidad entre individuos en contraposición al abordaje típico que busca efectos comunes a nivel grupal. Desde esta perspectiva, en este estudio examinamos marcadores intracraneales sensibles a la eficiencia conductual en una tarea de valencia dual que evalúa el reconocimiento emocional facial y léxico en sujetos con perfiles conductuales diferenciales (eficiente, al límite de la eficiencia, ineficiente). Primero, estudiamos los potenciales evocados para replicar hallazgos previamente reportados. Luego, aplicamos análisis de patrones multivariados (MVPA, del inglés *multivariate pattern analysis*, también denominado *decodificación*) a la serie temporal y a la conectividad de redes. Respecto de las series temporales, la clasificación del tipo de estímulo emuló el gradiente conductual entre los sujetos, pero no así la clasificación de la valencia. No obstante, la decodificación de la medida de conectividad de redes sí permitió la clasificación del tipo de estímulo y la valencia, y fue sensible al gradiente de desempeño entre sujetos. Este resultado se replicó cuando se incluyó únicamente regiones comunes entre sujetos. Los resultados sugieren que la clasificación de la conectividad de redes parece más sensible a la información asociada a procesos distribuidos como la valencia emocional, que no depende críticamente de estructuras discretas, sino de la participación acoplada de regiones extendidas. Las medidas de red combinadas con métodos de clasificación pueden ofrecer información útil para estudiar las características individuales y comprender la variabilidad del desempeño interindividual. Este abordaje basado en la clasificación de coeficientes de conectividad podría extrapolarse a otras técnicas de neuroimagen debido a su sensibilidad al desempeño conductual en el tipo de estímulo y valencia a nivel individual.

4.2 INTRODUCCIÓN

Típicamente, los procesos cognitivos se describen a través de características que se infieren luego de promediar muestras de múltiples sujetos y así sólo se observan aquellos atributos comunes en los sujetos (este procedimiento se suele utilizar en técnicas no invasivas para mejorar la relación señal/ruido). Si bien este abordaje ha procurado hallazgos importantes sobre las funciones cognitivas relativas a regiones aisladas que interactúan con otras, no proporciona suficientes detalles sobre la función cerebral individual [166]. Lo mismo sucede con las medidas conductuales, que generalmente exhiben gran variabilidad entre los sujetos de un grupo [65, 70, 167] y entre los grupos de distintos estudios (por ejemplo, [168] vs.[169], o [44] vs. [170] vs. [171])). Consecuentemente, la actividad neuronal subyacente podría variar en relación con el desempeño general de cada sujeto, como se ha propuesto en enfoques recientes que realzan la importancia del estudio de las diferencias individuales de la función cerebral [14].

En este sentido, estudios anteriores han evaluado la variabilidad dentro del sujeto a través de análisis de ensayo-a-ensayo (*single trial*) [172]. Sin embargo, no siempre es posible asociar exitosamente la actividad neuronal con el desempeño conductual a este nivel, por lo cual quedarían excluidos índices potencialmente informativos [173]. Una alternativa prometedora consiste en estudiar las trazas neurales diferenciales en *sujetos con diferentes perfiles conductuales*, lo que puede proporcionar múltiples aportes teóricos y clínicos para la neurociencia [174]. El presente estudio de iEEG emplea esta estrategia para buscar marcadores neurales multidimensionales de desempeño en una tarea de procesamiento emocional facial y léxico en sujetos que presentaron perfiles conductuales diferenciales entre sí: uno de ellos realizó la tarea de forma eficiente, mientras que otro lo hizo al límite de la eficiencia, y el último fue ineficiente.

El procesamiento de rostros y palabras, y el reconocimiento de su valencia emocional, son fundamentales en las interacciones sociales y, por tanto, han sido ampliamente estudiadas por la neurociencia cognitiva. En particular, la iEEG es un método que permite obtener información espacio-temporal precisa sobre la dinámica de redes en estos dominios [71, 175]. Específicamente, los procesos faciales involucran principalmente al giro fusiforme, en particular el área fusiforme de las caras (*fusiform face area*) [28, 63], el surco temporal superior y la corteza occipital inferior [46, 47, 50, 169, 176, 177], mientras que los procesos léxicos están asociados principalmente con actividad temprana en áreas visuales, el giro fusiforme medio, el giro temporal superior y medio, el giro supramarginal y el área de Broca [52, 53, 65, 66]. La valencia emocional

tanto de caras como de palabras modula la actividad en redes ampliamente distribuidas que abarcan estructuras prefrontales, orbitofrontales, occípito-temporales, parietales y subcorticales (cuerpo estriado, amígdala, ínsula) [27, 56, 57, 71]. Sin embargo, a nuestro entender ningún estudio de iEEG hasta el presente ha explorado las trazas neuronales individuales de sujetos con perfiles de desempeño contrastivos durante el procesamiento de estímulos faciales y semánticos con valencia positiva y negativa. El objetivo de este trabajo es brindar nuevas perspectivas sobre las bases neuronales de la variabilidad conductual interindividual en estos dominios.

Con este fin, examinamos registros de iEEG de tres sujetos con perfiles conductuales contrastivos en una tarea de valencia dual [44, 45]. Esta tarea requiere que los sujetos categoricen la valencia emocional positiva o negativa de dos tipos de estímulos: caras (felices / tristes) y palabras (agradables / desagradables). Para cada sujeto se determinaron índices conductuales mediante el cálculo de la eficiencia inversa (IES, del inglés *inverse efficiency score*), que combina el tiempo de reacción (RT) y la precisión de respuesta [178], y luego fueron comparados con las IES de un grupo control. Cada sujeto presentó un perfil de desempeño particular: uno de ellos (S1) demostró ser eficiente, otro (S2) al límite de la eficiencia, y el tercero (S3) fue ineficiente. En particular, la singularidad de los registros de iEEG permitieron esclarecer aspectos espaciotemporales centrales de la neurocognición [29, 84, 119, 123] en relación al desempeño conductual, como lo muestran estudios previos con muestras cuyos tamaños fueron similares [26, 32, 179] o incluso más pequeños [20, 21, 25, 28, 29, 33] que los de este estudio.

Para alcanzar nuestros objetivos, llevamos a cabo un estudio multidimensional novedoso. Primero analizamos los iERP y las oscilaciones intracraneales relacionadas a eventos (iERO, del inglés *intracranial event-related oscillations*) para replicar efectos bien establecidos en estudios previos y así evaluar si estaban presentes en nuestra muestra. A continuación, examinamos si el gradiente conductual de los sujetos podría deberse a alteraciones en su capacidad de procesamiento general al comparar la actividad durante la tarea con actividad durante el estado de reposo en el que el sujeto no realiza ninguna tarea cognitiva específica (se le solicita que no piense en nada en concreto). La hipótesis subyacente es que cualquier déficit se vería reflejado en porcentajes de clasificación menores (siguiendo el perfil conductual), ya que sería más difícil establecer distinciones relacionadas con la tarea y el estado de reposo. Esto nos permitió determinar si los perfiles conductuales jerárquicos de los sujetos se vieron influenciados por alteraciones

electrofisiológicas inespecíficas. Luego, utilizando MVPA sobre la actividad neural, evaluamos si el desempeño conductual de cada sujeto se veía reflejado en la clasificación de estímulos. Este procedimiento fue aplicado tanto a las series temporales como a los coeficientes de conectividad (que identifican las redes relevantes involucradas en el procesamiento de la tarea) para estudiar las modulaciones neuronales locales y el intercambio de información global [135], respectivamente. Las propiedades de la red fueron caracterizadas en mayor detalle a través del índice de expansión modular (una medida topográfica que cuantifica la extensión de la red) y el coeficiente de flujo (una medida de grafos que evalúa la capacidad de los nodos para conducir la información). En todos los casos, analizamos las series temporales y patrones de conectividad de los estímulos (caras, palabras) y su valencia emocional (positiva, negativa).

4.3 MATERIALES Y MÉTODOS

4.3.1 PARTICIPANTES

En este estudio participaron tres sujetos con epilepsia refractaria a quienes se les ofreció intervención quirúrgica para aliviar su condición. S1 era una mujer de 29 años con título universitario; S2 era un hombre de 32 años con estudios secundarios completos; S3 era un hombre de 57 años con título universitario. Los tres sufrían de epilepsia resistente al tratamiento farmacológico desde los 18, 8 y 42 años, respectivamente, y ninguno de ellos tenía un historial de abuso de drogas o alcohol. Todos los pacientes se sometieron a una extensa evaluación clínica y tenían visión normal o corregida. Durante el monitoreo, se redujo o eliminó la terapia anticonvulsivante para facilitar los episodios de crisis epilépticas. Sin embargo, ningún sujeto tuvo ataques epilépticos dentro de las 12 horas previas al estudio. Todos los sujetos fueron debidamente informados acerca del objetivo de la investigación antes de dar su consentimiento, y se les dijo que podrían interrumpir la tarea en cualquier momento, si así lo deseaban. No obstante, todos ellos se mostraron atentos y colaborativos, no sólo durante este experimento, sino también en las tareas siguientes requeridas por nuestro protocolo de evaluación (fuera del alcance del presente trabajo).

El desempeño conductual de cada paciente se comparó con el de una muestra control de cinco sujetos pareados por sexo, edad y educación (tres grupos control, uno para cada sujeto, Anexo II, Tablas Adicionales II.2-II.4). Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito de acuerdo con la Declaración de Helsinki, y el

estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

4.3.2 REGISTROS DE SEÑALES

Se registraron señales corticales directas, a través de electrodos semirrígidos de múltiples derivaciones implantados en cada paciente siguiendo el mismo procedimiento de descrito en la sección 3.3.2. Todos los pacientes contaban con implantes en el hemisferio izquierdo, en regiones relevantes para el procesamiento de la tarea, tales como el giro peri-fusiforme, los giros superior y medio-temporal, y el giro occipital inferior [168, 169] (Fig. 4.1A) y ningún sitio de registro presentó actividad epiléptica (ver más abajo para detalles metodológicos).

Los planes de implante para S1 y S3 incluían únicamente regiones del hemisferio izquierdo, al igual que la mayor parte de los electrodos de S2 –aunque tres electrodos fueron implantados en el hemisferio derecho. En este estudio solamente se incluyeron los electrodos en el hemisferio izquierdo para evitar factores de confusión respecto de la lateralidad y la variabilidad del muestreo de regiones de los implantes diferenciales entre individuos.

4.3.3 DISEÑO EXPERIMENTAL

4.3.3.1 TAREA DE VALENCIA DUAL

Utilizamos una versión modificada de la tarea de asociación de valencia dual [44, 45], que incluyó dos tipos de estímulos positivos y negativos: caras de felicidad ($N = 60$) y de enojo ($N = 60$); y palabras en castellano agradables ($N = 60$) y desagradables ($N = 60$). Todos los estímulos fueron seleccionados de un conjunto de estímulos utilizados en estudios previos de EEG [44, 170, 171, 180, 181]. La tarea estaba dividida en dos bloques, cada uno de los cuales comprendía 90 estímulos faciales y 90 estímulos léxicos (180 estímulos por bloque, y un total de 360 estímulos para cada tarea, ver Anexo II, Fig. Adicional II.1). Los estímulos faciales y léxicos fueron presentados alternadamente en cada bloque. Los participantes se sentaron cómodamente en una habitación con luz tenue, frente a una computadora. Se les solicitó que evaluaran la valencia emocional de los estímulos presentados en la pantalla, apretando uno de dos botones designados como ‘positivo’ o ‘negativo’. Los participantes respondieron con los dedos índice y medio de

la mano hábil. Cada prueba comenzaba con una cruz de fijación en el centro de la pantalla (“+”) durante 1000 ms. Luego, aparecía un estímulo (cara o palabra) durante 200 ms, seguido de una pantalla en blanco hasta que el sujeto respondiera. El intervalo entre ensayos variaba aleatoriamente entre 700 y 1000 ms. Inmediatamente después de una categorización incorrecta, el participante recibía un *feedback* negativo (indicado con una “X” en el centro de la pantalla). El experimento fue programado con el software E-Prime, y duró aproximadamente 20 minutos.

4.3.3.2 REGISTROS DE ESTADO DE REPOSO

Para determinar si las diferencias conductuales podrían ser atribuidas a alteraciones cerebrales generales, analizamos marcadores neurales para la clasificación de actividad en reposo y relacionada a la tarea. Si los perfiles conductuales jerárquicos de los sujetos estuviesen determinados por la respuesta neural global, estos dos tipos de patrones neurales serían indistinguibles. Más aún, si la respuesta global estuviera afectada diferencialmente en cada sujeto, encontraríamos en consecuencia repuestas diferenciales. Para obtener los registros de estado de reposo, se les solicitó a los sujetos que se recuesten y permanezcan en silencio durante 7 minutos [182, 183]. Además debían intentar mantenerse inmóviles, con los ojos abiertos, pensando en sus actividades cotidianas.

4.3.4 ANÁLISIS DE DATOS

4.3.4.1 ANÁLISIS CONDUCTUAL

Para cuantificar al desempeño conductual se utilizó la IES, una métrica estandarizada compuesta por el RT y la precisión. Esta medida combina las contribuciones de las dos dimensiones conductuales simultáneamente [184-188]. Además, permite controlar el sesgo introducido por RT rápidos con baja precisión, o por RT lentos con alta precisión, y es oportuna para simplificar el estudio de las respuestas conductuales cuando se analizan múltiples dimensiones de una misma tarea, como ocurre en este caso. El valor de IES, expresado en milisegundos, se calculó dividiendo el RT promedio por la proporción de respuestas correctas [184, 186, 187, 189, 190]. Cuanto mayor es su valor, peor es el desempeño. En otras palabras, una alta eficiencia está relacionada con un valor bajo de IES. Se calculó un valor de IES global para cada sujeto, combinando todos los ensayos

de la tarea, y para cada tipo de estímulo y condición de valencia, en forma separada (caras y palabras, por un lado, y valencia positiva y negativa, por otro).

Se realizaron pruebas estadísticas a través de pruebas *t* de Crawford de dos colas y métodos Bayesianos de Monte Carlo, ambos adecuados para el estudio de caso único (Anexo II, Información Adicional, Métodos 1.1.1). Los resultados de estas pruebas determinaron el perfil conductual de cada sujeto. Complementariamente, este procedimiento se aplicó para la edad, nivel de educación, RT y precisión para cada sujeto en relación a su grupo control. No se realizó ninguna comparación estadística entre sujetos, sino que sus perfiles fueron definidos a través de la comparación con grupos control pareados para cada uno de ellos.

4.3.4.2 PREPROCESAMIENTO DE LAS SEÑALES

Las señales registradas durante la realización de la tarea y en estado de reposo se procesaron de manera similar, siguiendo las pautas descritas en la sección 3.3.4.1. Luego de aplicar estos criterios, se conservaron 87 contactos para S1, 88 para S2 y 80 para S3 (Fig. 4.1A). Las señales se referenciaron a la media, se segmentaron en épocas desde -0.25 a 1 s en relación al tiempo de presentación del estímulo, y se corrigieron por la línea de base.

Se segmentaron los datos registrados en reposo en épocas de un segundo de duración (la longitud de la ventana post-estímulo), para posibilitar las comparaciones entre la actividad asociada a la tarea y la correspondiente al estado de reposo. Se controló que no presentaran artefactos [191], y se utilizó un total de 360 épocas (el número de ensayos de la tarea).

4.3.4.3 ANÁLISIS PRELIMINARES

Para evaluar si los correlatos neurales de los sujetos discriminaban entre los tipos de estímulos y las valencias, realizamos análisis de replicación de iERP e iERO basándonos en evidencia bien establecida sobre aspectos anatómicos, temporales y oscilatorios (Anexo II, Información Adicional, Análisis 1.2.1).

4.3.4.4 MARCADORES NEURALES DE DESEMPEÑO

Para explorar las relaciones entre el desempeño conductual de los sujetos y la actividad asociada a la tarea, analizamos varios marcadores: (i) el desempeño de la clasificación de las series temporales, (ii) las propiedades topológicas y de grafos de redes de conectividad, y (iii) la clasificación de coeficientes de conectividad. En primer lugar, se realizaron comparaciones estadísticas entre la actividad registrada durante el desarrollo de la tarea y el estado de reposo para determinar si las diferencias conductuales podrían ser atribuibles a problemas en el funcionamiento cerebral general. Posteriormente, obtuvimos los mismos marcadores neurales para estudiar todas las variables de la tarea, vale decir: tipo de estímulo (caras y palabras) y valencia (negativa y positiva) para caracterizar las señales temporales y los patrones de conectividad subyacentes al desempeño individual. Además, obtuvimos los mismos marcadores neurales considerando regiones comunes en todos los sujetos, y en áreas específicas en cada sujeto, para analizar si los resultados obtenidos podrían ser explicados por la cobertura anatómica diferencial de los electrodos entre sujetos, y para tener noción acerca de la relevancia de áreas individuales, respectivamente (ver Anexo II, Información Adicional, Análisis 1.2.2.). Respecto del último punto, se realizó un análisis adicional para RT rápidos vs. RT lentos en diferentes regiones de cada sujeto para evaluar qué regiones podrían estar relacionadas con esta capacidad (Anexo II, Información Adicional, Análisis 1.2.3).

4.3.4.5 MVPA

A través del MVPA, examinamos en cada sujeto la dinámica temporal de la eficiencia de clasificación entre señales adquiridas durante el reposo y durante la realización de la tarea, y luego, entre las señales adquiridas durante la realización de la tarea para el tipo de estímulo y valencia, utilizando como variables de entrada (*features*) los electrodos preprocesados. Para llevar a cabo estos análisis, se utilizó un *script* de Python [192] – para mayores detalles del método, ver [193] y el Anexo II, Información Adicional, Métodos 1.1.2.

Cada clasificador se evaluó en su capacidad para (i) clasificar entre condiciones en cada punto temporal de la señal, utilizando el mismo instante de tiempo para entrenar y evaluar el modelo, y (ii) generalizar la evaluación a otros instantes temporales (anteriores y posteriores). Una vez entrenados los tiempos de entrenamiento (t) de clasificadores lineales, cada uno de ellos fue evaluado en función de su habilidad para

discriminar entre los dos tipos de ensayos en cualquier tiempo t' . Por lo tanto, este método conduce a una matriz de generalización temporal de tiempo de entrenamiento – tiempo de evaluación. En cada punto de la matriz, el desempeño de la decodificación se calcula a partir del área bajo la curva (AUC, del inglés *area under the curve*). Los clasificadores entrenados y evaluados en el mismo instante de tiempo corresponden a los valores de la diagonal de dicha matriz de t^2 elementos, y, por lo tanto, se hace referencia a ellos como decodificación “diagonal”. Para cada sujeto, obtuvimos un índice único de decodificación, el área total bajo la curva (TAUC, del inglés *total area under the curve*), calculando el área encerrada entre cada curva de decodificación diagonal y el nivel de azar para cada análisis. Dicho índice refleja la capacidad del clasificador para decodificar correctamente cada tipo de estímulo en un intervalo de 0 a 1 segundos.

Se realizaron análisis estadísticos en las variables de salida de cada uno de los clasificadores mediante pruebas U de Mann-Whitney. El umbral de significancia elegido fue $p < .05$, corregido por múltiples comparaciones utilizando la tasa de descubrimientos falsos (FDR, del inglés *false discovery rate*), mediante una función del *toolbox* MNE [192], diseñada para tal fin. Los tamaños de los efectos se resumieron junto con los valores de AUC computados a partir de análisis de la curva de característica operativa del receptor (ROC, del inglés *receiver operating characteristic*). Un valor de AUC de 50% implica que las predicciones verdaderamente positivas son igualmente probables en relación a la obtención de falsos positivos; un valor de AUC de 100% indica una perfecta predicción, sin la presencia de falsos positivos.

4.3.4.6 ANÁLISIS DE CONECTIVIDAD (wSMI)

La conectividad entre regiones en reposo y durante el desarrollo de la tarea fue estimada para cada sujeto a través de la medida wSMI [135] (ver sección 3.3.4.5 y Anexo I, Información Adicional, Métodos 1.1.1), que ha demostrado ser útil en el análisis de datos de iEEG [84, 86], EEG [88, 90, 92, 194] y MEG [195, 196]. Además, el cálculo de la métrica se realiza ensayo por ensayo (*single trial*), lo que permite realizar comparaciones estadísticas entre condiciones de un solo sujeto. Los parámetros fueron fijados ($k = 3$, $\tau = 16$ ms) para que la métrica fuese sensible a frecuencias entre 1 y 21 Hz. Dicho rango fue elegido basándonos en evidencia que demuestra su relevancia en todas las dimensiones de la tarea: procesamiento de palabras [197], específicamente utilizando una medida de conectividad [198], procesamiento de caras [61, 199, 200] y procesamiento de valencia

[201], así como también procesamiento de caras y palabras conjuntamente [202]. Para ver detalles sobre un análisis adicional realizado para frecuencias más altas (13-45 Hz), ver Anexo II, Información Adicional, Análisis 1.2.5.

Se realizaron comparaciones estadísticas entre las matrices wSMI de reposo y asociada a la tarea obtenidas a partir de intervalos temporales de 1 segundo (en el segundo caso, se utilizaron intervalos de 1 segundo post-estímulo), a través de pruebas de permutación de Monte Carlo (1000), en combinación con métodos *bootstrapping*, tal como fue reportado en otros estudios intracraneales [27, 84, 129], y descripto anteriormente.

Para el análisis de datos asociados a la tarea, se calcularon matrices wSMI para cada tipo de estímulo (caras y palabras), entre 0 y 1 segundo post-estímulo, y las mismas fueron comparadas estadísticamente, tal como fue detallado previamente. Se utilizó el mismo procedimiento para cada valencia (negativa y positiva), independientemente del tipo de estímulo. Para la visualización de las redes de wSMI se utilizó el *toolbox* Brain Net Viewer [136].

4.3.4.7 EXTENSIÓN MODULAR

Utilizamos una medida topográfica llamada extensión modular (*modular span*) [203] para cuantificar la conectividad global y la extensión de las redes, resultantes de la comparación estadística de las matrices wSMI del estado de reposo y las obtenidas durante el desarrollo de la tarea, para cada dimensión (tipo de estímulo y valencia), por sujeto.

Esta medida no toma en cuenta la ubicación de los electrodos y mide el promedio ponderado de la distancia topográfica de un módulo identificado en una red. En este caso, con el objetivo de cuantificar la extensión de la red, definimos al módulo como la red (el conjunto de coeficientes) wSMI estadísticamente significativa, que representa las conexiones relevantes entre pares de electrodos para una comparación dada. Se calculó la extensión modular para las redes resultantes de la comparación estadística entre la actividad en reposo vs. durante la tarea y para los análisis de redes relacionadas con la tarea (tipo de estímulo y valencia).

Dado un grafo binarizado de los valores de la red, de acuerdo a si dichos valores están por encima o por debajo de un umbral (inclusión o exclusión en la red, según el criterio de significancia), se definió la extensión modular S de un módulo M como:

$$S = \frac{1}{n_M} \sum_{(i,j) \in M} d_{ij} * w_{ij}$$

donde n_M representa el número de nodos en el módulo e (i,j) constituyen un par de nodos pertenecientes al módulo, d_{ij} es la distancia euclídea normalizada entre el par de nodos correspondiente, y w_{ij} es el peso de la conexión entre los nodos i,j . Consideramos que los pesos fueran los valores t obtenidos de los análisis estadísticos efectuados entre los índices de las matrices wSMI de las diferentes condiciones (reposo y durante la tarea; tipo de estímulo y valencia). Nótese que, puesto que d_{ij} es la distancia normalizada (i.e., $d_{ij}=1$ para los pares de nodos más alejados de cada sujeto), la extensión modular es un índice adimensional. Así definida, la extensión modular puede ser interpretada como una suma ponderada de las longitudes topográficas de todas las conexiones entre los nodos de un módulo, escalado por el tamaño del módulo. Valores más altos indican redes más extensas y densamente conectadas.

Esta es una medida ilimitada, lo cual plantea desafíos en cuanto a la interpretación de los resultados para redes muy amplias. Por lo tanto, para contextualizar los valores obtenidos de extensión modular de redes en reposo y durante la tarea, calculamos un valor de referencia para cada sujeto. Con este objetivo, consideramos el valor medio de la distancia y el valor t promedio para todos los pares de nodos posibles, tanto en redes de reposo como en las asociadas a la tarea, y así representamos la extensión modular de una red saturada en la que todos los nodos estuvieran conectados.

4.3.4.8 COEFICIENTES DE FLUJO

Partiendo de las redes de conectividad de wSMI, estimamos para cada nodo su centralidad local y su capacidad de conducir información a sus vecinos mediante el coeficiente de flujo [204]. Mientras que la extensión modular refleja propiedades globales de las redes, esta medida local estima la capacidad de un nodo para conducir información desde y hacia sus nodos vecinos. Opera independientemente de la ubicación del electrodo, y su cálculo se basa en los caminos de longitud (*path length*) 2 de cada nodo. El índice se obtiene dividiendo el número de caminos que atraviesan al nodo por el número total de sus posibles caminos (nos referimos al cociente entre el número de caminos de longitud 2 que

presenta el nodo sobre el total de los posibles). Aquellas regiones que sean centrales actúan como puentes entre distintos conjuntos de nodo y, por tanto, exhibirán altos coeficientes de flujo. Los coeficientes de flujo pueden ser interpretados como una medida local de centralidad de intermediación (*betweenness centrality*), restringida al primer nivel de vecindad alrededor del nodo central (los vecinos inmediatos) y los caminos de longitud 2. Los coeficientes de flujo fueron normalizados entre 0 y 1. Para determinar si el grafo analizado presentaba una estructura diferente a una organización aleatoria, utilizamos una prueba *t* de Crawford de dos colas [205-208], que es típicamente utilizada para el análisis de caso único y un grupo control, con el fin de realizar comparaciones estadísticas entre los coeficientes de los nodos de las redes wSMI (tipo de estímulo vs. valencia) calculados para esta tarea, y el promedio de los coeficientes de flujo de cinco matrices aleatorizadas, en las cuales todos los enlaces son re-establecidos de forma estocástica [209]. Únicamente se incluyeron para los análisis aquellos nodos que son parte de las redes wSMI significativas (lo que en la sección 4.3.4.7 se tomó como *módulo*, ver sección 4.3.4.6).

4.3.4.9 MVPA DE CONECTIVIDAD WSMI

Utilizando MVPA examinamos si los coeficientes wSMI obtenidos para las redes podrían discriminar satisfactoriamente entre señales asociadas a la tarea y aquellas obtenidas en reposo, así como también entre las siguientes condiciones: tipo de estímulo (caras vs. palabras), valencia (negativa vs. positiva), valencia de caras (negativa vs. positiva), y valencia de palabras (negativa vs. positiva). El procedimiento y los análisis estadísticos realizados fueron exactamente los mismos que los descriptos previamente, con la salvedad de que las variables de entrada (*features*) fueron los coeficientes wSMI, en lugar de las series temporales registradas de todos los electrodos. Para retener el conjunto de coeficientes wSMI con mayor probabilidad de contener información útil –eliminando aquellos que, más probablemente, podrían introducir ruido en la clasificación [210, 211] –, efectuamos un proceso de selección de variables de entrada (*features*). Esto es, en cada iteración, se incluyeron los coeficientes de conectividad dentro del percentil 10 en base a pruebas *F* (esto implica un paso adicional de procesamiento ejecutado por la librería *sklearn* de Python, que fue la que utilizamos). El valor de corte seleccionado es un valor usual, considerado como el valor por defecto en diversas librerías de aprendizaje automático, tal como *sklearn* [212], y *nilearn* [213]. Puesto que el cálculo de las matrices

de conectividad wSMI se efectúa en ventanas temporales (ver secciones 4.3.4.6., 3.3.4.5 y el Anexo I, Información Adicional, Métodos 1.1.1), consideramos tres intervalos distintos: entre 0 y 0.5 segundos, entre 0.5 y 1 segundo, y entre 0 y 1 segundo.

4.4 RESULTADOS

4.4.1 RESULTADOS CONDUCTUALES

Para todas las condiciones (caras, palabras, valencia negativa y positiva), cada sujeto presentó un perfil conductual particular en relación a su grupo control correspondiente (se utilizaron grupos control diferentes para cada sujeto dadas sus diferencias sociodemográficas). El valor global de IES de S1 fue similar al de su grupo control, al igual que las IES en todas las categorías consideradas. Para S2, la IES mostró una tendencia de eficiencia, considerando que su p -valor estuvo cerca (pero por encima) del umbral establecido, $p = .05$. Lo mismo ocurrió en todas las categorías de caras y palabras. Sin embargo, la IES de S2 para valencia negativa fue similar al de su grupo de control, mientras que la IES para valencia positiva fue significativamente menor en comparación con sus controles. Finalmente, la IES global de S3 fue significativamente menor que el de sus controles respectivos, al igual que para todas las condiciones consideradas. En resumen, los resultados conductuales confirmaron la presencia de un gradiente en los tres sujetos, en relación a sus respectivos grupos de control: el desempeño fue normal o eficiente para S1, en el límite de la eficiencia para S2, e ineficiente para S3. Para mayores detalles, ver la Tabla 4.1 y la Fig. Adicional II.2. En concordancia con estos resultados, las estimaciones puntuales Bayesianas globales indicaron que los porcentajes de la población de control de cada sujeto que tendrían un desempeño menos eficiente (población sana vs. pacientes hospitalizados con electrodos intracraneales implantados) sería de 7.88%, 3.32% y 0.04% para S1, S2 y S3, respectivamente. Este mismo patrón se observó en todas las categorías consideradas (ver Tabla Adicional II.1). Además, siguiendo estudios previos [188], reportamos además los RT y valores de precisión por separado, con sus correspondientes análisis estadístico (Tablas Adicionales II.2 a II.4).

4.4.2 ANÁLISIS PRELIMINARES

Los resultados de iERP e iERO mostraron modulaciones para cada tipo de estímulo y valencia que replican hallazgos previamente reportados respecto tanto a la anatomía como

la temporalidad (ver Anexo II, Información Adicional, Análisis 1.2.1 y Fig. Adicional II.3).

Tabla 4.1 Puntajes de la eficiencia inversa (RT media/precisión) para cada sujeto y los resultados estadísticos de su comparación con los grupos control correspondientes.

	S1					S2					S3				
	IES (ms)		<i>p</i>	<i>t</i>	<i>zcc</i>	IES (ms)		<i>p</i>	<i>t</i>	<i>zcc</i>	IES (ms)		<i>p</i>	<i>t</i>	<i>zcc</i>
	S1	Controles				S2	Controles				S3	Controles			
Desempeño global	1061.96	859.24 ±107.18	.16	1.73	1.89	1374.31	787.36 ±213.73	.07	2.51	2.75	2269.05	996.69 ±123.75	.00	9.39	10.28
Caras	1010.42	815.03 ±132.95	.25	1.34	1.47	1300.25	750.51 ±201.91	.07	2.49	2.72	2473.63	1015.97 ±112.54	.00	11.82	12.95
Palabras	1114.17	905.13 ±96.70	.12	1.97	2.16	1450.99	826.55 ±229.71	.07	2.48	2.72	2082.58	977.61 ±141.97	.00	7.1	7.78
Negativo	1320.91	947.57 ±207	.18	1.65	1.8	1457.09	888.04 ±272.46	.13	1.91	2.09	2771.74	1025.84 ±137.15	.00	11.62	12.73
Positivo	936.32	744.41 ±104.26	.17	1.68	1.84	1274.89	650.09 ±188.14	.04	3.03	3.32	1726.02	891 ±206.88	.02	3.68	4.04

Resultados estadísticos (valores *p*, *t* y los tamaños de efecto representados como *zcc*) de la prueba t de Crawford de dos colas entre cada sujeto (sujeto 1, 2 y 3 indicados como S1, S2 y S3, respectivamente) y su grupo control correspondiente.

4.4.3 MARCADORES DE RESPUESTA NEURAL

Para examinar si las diferencias conductuales podrían ser atribuibles a daños generales en el funcionamiento cerebral, exploramos varios marcadores: la capacidad de decodificación de series temporales, medidas topológicas y de grafos sobre redes de conectividad, junto con la decodificación de coeficientes de conectividad. Para cada sujeto, la curva de decodificación diagonal entre las señales obtenidas durante el reposo y asociadas a la realización de la tarea mostró altos niveles de clasificación considerablemente por encima del azar durante toda la ventana temporal seleccionada (de un segundo), tal como se observa en los valores de AUC obtenidos para cada uno de ellos (Fig. 4.1B, izquierda). En otras palabras, la actividad neural subyacente al desempeño en la tarea y en estado de reposo fueron decodificadas con altos porcentajes de clasificación. Respectivamente, los valores mínimo y máximo de AUC fueron 59.1% y 88.8% para S1, 62.8% y 91% para S2, y 56.8% y 83.9% para S3. El índice TAUC, una medida utilizada

para ilustrar el grado de predicciones positivas verdaderas a lo largo del tiempo considerado, fue de 0.25 para S1, 0.31 para S2 y 0.23 para S3. Las matrices de generalización presentaron patrones similares entre sujetos (Fig. 4.1B, *derecha*, para más detalles ver Anexo II, Información Adicional, Análisis 1.2.4). En resumen, el grado de acierto en la clasificación entre la actividad durante la realización de la tarea y en reposo fue alto y similar entre sujetos.

Las redes de conectividad wSMI ($\tau = 16$ ms, $p < .05$) para la actividad durante la tarea, en comparación con la actividad en reposo presentaron topografías extendidas entre todas las regiones muestreadas (Fig. 4.1C), tal como indicaron los valores obtenidos de extensión modular: 33.3 para S1, 57.1 para S2 y 31.3 para S3 – dichos valores fueron 62%, 140% y 66% más altos con respecto a los valores de referencia en reposo: 20.6, 23.7 y 18.89, respectivamente. Los coeficientes de flujo normalizados para cada sujeto fueron similares. Por lo tanto, las redes de wSMI mostraron para todos los sujetos que la actividad neural durante el desarrollo de la tarea fue significativamente diferente en relación a la actividad registrada en reposo.

El MVPA de todos los coeficientes de conectividad wSMI presentó valores altos de AUC para todos los sujetos. Se alcanzaron precisiones de clasificación de más del 90% para los valores de conectividad de señales asociadas a la tarea y en reposo para todas las ventanas temporales consideradas (Fig. 4.1D). Por lo tanto, la decodificación de los valores de wSMI fue muy alta y similar entre sujetos, en todas las ventanas temporales consideradas.

Desde el punto de vista de actividad neuronal, todos los sujetos respondieron de manera similar durante el desempeño de la tarea en comparación con el reposo, tal como lo reflejan los resultados del MVPA de series temporales, análisis de conectividad wSMI y la decodificación de coeficientes de conectividad wSMI. De acuerdo con esto, las diferencias potenciales entre las condiciones específicas de la tarea (tanto conductuales como neurofisiológicas) no podrían ser causadas por alteraciones electrofisiológicas.

4.4.4 CARACTERIZACIÓN DEL DESEMPEÑO BASADO EN SERIES TEMPORALES Y CONECTIVIDAD

Para estudiar el desempeño conductual de los sujetos y la actividad durante el transcurso de la tarea, obtuvimos los mismos marcadores neurales que los utilizados para los análisis de actividad neural durante la tarea y en reposo (desempeño de decodificación de series

temporales de datos, medidas de conectividad topológicas y de grafos, y decodificación de coeficientes de conectividad), aplicados ahora al análisis de tipo de estímulo (caras y palabras) y valencia (negativa y positiva). Para controlar por el factor de confusión que representa a localización diferencial de electrodos entre sujetos, replicamos estos análisis considerando únicamente regiones implantadas en todos ellos. Los resultados que obtuvimos fueron similares a los que se muestran a continuación utilizando todos los electrodos de cada sujeto (ver Anexo II, Información Adicional, Análisis 1.2.2).

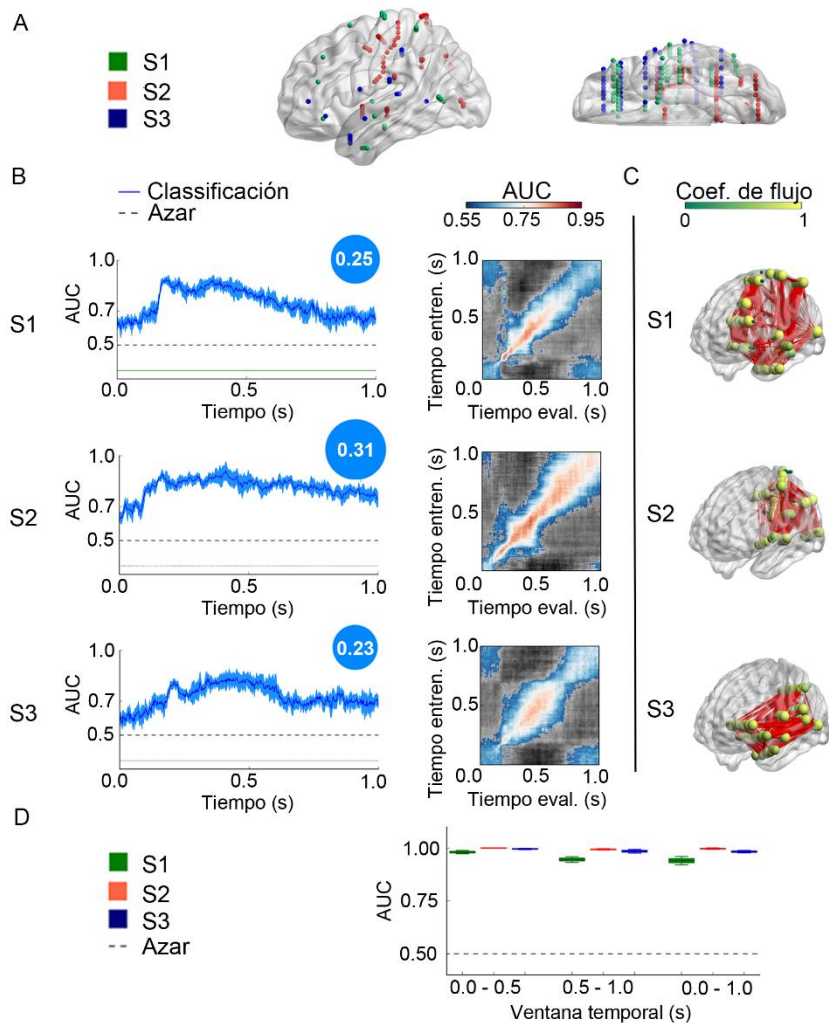


Figura 4.1. Marcadores de respuesta neural. (A) Sitios de contacto de los electrodos, codificados por color por cada sujeto (S1, S2 y S3 se refieren a los sujetos 1, 2 y 3, respectivamente). (B) *Izquierda:* Curvas AUC de decodificación diagonal de la actividad relacionada a la tarea y en reposo a lo largo de un segundo (post-estímulo, en el caso de señales relacionadas a la tarea). El sombreado alrededor de las curvas representa los valores del SEM. Las líneas verdes debajo del nivel de azar representan puntos significativos por encima de ese valor ($p < .05$, corregido por FDR). Los círculos azules en la esquina superior derecha de cada gráfico están dimensionados de manera proporcional al valor de TAUC respectivo, indicado dentro de cada círculo. *Derecha:* Matrices de generalización temporal de la decodificación. Los puntos no

significativos ($p > 0.05$) se identifican con el color gris. (C) Conexiones wSMI significativas de la actividad relacionada con la tarea ($p < .05$). Los nodos se encuentran escalados al valor normalizado de los coeficientes de flujo. (D) Decodificación de los coeficientes wSMI para la diferenciación entre la actividad de reposo y durante el desarrollo de la tarea, en tres ventanas de tiempo: 0 a 0.5 segundos (izquierda), 0.5 a 1 segundo (medio), y 0 a 1 segundo (derecha). Los resultados de cada sujeto están codificados por color. Todos los valores fueron significativamente superiores al valor de azar ($p < .05$, corregido por FDR). Las líneas medias en las cajas representan el valor de la mediana; las cajas se extienden entre los cuartiles inferior y superior, y las barras indican el rango de los datos. Valores de AUC para las tres ventanas temporales para S1: 97.5%, 92.9%, 92.5%; para S2: 99.9%, 99.2%, 99.5%; y para S3: 99.2%, 97.6%, 96.5%.

4.4.4.1 SERIES TEMPORALES

Para cada sujeto, la curva de decodificación diagonal presentó patrones distintos para la clasificación de tipo de estímulo (caras vs. palabras). S1 mostró valores de AUC por encima del valor de azar durante la mayor parte del tiempo dentro del primer segundo después de la presentación del estímulo (Fig. 4.2A, *arriba izquierda*), con 51.6% y 92.7% como valores mínimo y máximo, respectivamente. S2 presentó valores de AUC por encima del nivel de azar desde 0 hasta aproximadamente 0.75 segundos luego de la presentación del estímulo (Fig. 4.2A, *abajo medio*), con 49.2% y 88.9% como valores mínimo y máximo, respectivamente. S3 presentó valores de AUC por encima del nivel de azar entre 0.2 y 0.5 segundos después de la presentación del estímulo (Fig. 4.2A, *abajo izquierda*), con valores mínimo y máximo de 44.4% y 76.7%, respectivamente. Se observó un gradiente de eficiencia de decodificación a lo largo de los sujetos, como se ve reflejado por los valores AUC mínimos, máximos y los intervalos de tiempo en los cuales estuvieron por encima del nivel del azar. S1 obtuvo una clasificación significativa durante el mayor intervalo temporal, además de obtener los mayores valores máximo y mínimo, seguido por S2, y, finalmente, por S3. El mismo efecto se observó en los valores de TAUC, que fueron 0.25 para S1, 0.15 para S2 y 0.11 para S3. Las matrices de generalización mostraron patrones similares entre sujetos (ver Anexo II, Información Adicional, Análisis 1.2.4). Todos los resultados obtenidos a través de MVPA presentaron un gradiente de valores de forma similar a los obtenidos con IES, con el S1 presentando los mayores valores de clasificación, seguido por S2 y, luego, por S3. Este patrón se mantuvo incluso cuando se consideraron solamente las áreas comunes a los tres sujetos (Anexo II, Información Adicional, Análisis 1.2.2 y Fig. 4.3B), lo mismo que en la

decodificación de RT rápidos vs. lentos (Anexo II, Información Adicional, Análisis 1.2.3).

La valencia no pudo ser clasificada satisfactoriamente utilizando las series temporales. Los valores de AUC fluctuaron alrededor del nivel de azar y no se observó ningún efecto claro. Esto ocurrió para la clasificación entre valencia negativa y positiva, independientemente del tipo de estímulo (los valores fluctuaron alrededor del nivel de azar durante todo el segundo posterior a la presentación del estímulo para los tres sujetos). Estos mismos resultados negativos se obtuvieron para la clasificación de la valencia de caras y palabras por separado (Fig. Adicional II.4). Estos resultados negativos se obtuvieron también considerando solamente áreas comunes entre los sujetos (Fig. Adicional II.5).

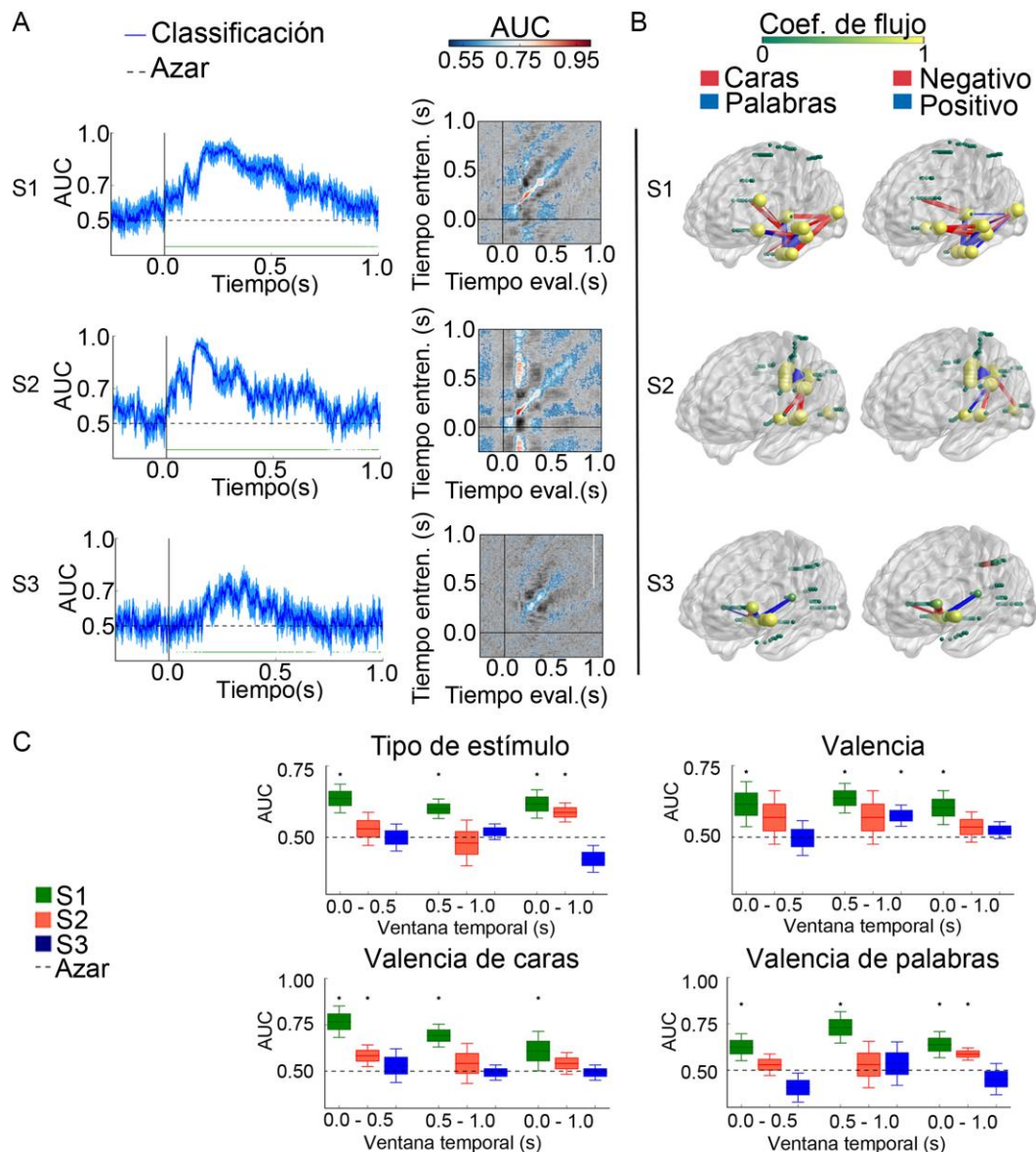


Figura 4.2 Caracterización del desempeño, basada en series temporales de datos y medidas de conectividad. (A) *Izquierda:* Curvas AUC de decodificación diagonal para tipo de estímulo (caras vs. palabras), entre -0.25 y 1 segundo. El sombreado alrededor de las curvas representa el valor SEM. Las líneas verdes debajo del nivel de azar representan puntos de clasificación significativos por encima de ese valor ($p < .05$, corregido por FDR). Los círculos azules en la esquina superior derecha de cada gráfico están dimensionados de manera proporcional al valor de TAUC respectivo, indicado dentro de cada círculo. *Derecha:* Generalización en el tiempo de la decodificación. Los puntos no significativos ($p > .05$) se indican en gris. (B) Conexiones wSMI significativas entre 0 y 1 segundo post-estímulo ($p < .05$). Los nodos se encuentran escalados al valor normalizado de los coeficientes de flujo. *Izquierda:* tipo de estímulos (caras vs. palabras). *Derecha:* Valencia (negativa vs. positiva). (C) Decodificación de los coeficientes wSMI de las redes, en tres ventanas de tiempo: 0 a 0.5 segundos (izquierda), 0.5 a 1 segundo (medio), y 0 a 1 segundo (derecha). Los resultados de cada sujeto están codificados por color. Las estrellas marcadas encima de las cajas en los gráficos representan valores significativamente superiores al valor de azar ($p < .05$, corregido por FDR). Las líneas medias en las cajas representan el valor de la mediana; las cajas se extienden entre los cuartiles inferior y superior, y las barras indican el rango de los datos. *Superior izquierda:* Valores de AUC para tipo de estímulo (caras vs. palabras), en las tres ventanas de tiempo, para S1: 63.6%, 60%, 61.7%; para S2: 53%, 48%, 58.7%; y para S3: 49.9%, 52%, 42.4%. *Superior derecha:* Valores de AUC para valencia (negativa vs. positiva), en las tres ventanas de tiempo, para S1: 61.5%, 63.6%, 60.3%; para S2: 56.9%, 56.9%, 53.5%; y para S3: 50%, 57.5%, 52.4%. *Inferior izquierda:* Valores de AUC para valencia de caras (únicamente se incluyeron las pruebas que implicaban valencia negativa o positiva de caras), en las tres ventanas de tiempo, para S1: 76.7%, 69.2%, 60.8%; para S2: 58.3%, 54.2%, 54.2%; y para S3: 53%, 49.2%, 49.2%. *Inferior derecha:* Valores de AUC para valencia de palabras (únicamente se incluyeron los ensayos que implicaban valencia negativa o positiva de palabras), en las tres ventanas de tiempo, para S1: 62.4%, 73.1%, 63.8%; para S2: 53%, 53%, 58.7%; y para S3: 40.6%, 53.6%, 45.2%.

4.4.4.2 CONECTIVIDAD DE WSMI

Los resultados de conectividad de wSMI ($\tau = 16$ ms, $p < .05$, ventanas temporales entre 0 y 1 segundo post-estímulo) fueron similares para el tipo de estímulo (caras vs. palabras) y valencia (negativa vs. positiva). La extensión de las redes wSMI presentaron un gradiente que sigue el patrón $S1 > S2 > S3$. S1 presentó redes extensa, S2 presentó algunas conexiones de largo alcance y más conexiones locales, y S3 presentó redes poco densas (Fig 4.2B *izquierda* para tipo de estímulo, valores de extensión modular: 1.11 para S1, 1.05 para S2 y 0.4 para S3; *derecha* para valencia, valores de extensión modular: 1.46 para S1, 1.14 para S2 y 0.69 para S3). Los coeficientes de flujo normalizados de los nodos conectados para ambos tipos de redes fueron similares para S1 y S2: los nodos involucrados tuvieron valores normalizados altos; en cambio, S3 presentó nodos con

valores variados en las dos redes. Utilizando pruebas *t* de dos colas comparamos los coeficientes de flujo de cada sujeto contra el valor medio de coeficiente de flujo de cinco redes aleatorizadas para cada condición. Estos resultados mostraron que únicamente los coeficientes de flujo para S1 fueron significativamente diferentes con respecto a los resultados obtenidos de las matrices aleatorias ($p = .006$ y $p = .007$, para tipo de estímulo y valencia, respectivamente). Estos mismos análisis arrojaron resultados no-significativos para S2 ($p = .74$ y $p = .32$, para tipo de estímulo y valencia, respectivamente) y para S3 ($p = .12$ y $p = .15$, para tipo de estímulo y valencia, respectivamente). En resumen, los análisis wSMI mostraron, para ambos el tipo de estímulo y valencia, que S1 presentó redes extensas, con coeficientes de flujo significativos, mientras que S2 mostró redes extensas, pero con coeficientes de flujo similares a los obtenidos para matrices aleatorias, y S3 exhibió redes dispersas con coeficientes de flujo similares a aquellos obtenidos para matrices aleatorias. Estos resultados fueron consistentes con el gradiente observado en los valores de IES de los pacientes.

El MVPA de wSMI en todas las condiciones (tipo de estímulo, valencia, valencia de caras y valencia de palabras) y en todas las ventanas de tiempo (entre 0 y 0.5 segundos, entre 0.5 y 1 segundo, y entre 0 y 1 segundos) reflejó que los valores promedio de AUC de S1 estuvieron significativamente por encima del valor de azar en cada categoría y en cada contraste (Fig. 4.2C). En cambio, los valores promedio de AUC de S2 estuvieron significativamente por encima del valor de azar únicamente para tres de los análisis realizados (ventana global para tipo de estímulo, ventanas tempranas para valencia de caras y ventana global para valencia de palabras). Finalmente, los resultados de AUC de S3 estuvieron significativamente por encima del valor de azar solamente para el análisis de valencia en la ventana temporal tardía. Una vez más, estos patrones de decodificación de los coeficientes de conectividad de wSMI son consistentes con el gradiente de resultados expuestos hasta ahora, mostrando, además, que únicamente cuando un sujeto resultó ser eficiente desde el punto de vista de los resultados conductuales, el MVPA asociado a los coeficientes wSMI logró una clasificación exitosa. Estos resultados se mantuvieron incluso considerando sólo áreas comunes entre sujetos (Anexo II, Información Adicional, Análisis 1.2.2 y Fig. 4.3C)

Se observaron resultados jerárquicos convergentemente para la clasificación del tipo de estímulo basada en las series temporales, la conectividad wSMI para tipo de estímulo y valencia (extensión modular y coeficientes de flujo normalizados), y la decodificación de los coeficientes de conectividad de wSMI para tipo de estímulo,

valencia y valencia de caras y palabras por separado, en cada ventana temporal. S1 resultó ser el sujeto que obtuvo valores más altos de clasificación de series temporales y de conectividad, así como también el que exhibió las redes más extensas, seguido por S2 y, finalmente, por S3. Este resultado general coincidió con los de desempeño conductual, como lo reflejaron los IES, demostrando que los marcadores únicamente fueron capaces de clasificar de manera exitosa los estímulos en los casos en los que el desempeño conductual estaba preservado.

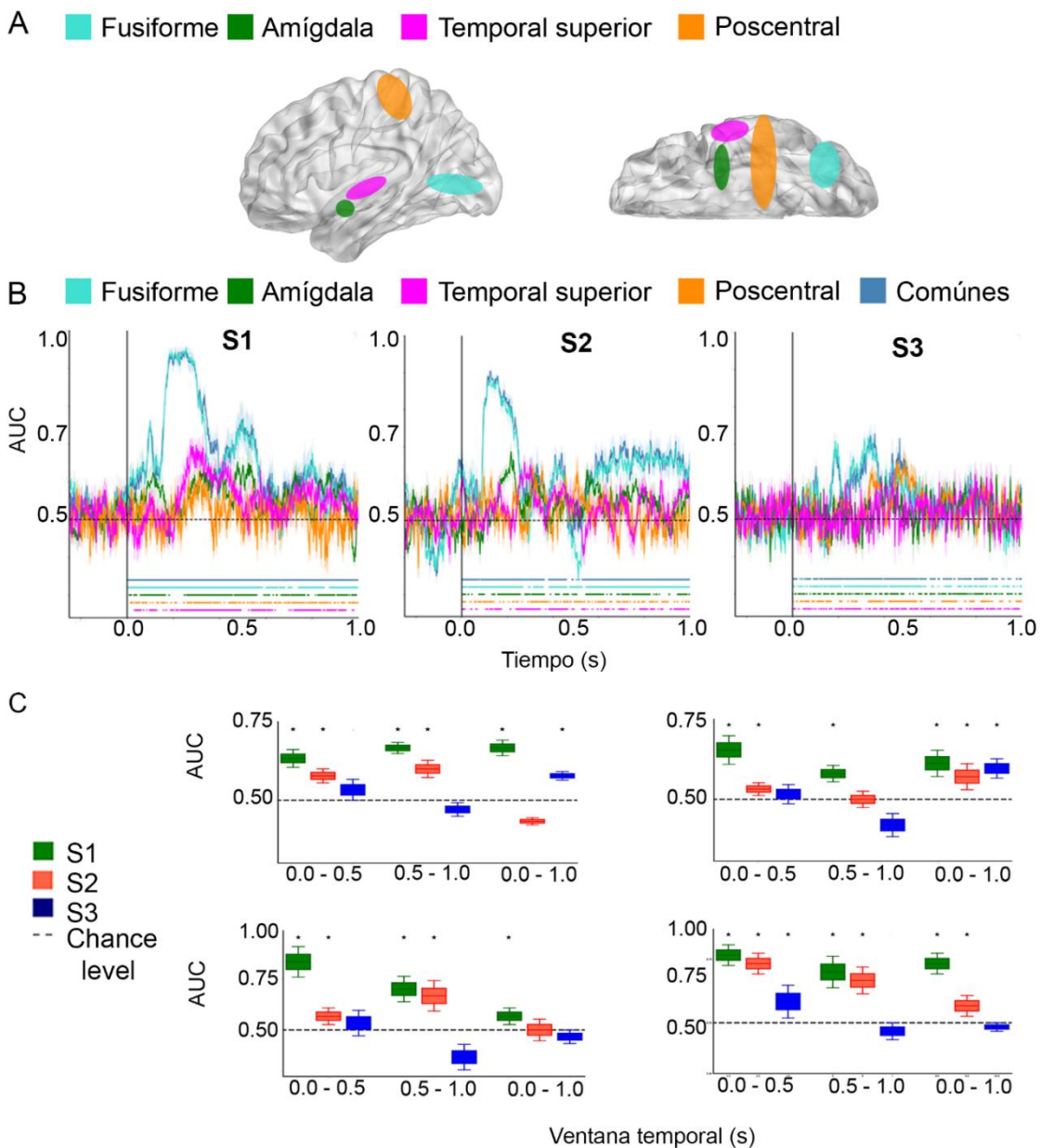


Figura 4.3. MVPA de las series temporales para regiones comunes en todos los sujetos y conectividad wSML. (A) Ubicación de las regiones comunes de los sujetos. (B) Curvas AUC de decodificación diagonal a partir de señales en tiempo, entre -0.25 y 1 segundo, para tipo de estímulo. El código de colores de las

curvas representa los resultados de decodificación para todas las regiones comunes en conjunto, y para cada una de ellas tomada en forma individual. El sombreado alrededor de las curvas representa los valores SEM. Siguiendo el mismo código de color, los puntos por debajo de las curvas indican puntos significativamente por encima del valor de casualidad ($p > .05$, corregido por FDR). (C) Decodificación de coeficientes wSMI en redes superpuestas a lo largo de tres ventanas de tiempos: de 0 a 0.5 segundos (izquierda), entre 0.5 y 1 segundo (medio), entre 0 y 1 segundo (derecha). Los resultados de cada sujeto están codificados por color. Los puntos encima de las cajas indican valores significativos por encima de la casualidad ($p > .05$, corregido por FDR). Las líneas medias de las cajas representan la mediana, y la extensión de las cajas es tal que incluye los cuartiles inferior y superior, mientras que las líneas verticales muestran el rango de los datos. *Superior izquierda:* Valores AUC para tipo de estímulo (caras vs. palabras) en las tres ventanas de tiempo para S1: 63.3%, 66.7%, 66.7%; para S2: 57.8%, 60%, 43.3%; y para S3: 53.3%, 47.1%, 58.8%. *Superior derecha:* Valores AUC para valencia (negativa vs. positiva) en las tres ventanas de tiempo para S1: 66%, 58.3%, 61.7%; para S2: 53.3%, 50%, 57.3%; y para S3: 51.7%, 41.7%, 60%. *Inferior izquierda:* Valores AUC para valencia de caras (únicamente se incluyeron ensayos con valencia de caras negativa vs. positiva) para S1: 83.3%, 70%, 56.7%; para S2: 56.7%, 66.7%, 50%; y para S3: 53.3%, 36.7%, 46.7%. *Inferior derecha:* Valores AUC para valencia de palabras (únicamente se incluyeron los ensayos con valencia de palabras negativa vs. positiva) para S1: 76.7%, 70%, 73.3%; para S2: 73.3%, 66.7%, 56.7%; y para S3: 58.3%, 46.7%, 48.3%.

4.5 DISCUSIÓN

Ante la gran variabilidad interindividual documentada en la literatura, se han afianzado los enfoques neurocientíficos que buscan estudiar las funciones cerebrales en forma individual [14]. En este estudio se implementaron múltiples medidas neurales en base a registros iEEG para derivar marcadores neurofisiológicos asociados al desempeño de tres sujetos en una tarea de valencia dual que involucró estímulos faciales y léxicos. El perfil de desempeño de los sujetos se estableció a través del IES, una medida de RT y precisión conjunta [190], en relación con un grupo control pareado para cada participante. De esta forma se identificaron tres perfiles de desempeño contrastivo: S1 fue eficiente, S2 presentó un desempeño en el límite de la eficiencia, y S3 fue ineficiente. Para determinar si el gradiente conductual estaba relacionado con problemas funcionales o electrofisiológicos generales, primero estudiamos la capacidad neuronal de los sujetos al realizar la tarea (en contraposición con el estado de reposo). Todos los participantes presentaron diferencias electrofisiológicas similares entre el estado de reposo y la actividad durante la tarea. Por lo tanto, esta muestra única de sujetos iEEG constituyó un modelo adecuado a pequeña escala para estudiar los marcadores neuronales de diferentes perfiles de rendimiento.

Los resultados de los marcadores de las series temporales mostraron que:

- La clasificación del tipo de estímulo presentó un gradiente de valores en concordancia con los perfiles conductuales de los sujetos, y para la clasificación entre RT rápidos y lentos (Anexo II, Información Adicional, Análisis 1.2.3).
- La clasificación de valencia no fue exitosa;

Además, los marcadores basados en los coeficientes de conectividad mostraron que:

- Las redes wSMI para el tipo de estímulo y valencia mostraron una expansión decreciente en los sujetos, en congruencia con su perfil conductual jerárquico;
- Los coeficientes de flujo para el tipo de estímulo y valencia fueron diferentes de una organización aleatoria únicamente para S1;
- S1 presentó una clasificación significativa en todas las ventanas temporales en cada dimensión de la tarea, solo en una ventana temporal para S2 en cada dimensión excepto en valencia, y solo en una ventana temporal de valencia para S3. Esto sugiere que los coeficientes de wSMI captan el comportamiento eficiente en todos los dominios de la tarea.

En consecuencia, a excepción de la clasificación de valencia de las series temporales, el resto de las medidas evaluadas fueron sensibles al desempeño contrastivo, y por ende, fueron útiles como marcadores neurales del desempeño. La clasificación de las series temporales para el tipo de estímulo parece indicar que cuanto mayor es el tiempo en el que la señal clasifica entre condiciones, mejor será la capacidad del sujeto para acceder a información facial y léxica -con un desempeño más eficiente. La extensión de la red tanto para el tipo de estímulo como para la valencia, según lo cuantifica la extensión modular, fue consistente con el gradiente de los perfiles conductuales. En cambio, los coeficientes de flujo solo permitieron distinguir entre S1, el participante que tuvo un desempeño eficiente en la tarea, y el resto (S2 y S3) cuyos resultados conductuales estuvieron en el límite de la eficiencia o directamente fueron ineficientes. Sin embargo, esta medida no permitió distinguir entre S2 y S3, lo que sugiere que el coeficiente de flujo no sería una medida tan sensible como marcador de la actividad cerebral asociada al desempeño conductual como la expansión modular. Esto podría deberse a que la información conjunta de los nodos (coeficientes de flujo) no reflejó la información global de la red, mientras que la información topográfica que brindó la extensión modular, sería más efectiva para tal fin [214]. La clasificación de los coeficientes de wSMI fue significativa sólo para un desempeño eficiente, aunque los porcentajes de clasificación

fueron coherentes con el desempeño decreciente en la mayoría de las ventanas temporales. Esto sugiere que los coeficientes wSMI capturan el comportamiento diferencial en las diferentes dimensiones de la tarea. En general, las medidas de red demostraron ser más efectivas al reflejar los perfiles conductuales para todos los procesos relacionados con la tarea.

En S1, cada tipo de estímulo estuvo asociado con la actividad en sus respectivas redes canónicas: la temporo-occipital para caras [215] y, la temporal y ventral frontal para palabras [66, 216]. Éste fue el único sujeto cuyos coeficientes de flujo fueron significativamente diferentes de los aleatorios. Por lo tanto, el desempeño adecuado de la tarea podría depender de la conectividad entre áreas involucradas diferencialmente para cada tipo de estímulo. Los resultados para S2 y S3 corroboran esta idea. S2 presentó un patrón de conectividad atenuada entre centros relevantes para cada tipo de estímulo (conexiones temporo-occipitales reducidas para cara), junto a una red global menos extensa. Dichos patrones de conectividad diferencial estuvieron prácticamente ausentes en S3, que también exhibió redes de extensión muy poco densas. Esta diferencia sustancial entre las redes de los sujetos y sus extensiones podría explicar que la mayoría de los marcadores neurales replicaron el orden de desempeño conductual de los sujetos en la tarea. El desempeño parece estar asociado al nivel de co-activación de las áreas canónicas para cada tipo de estímulo. En resumen, la eficiencia en el acceso a la información facial y léxica parece reflejar el nivel de conectividad diferencial entre las regiones temporales y occipitales, y entre las regiones frontales y el giro inferior temporal (perisilviana), respectivamente. Cuando la conectividad entre estas áreas disminuye, también lo hace su capacidad para discriminar entre los tipos de estímulo que los modulan.

A pesar de las diferencias conductuales, las series temporales no lograron clasificar con éxito la valencia de los estímulos en cada sujeto (Anexo II, Fig. Adicional II.4). En la presente tarea, el procesamiento de los tipos de estímulo y su valencia involucra regiones diferentes y diversas. Las caras [28, 47, 50] y las palabras modulan diferencialmente la actividad a través de una red fusiforme-temporo-occipital, y las palabras se basan más en centros frontales supramarginales e inferiores [217, 218]. En cambio, la discriminación emocional se basa en otras redes extensas que abarcan regiones corticales y subcorticales [56, 71, 219], evidenciando procesos co-articulados y distribuidos. Mientras que la elucidación de regiones canónicas de procesamiento emocional multimodal está todavía en curso [220, 221], la literatura otorga abundante

evidencia que apoya la existencia de redes ampliamente distribuidas subyacentes a los estados emocionales [71, 219]. Además, la clasificación de las valencias emocionales a través de datos de EEG pone de relieve el rol de los patrones frontales hemisféricos asimétricos en el reconocimiento de la valencia [222, 223], lo que sugiere que la clasificación de valencia emocional podría requerir información neuronal bilateral. En consecuencia, dado que los iEEG cubren solo un número restringido de ubicaciones neuronales, la dinámica temporal de los centros relevantes para la tarea puede resultar suficiente para clasificar entre las modalidades de información (facial vs. léxica) pero no sería lo suficientemente informativa como para discriminar entre las propiedades afectivas del estímulo: en contraposición a los patrones de wSMI, que dieron lugar a una clasificación exitosa para ambas dimensiones.

Sin embargo, varios estudios de neuroimágenes y lesiones muestran que la dinámica local puede decodificar con éxito la información de valencia. Esto es cierto para la amígdala y el giro fusiforme, tanto para caras [224], como para palabras [225, 226]. Numerosos estudios de iEEG replicaron estos efectos en caras [63, 64, 227, 228] y palabras [27]. No obstante, nuestros resultados no reproducen estos hallazgos, posiblemente debido al modelo seleccionado para el MVPA (ver sección 4.5.1). De hecho, la información neuronal relevante no se representa en regiones aisladas sino en interacciones recurrentes entre ellas [229-231]. Estos patrones podrían capturarse a través de enfoques novedosos que aprovechan la comunicación interregional [232] y métodos más clásicos. Liang et al. [233] reportaron la clasificación de expresiones faciales de seis emociones básicas en base a patrones de conectividad funcional. Además, las herramientas estadísticas multivariadas aplicadas a dinámicas de gran escala indican que los estados emocionales dependen de la actividad de sistemas neuronales distribuidos [56]. Estos puntos de vista apoyan nuestros resultados. Los coeficientes de conectividad recopilaban información no codificada por las series temporales, como lo ilustraron los resultados de valencia de los estímulos. Aun así, la discriminación de valencia puede depender de la dinámica local y los patrones de conectividad funcional, una noción que debe ser explorada específicamente en estudios futuros.

Es importante destacar que, dado que los sitios de implante de los electrodos de iEEG en humanos están determinados exclusivamente por requisitos clínicos, los registros en nuestro estudio no provienen de las mismas regiones en todos los sujetos. Sin embargo, todo tenían electrodos en estructuras fundamentales para el procesamiento facial, léxico y emocional, como el giro fusiforme, el giro temporal superior y medio y/o

el giro occipital inferior [46, 234] (Fig. 4.1A). Además, para examinar si nuestros resultados podrían ser atribuidos a la ubicación diferencial de los electrodos entre los sujetos, realizamos análisis complementarios considerando solo las regiones comunes en los tres participantes (Anexo II, Información Adicional, Análisis 1.2.2). Éstas incluían al giro fusiforme, la amígdala, el giro temporal superior y el giro poscentral. Los resultados obtenidos al considerar únicamente las regiones comunes fueron similares a los obtenidos considerando todos los electrodos (Fig. 4.3). Por lo tanto, los patrones diferenciales en cada sujeto no parecen explicarse por discrepancias en la ubicación de los electrodos.

4.5.1 RELEVANCIA METODOLÓGICA

Entre el desempeño óptimo y el deficiente existe todo un gradiente de posibles resultados, cuyos fundamentos neurales aún no han sido completamente caracterizados. Nuestro trabajo muestra que es posible obtener conclusiones novedosas a través del análisis de conectividad cerebral y de topología de red, en combinación con medidas conductuales a nivel individual, y así promover el enfoque de las diferencias individuales de procesamiento en sujetos sanos [14], lo que es fundamental para la investigación clínica orientada a la medicina personalizada [235]. En particular, los MVPA basados en coeficientes wSMI presentaron niveles de clasificación exitosos, incluso en los casos en los que las series temporales fallaron, lo que resalta el potencial de este método para establecer relaciones específicas entre actividad cerebral y resultados conductuales. Estudios posteriores podrían aplicar este procedimiento a datos obtenidos a partir de técnicas no invasivas (electromagnéticas o de neuroimágenes), beneficiándose, al mismo tiempo, del mayor tamaño de las muestras.

Por último, el hecho de que no se haya podido decodificar la valencia de las series temporales puede ser atribuido al modelo seleccionado de MVPA para este análisis o bien al ajuste de los parámetros. Aunque nuestro modelo (SVM lineal) ha demostrado ser robusto en estudios previos sobre las dimensiones evaluadas aquí [236-238], quizás otros modelos (por ejemplo, *kernels* no-lineales u otros algoritmos de aprendizaje automático) podrían arrojar mejores resultados. Sin embargo, el uso de diferentes modelos plantea otros problemas (por ejemplo, el problema de las múltiples comparaciones) y por tanto, estudios futuros deberían analizar este aspecto en profundidad. Además, existe evidencia que sugiere que el uso de modelos diferentes, incluyendo los no-lineales, producen resultados similares [239], e incluso que los mejores porcentajes de clasificación fueron

obtenidos utilizando el modelo SVM lineal [240, 241], aunque esto es dependiente del conjunto de datos analizado [242].

4.5.2 LIMITACIONES

La diferencia de edad entre sujetos impide que se efectúen comparaciones directas entre ellos. Si bien superamos esta dificultad emparejando cada sujeto con un grupo de control individual para determinar su perfil comportamental, estudios futuros deberían analizar los efectos neurales asociados a la edad, así como la posibilidad de que los resultados estén modulados por la edad. Del mismo modo, este enfoque debería complementarse con investigaciones adicionales que ofrezcan comparaciones directas entre individuos o entre muestras que difieran en sus perfiles comportamentales.

4.6 CONCLUSIONES

El presente estudio promueve el enfoque de las diferencias individuales basado en la decodificación del desempeño conductual mediante sus correlatos neurales. Los resultados generales muestran que el uso de medidas de red combinadas con métodos de clasificación puede ofrecer información útil para decodificar las características individuales y comprender la variabilidad del desempeño interindividual. Nuestro estudio ofrece perspectivas adicionales para especificar las bases biológicas de la variabilidad interindividual durante las tareas cognitivas, al tiempo que respalda las tendencias recientes que resaltan la importancia de estudiar la función cerebral individual.

CAPÍTULO 5. LOS MECANISMOS DE PROCESAMIENTO CORPORIZADO SON ESENCIALES PARA EL SURGIMIENTO DEL SIGNIFICADO DE PALABRAS RELACIONADAS CON EL ROSTRO EN EL CEREBRO HUMANO

5.1 RESUMEN

En la construcción del significado, el cerebro recurre a sistemas multimodales (mecanismos vinculados con conceptos abstractos de múltiples vías perceptuales) y mecanismos corporizados (redes sensorimotoras que procesan información específica de la modalidad). Sin embargo, no existe consenso sobre cuán cruciales son estos últimos para el inicio de los procesos semánticos. Hasta el presente la única evidencia de la literatura que analiza estos procesos utiliza estímulos léxicos con contenido motor. Por tanto, examina la modulación asociada en áreas motoras (mecanismos corporizados), además de los sistemas multimodales. Debido a que estos estudios requieren que los sujetos provean una respuesta motora (sea presionar un botón o verbalizar una respuesta), las conclusiones obtenidas ineludiblemente presentan factores de confusión: no es posible disociar la modulación en áreas motoras producto del contenido léxico del estímulo, del movimiento realizado para responder. Probablemente, esta sea la causa detrás de la inconsistencia de los resultados obtenidos hasta el momento. Para rodear esta limitación, en el presente trabajo utilizamos estímulos léxicos relacionados con el rostro en registros de EEG e iEEG. A través de análisis de potenciales evocados relacionados a eventos (ERP, del inglés *event-related potentials*), oscilaciones junto con MVPA y de redes de conectividad, mostramos que estos estímulos modularon marcadores tempranos del procesamiento facial (mecanismos corporizados) y gatillaron el acomplamiento de regiones específicas de mecanismos multimodales. Los resultados apoyan así las teorías que afirman que el significado emerge como reactivaciones rápidas de la experiencia acompañadas por procesos conceptuales abstractos.

5.2 INTRODUCCIÓN

Se podría decir que el cerebro humano es una entidad que continuamente genera significados y que posee múltiples regiones de procesamiento semántico organizadas

sistemáticamente entre los individuos [72, 75, 243, 244]. Se ha establecido que los procesos semánticos involucran la interacción entre dos grandes sistemas [72, 73], comprendidos por redes corporizadas (específica de la modalidad) [75] y multimodales (neutral respecto de la modalidad) [74]. Sin embargo, la literatura existente no ha podido determinar cómo estos sistemas contribuyen al *surgimiento* y temporalidad del significado.

El enfoque corporizado postula que los mecanismos sensorimotores de modalidad específica actúan de manera inmediata y automática. Por ejemplo, las palabras que denotan movimientos corporales implican actividad distintiva en las redes motoras [75]. Por el contrario, la posición "simbólica" asume que el significado depende críticamente de las redes multimodales, seguido por el reclutamiento epifenoménico de los sistemas corporizados. Así, regiones integrativas como la circunvolución angular, entre otras, propiciarían distinciones semánticas rápidas ante la visualización de una palabra [78]. Experimentos clave en esta temática se han enfocado en estudiar el rol de las redes motoras en el procesamiento de verbos de acción (*saltar, morder*), arrojando resultados inconsistentes: mientras que algunos estudios han reportado una participación rápida (< 250 ms) de tales redes [245], otros indican que éstas solo participan en etapas post-conceptuales [246] (> 300 ms) –para reseñas, ver [72, 75]. Es probable que estas discrepancias reflejen principalmente dificultades metodológicas, dado que las activaciones motoras asociadas a estímulos semánticos pueden verse sesgadas por la actividad motriz [247] de la respuesta al estímulo; y esta puede contaminarse por reactivaciones articulatorias desencadenadas por el procesamiento sub-léxico [248]. Como corolario, el debate entre los enfoques corporizados y simbólicos ha llegado a un punto sin salida [72], lo cual requiere nuevos abordajes con alta precisión espaciotemporal.

Aquí, a través de una combinación de EEG y registros de iEEG, ofrecemos la primera demostración multi-metodológica, libre de artefactos motores, del rol fundamental de los mecanismos corporizados en la incesión del significado. Específicamente, realizamos dos experimentos para evaluar los mecanismos de procesamiento facial durante una tarea de decisión semántica con sustantivos que denotan partes faciales del cuerpo (FBP, del inglés *facial body part*, por ejemplo, nariz) y partes del cuerpo no faciales (nFBP, del inglés *non-facial body part*, por ejemplo, mano). Primero, analizamos las modulaciones del complejo P100/N170, la respuesta cerebral más temprana del procesamiento facial [249]. En segundo lugar, evaluamos patrones de

tiempo-frecuencia derivados de iEEG dentro de la red de procesamiento facial [250-252] y una red semántica multimodal [74, 244], centrándonos en un rango (1-21 Hz) sensible al procesamiento facial y semántico [253, 254]. Además, mediante análisis de MVPA sobre dichas señales, estimamos la clasificación de los estímulos en cada red y examinamos la conectividad entre ambas redes.

5.3 MATERIALES Y MÉTODOS

5.3.1 ESTÍMULOS Y PROCEDIMIENTO PARA LA TAREA DE DECISIÓN SEMÁNTICA

La tarea incluyó 63 sustantivos castellanos pertenecientes a tres categorías: FBP ($N = 21$), que denotan partes faciales del cuerpo (por ejemplo, *nariz*); nFBP ($N = 21$), que denotan partes del cuerpo no faciales (por ejemplo, *pecho*); y estímulos de relleno ($N = 21$), que denotan objetos concretos (por ejemplo, *torta*). Los datos psicolingüísticos para todos los estímulos se extrajeron de B-Pal [255]. Mediante pruebas t de una cola para muestras independientes, se confirmó que las palabras FBP y nFBP eran similares en su frecuencia logarítmica [$t(40) = 0.34, p = .73$], familiaridad [$t(40) = 0.001, p = .99$], imaginabilidad [$t(40) = 0.978, p = .33$], concreción [$t(40) = 0.283, p = .78$], número de letras [$t(40) = 1.106, p = .27$], número de fonemas [$t(40) = 0.904, p = .37$], longitud silábica [$t(40) = 0.518, p = .61$], vecinos ortográficos [$t(40) = 0.455, p = .65$] y vecinos fonológicos [$t(40) = 0.425, p = .67$]. Las estadísticas descriptivas se presentan en la Tabla Adicional III.1.

El Experimento 1 se realizó en una habitación tenuemente iluminada. En el Experimento 2, los pacientes fueron evaluados en su habitación de hospital. Todos los participantes completaron el experimento en computadoras portátiles profesionales, equipadas con una pantalla con retroiluminación LED 15.6 "16: 9 HD (1366x768). Las instrucciones se proporcionaron de modo oral y luego se reiteraron en la pantalla. Se le pidió a los participantes que leyeran cada palabra en la pantalla y presionarán la tecla "Sí" si la misma denotaba una parte de la cara o la tecla "No" si ése no era el caso. Todas las respuestas se dieron con los dedos medio e índice de la mano dominante, y la asignación de la tecla de cada dedo se contrabalanceó entre los participantes. Los estímulos se pseudoaleatorizaron para minimizar posibles efectos fonológicos o de *priming* semántico. Pevio a la inicio de la tarea, se presentaron 12 ensayos de práctica utilizando estímulos distintos a los de los bloques experimentales.

Cada ensayo comenzaba con una cruz de fijación ocular en el centro de la pantalla, con una duración aleatoria de entre 700 y 1000 ms. Luego se presentaba el estímulo

durante 300 ms. Después de cada respuesta, aparecía una pantalla en blanco por un período aleatorio de entre 300 y 500 ms (Fig. Adicional III.1). Si los participantes no respondían dentro de los primeros 2000 ms después de la presentación del estímulo, el siguiente ensayo se activaba automáticamente. La cruz de fijación y los estímulos (fuente: Helvética, color: blanco, tamaño: 54, estilo: regular) se presentaron en el centro de la pantalla sobre un fondo negro. La tarea fue diseñada y desarrollada en MATLAB (<https://www.mathworks.com/products/matlab.html>) y Psychtoolbox (<http://psychtoolbox.org>). En el Experimento 1, cada participante completó la tarea cuatro veces, cada una con una pseudoaleatorización diferente de los estímulos. En el Experimento 2, debido a las restricciones de tiempo del protocolo iEEG, los participantes completaron la tarea solo una vez con la pseudoaleatorización original de los estímulos. La sesión completa para cada participante duró 40 minutos en el Experimento 1, y aproximadamente 15 minutos en el Experimento 2.

5.3.2 PARTICIPANTES

5.3.2.1 EXPERIMENTO 1 - EEG

La muestra constó de 24 sujetos sanos, diestros y de habla hispana (16 mujeres), con una edad promedio de 26.16 ($SD = 4.36$) y 17.56 años de educación ($SD = 2.73$). Todos los participantes presentaron una visión normal o corregida a la normal, y ninguno de ellos informó antecedentes de enfermedades psiquiátricas o neurológicas. Antes del estudio, todos los participantes leyeron y firmaron un formulario de consentimiento informado de acuerdo con la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Neurología Cognitiva (ahora una institución anfitriona del Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional).

5.3.2.2 EXPERIMENTO 2 - IEEG

En el experimento 2 participaron dos pacientes con epilepsia refractaria, a los que se les ofreció intervención quirúrgica para aliviar su condición. La paciente 1 era una mujer diestra de 17 años que había completado dos años de educación secundaria. El paciente 2 era un hombre diestro, de 32 años, que había completado un bachillerato. Los pacientes tenían visión normal y se seleccionaron cuidadosamente de manera que los sitios de los que se obtendrían los registros fueran distales a los focos epilépticos. Los electrodos

implantados cubrían regiones relevantes para la tarea (es decir, procesamiento facial y redes multimodales) del hemisferio derecho. Antes del estudio, dieron su consentimiento informado por escrito de acuerdo con la Declaración de Helsinki, y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. Todos los sujetos fueron debidamente informados acerca del objetivo de la investigación antes de dar su consentimiento, y se les dijo que podrían interrumpir la tarea en cualquier momento, si así lo deseaban. No obstante, todos ellos se mostraron atentos y colaborativos, no sólo durante este experimento, sino también en las tareas siguientes requeridas por nuestro protocolo de evaluación (fuera del alcance del presente trabajo).

5.3.3 REGISTRO DE SEÑALES

5.3.3.1 EXPERIMENTO 1 – EEG

Las señales de EEG se registraron en línea con un sistema de 128 canales a una frecuencia de muestreo de 1024 Hz. Los filtros analógicos se configuraron a 0.03 y 100 Hz.

5.3.3.2 EXPERIMENTO 2 - IEEG

Se obtuvieron registros corticales directos a partir de electrodos semirrígidos de múltiples derivaciones implantados en cada paciente, siguiendo el procedimiento descrito en la sección 3.3.2.

5.3.4 ANÁLISIS DE DATOS

5.3.4.1 EXPERIMENTO 1 - EEG

5.3.4.1.1 PREPROCESAMIENTO DE LAS SEÑALES

Se aplicó un filtro de paso de banda digital entre 0.5 y 30 Hz fuera de línea para eliminar los componentes de frecuencia no deseados. Se utilizó una referencia a mastoides. Los movimientos oculares y los artefactos de parpadeo se corrigieron con análisis de componentes independientes, y los artefactos restantes se rechazaron fuera de línea de los ensayos que contenían fluctuaciones de voltaje superiores a $\pm 200\mu\text{V}$, transientes superiores a $\pm 100\mu\text{V}$, o actividad de electro-oculograma superior a $\pm 70\mu\text{V}$. Los registros continuos de las señales registradas se segmentaron en épocas de -100 ms a 400 ms respecto del tiempo de presentación del estímulo. Este procesamiento se implementó adaptando *scripts* de MATLAB basados en el *toolbox* EEGLAB [105].

5.3.4.1.2 ERP

El procesamiento y análisis de datos de EEG se realizaron fuera de línea con el *software* MATLAB. Las épocas sin artefactos se promediaron para obtener los ERP. Éstos se promediaron por separado para las condiciones FBP y nFBP. Siguiendo estudios previos, se utilizaron dos regiones de interés (ROI, del inglés *region of interest*) de cuatro electrodos asociados con el complejo P100/N170 sensibles a estímulos faciales (electrodos derechos: B6, B7, B8, B9, electrodos izquierdos: A9, A10, A11, A12; ver Fig. 5.1A y B) [44]. Para estudiar las diferencias estadísticas entre condiciones se utilizaron pruebas de permutación de Monte Carlo combinada con *bootstrapping*. El nivel de significancia se estableció en $p < .05$. Para fines de visualización, se graficó el valor absoluto de la señal, que también fue suavizada utilizando ventanas de 10 ms.

5.3.4.1.3 ANÁLISIS DE CONECTIVIDAD wSMI

Para analizar la conectividad en los registros de EEG se utilizó la medida wSMI [135] (ver sección 3.3.4.5 y Anexo I, Información Adicional, Métodos 1.1.1) para detalles sobre esta métrica). Al definir los valores de k (el número de muestras que representan un símbolo, fijado en 3) y τ (la separación temporal entre ellos, fijado en 16 ms), sensibilizamos el wSMI a un rango de frecuencia de 1-21 Hz, que es apto para capturar modulaciones relacionadas con el procesamiento facial y semántico [253, 254]. Las matrices de conectividad para cada tipo de estímulo (palabras FBP y nFBP) se calcularon en dos ventanas temporales: 0-200 ms y 200-400 ms post-estímulo. Tales matrices se compararon entre condiciones con pruebas *bootstrapping* no paramétricas (2000 permutaciones) [27, 129, 179].

5.3.4.2 EXPERIMENTO 2 - iEEG

5.3.4.2.1 PREPROCESAMIENTO DE LAS SEÑALES

Las señales iEEG, preprocesadas mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente (ver sección 3.3.4.1), se segmentaron en épocas entre -250 ms hasta 1000 ms en relación a la presentación del estímulo. Todas las épocas se corrigieron por la línea base. Definimos dos ROI correspondientes a redes de procesamiento facial y multimodal.

La red de procesamiento facial comprendió estructuras fundamentales para el reconocimiento de rostros (fusiforme derecho, ventral / rostral lingual y circunvoluciones calcarinas), mientras que la red multimodal incluyó áreas implicadas en el procesamiento lexico-semántico multimodal (circunvoluciones angular y supramarginal) [74, 244] (para detalles sobre la localización anatómica de los electrodos incluidos en los análisis ver Tabla Adicional III.2).

5.3.4.2.2 ANÁLISIS DE TIEMPO-FRECUENCIA

Se calcularon los ERPS para cada condición (palabras FBP y nFBP) y red (procesamiento facial y multimodal) siguiendo el procedimiento descrito en la sección 3.3.4.2. Asimismo, se promediaron los valores de las bandas de frecuencia de 1-21 Hz y las señales temporo-frecuenciales resultantes fueron graficadas para cada condición, junto con los resultados estadísticos que se realizaron de la misma forma que en 3.3.4.2.

5.3.4.2.3 MVPA

Utilizamos MVPA para examinar la eficiencia de clasificación de las señales relacionadas con cada condición (palabras FBP y nFBP) para la red facial y multimodal. Los detalles del MVPA utilizado están descritos en la sección 4.3.4.5 y el Anexo II, Información Adicional, Métodos 1.1.2.

5.3.4.2.4 ANÁLISIS DE CONECTIVIDAD WSMI

Para estudiar la conectividad entre las redes faciales y multimodales se utilizó wSMI [135] para cada par de electrodos iEEG incluidos en el estudio (ver Fig. 5.1C, Tabla Adicional III.3). Todos los parámetros y procedimientos estadísticos fueron idénticos a los empleados para el análisis de conectividad de EEG (para detalles, ver la sección 5.3.4.1.3).

5.4 RESULTADOS

Los resultados conductuales para las palabras FBP y nFBP no mostraron diferencias significativas en ninguno de los experimentos. Los sujetos en el Experimento 1 (EEG) realizaron la tarea con gran precisión ($M = .91$, $SD = 0.06$) y RT consistentes ($M = 0.76$

s, $SD = 0.18$ s). Ninguna de las variables presentó diferencias significativas entre las palabras FBP y nFBP [precisión: $F(1,48) = 2,78, p = .102$; RT: $F(1,48) = 0.6049, p = .44$]. En el Experimento 2 (iEEG), los sujetos 1 y 2 obtuvieron una precisión de 79% y 83%, respectivamente. Ambos participantes presentaron RT similares (sujeto 1: $M = 1.32$ s, $SD = 0.42$ s, sujeto 2: $M = 1.13$ s, $SD = 0.27$ s). En cada caso, el rendimiento fue similar para las palabras FBP y nFBP, al no haber diferencias significativas en la precisión (sujeto 1: $\chi^2 = 0.141, p = .71$; sujeto 2: $\chi^2 = 0.686, p = .41$) o RT (sujeto 1: $t(20) = .4143, p = .68$; sujeto 2 $t(20) = -1.6179, p = .12$) entre ellos.

Aunque conductualmente las palabras nFBP no se diferenciaron de las FBP (sección 5.3.1, Tabla Adicional III.1), sí modularon el complejo P100/N170 (Fig. 5.1A, B) y provocan una actividad ultrarrápida en un rango de frecuencia de 1-21 Hz *dentro* de la red de procesamiento facial, y sólo posteriormente en la red semántica multimodal (Fig. 5.1D, E *paneles superiores*). La discriminación de palabras FBP y nFBP fue indexada por un aumento de actividad mayor para el primero en el rango de frecuencias de 1-21 Hz ($p < .05$) en ambas redes, con aumentos de potencia espectral que alcanzaron a 20 Hz en la red de procesamiento facial. Esto se observó primero entre 100 y 250 ms en la red de procesamiento facial y en una ventana temporal posterior (desde 270 ms en adelante) en la red multimodal.

Además, los registros de iEEG de la red de procesamiento facial permitieron clasificar ~ 80% de FBP individuales y nFBP dentro de los primeros 200 ms (Fig. 5.1D, E *paneles inferiores*), mientras que la actividad de red multimodal alcanzó una clasificación de ~ 70% después de 250 ms en adelante. La clasificación de los tipos de palabras basados en la actividad de 1-21 Hz en la red de procesamiento facial reveló la presencia de información decodificable que alcanzó un pico temprano (~ 100 ms) y con valores de AUC por encima del 80% ($p < .05$). La matriz de generalización reveló además que los tiempos de entrenamiento temprano (< 400 ms) discriminaban entre los tipos de palabras para todos los tiempos de evaluación ($p < .05$) de la generalización diagonal, indicativos de patrones reactivados [83]. Para la red multimodal, la clasificación aumentó sostenidamente a lo largo del tiempo, pero alcanzó una clasificación cercana al 80% ($p < .05$) en ~ 300 ms. En este sentido, su matriz de generalización reveló que los tiempos de entrenamiento tardío (> 400 ms) lograron una clasificación significativa ($p < .05$) para todos los tiempos de evaluación junto con un patrón de rampas mixtas (aumento lento de la actividad) y un patrón reactivado.

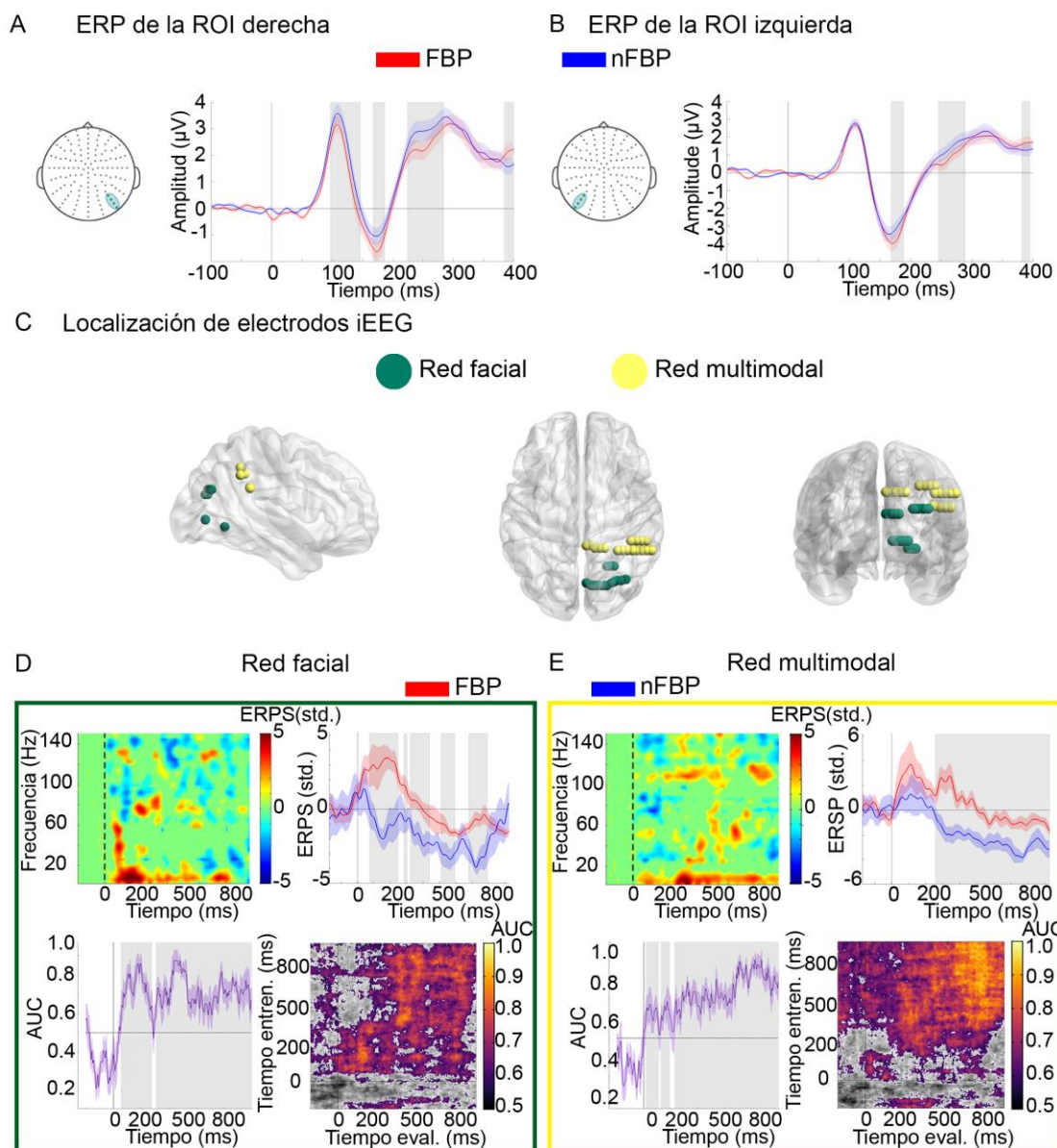


Figura 5.1. Modulaciones semánticas ultrarrápidas mediante mecanismos faciales (A, B) Izquierda: canales EEG que comprenden los ROI considerados para el análisis ERP en el Experimento 1. **Derecha:** los ERP revelaron modulaciones del complejo P100/N170 mediante el incremento de amplitud para palabras FBP (rojo) en comparación con nFBP (azul) ($p < .05$, *bootstrapping*). Las regiones sombreadas indican valores p por encima del umbral de significancia. (C) Sitios de contacto de electrodos intracraneales en el Experimento 2, normalizados a un espacio de coordenadas MNI. La red de procesamiento facial (verde) comprende estructuras clave del área fusiforme facial (fusiforme derecho, ventral/rostral lingual y circunvoluciones calcarinas), y la red semántica multimodal (amarillo) regiones de las circunvoluciones angular y supramarginal. (D, E) *Superior izquierda:* sustracción entre los mapas de tiempo-frecuencia de FBP y nFBP de las redes de procesamiento facial (D) y multimodal (E). Los puntos no significativos ($p < .05$, *bootstrapping*) con respecto a la línea base fueron asignados valores de 0. *Superior derecha:* curso temporal de la banda de frecuencias de 1-21 Hz de las palabras FBP (rojo) y nFBP (azul) en las redes de procesamiento facial (D) y multimodal (E). Las regiones sombreadas identifican diferencias significativas entre las condiciones ($p < .01$). Las palabras FBP y nFBP se discriminaron a ~ 100 ms en la red de

procesamiento facial y a ~ 250 ms en la red multimodal. *Abajo a la izquierda*: la clasificación del tipo de palabras basada en actividad de 1-21 Hz (AUC $\sim 80\%$, $p < .05$) reveló la presencia de información decodificable en la red de procesamiento facial en los primeros 200 ms (D) y niveles más bajos en la red multimodal (AUC $\sim 70\%$, $p < .05$), alcanzando un máximo después de 250 ms en adelante (E). Las regiones sombreadas identifican puntajes de clasificación significativos por encima del azar ($p < .05$). *Abajo a la derecha*: matrices de generalización a lo largo del tiempo que muestran patrones reactivados de información decodificable, alcanzando la clasificación máxima en instantes temporales tempranos para la red de procesamiento facial (D) e instantes temporales posteriores para la red multimodal (E). Los puntos no significativos ($p < .05$) tienen un código de color en gris.

A través de wSMI, examinamos la interacción entre los procesos corporizados y multimodales. Los análisis de conectividad de las señales de EEG (Fig. 5.2A) e iEEG (Fig. 5.2B) mostraron que la interacción entre ambas redes fue mayor en una ventana temporal temprana (0-200 ms, $p < .01$, *bootstrapping*) que en una ventana temporal más tardía (200-400 ms, $p < .01$, *bootstrapping*) a frecuencias relativamente bajas (< 21 Hz, $k = 3$, $\tau = 16$ ms), progresando posteriormente hacia el patrón opuesto.

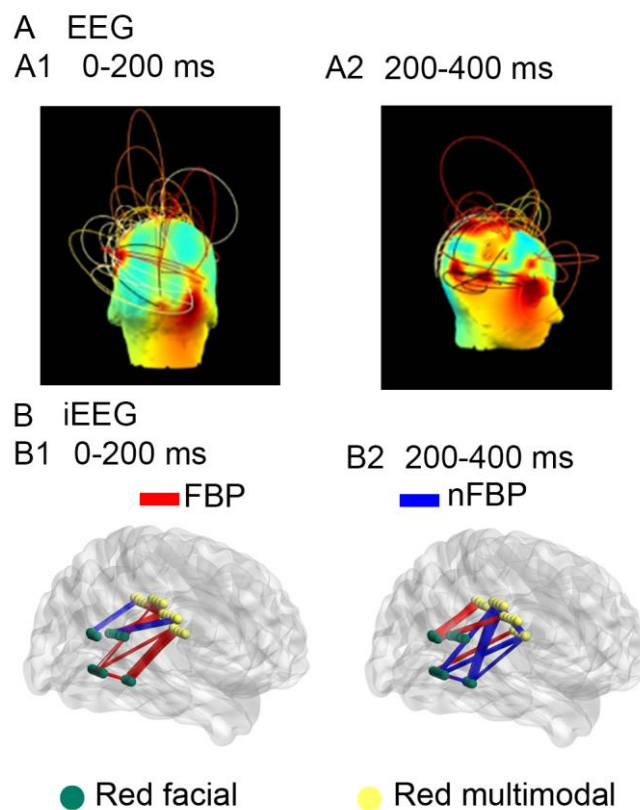


Figura 5.2. Patrones de conectividad discriminan entre palabras FBP y nFBP (wSMI, 1-21 Hz, parámetros: $k = 3$, $\tau = 16$ ms). (A) Los resultados de EEG mostraron que las palabras FBP arrojaron una conectividad significativa ($p < .01$, *bootstrapping*) entre las regiones occipito-temporal derechas y

bilaterales en la ventana temprana (0-200 ms) (A1), pero no en la ventana tardía (200-400 ms), en la que se observaron conexiones temporo-temporales y anteriores. (A2). La altura de los arcos representa la fuerza de la conexión entre electrodos, siendo proporcional al valor de estadístico t . Las regiones en tonos rojos representan áreas de interés. (B) los resultados de iEEG mostraron un aumento de la conectividad ($p < .01$ *bootstrapping*), entre ambas redes para palabras FBP en la ventana temprana (0-200 ms) (B1), progresando hacia el patrón opuesto en la ventana tardía (200-400 ms) (B2). Los nodos indican la localización de canales. Las líneas reflejan conexiones significativas ($p < .01$, *bootstrapping*) entre los nodos, con su intensidad de color (A) y grosor (B) correspondiente a los valores t absolutos que surgen de la comparación entre las condiciones.

5.5 DISCUSIÓN

En el presente estudio de cognición corporeizada, mediante palabras con contenido facial y no facial, se analizó el involucramiento temporal de la red corporizada y red la multimodal, ambas implicadas en la construcción del significado. Los resultados mostraron una modulación rápida de ambas redes, pero más temprana en la corporeizada y el análisis de conectividad cerebral evidenció la asociación entre estas redes involucradas en el procesamiento semántico ultra-rápido de palabras.

Las palabras FBP modularon significativamente la negatividad del complejo P100/N170 (Fig. 5.1A, B). Esta modulación es el marcador más *temprano* del procesamiento facial [249], y se desencadena por cualquier estímulo que requiera información específica relativa al rostro, incluyendo estímulos como fotografías, emoticones tipográficos, e imágenes de objetos mostrados en disposiciones espaciales similares a los faciales [249]. Asimismo, los efectos P100/N170 desencadenados por la semántica corporizada sugieren que el significado involucra rápidamente a mecanismos de modalidad específica anclados en la experiencia corporal.

Además, los resultados de iEEG mostraron que los efectos tempranos en los mecanismos corporizados ocurrieron directamente *dentro* de estructuras relevantes y *antes* del reclutamiento de redes multimodales. En relación con las palabras nFBP, las palabras FBP presentaron un aumento mayor de potencia espectral en la red de procesamiento facial [250-252] a ~ 100 ms (Fig. 5.1D, *paneles superiores*), coincidiendo con la ventana en la que las cortezas occípito-temporales ventral y lateral muestran aumentos en su actividad interna durante la detección de rostros [257, 258]. De forma similar, la clasificación del tipo de palabra superó el 80% en los primeros 100 ms en la red de procesamiento facial (Fig. 5.1D, *abajo a la izquierda*), produciendo una

generalización robusta y sistemática a lo largo del tiempo (Fig. 5.1D, *abajo a la derecha*). Estos aumentos de potencia espectral y clasificación precedieron a los correspondientes en los centros multimodales [74, 244], que surgieron solo después de los 250 ms (Fig. 5.1E). Además, fueron máximos en el rango de 1-21 Hz, que es específicamente sensible a efectos semánticos [253] y se corresponde con frecuencias asociadas con el complejo P100/N170 (5-15 Hz) [249].

Los resultados anteriores descartan la posibilidad de que los efectos observados reflejen procesos posteriores a la comprensión (por ejemplo, imaginación post-lexical) [75, 247]. Sin embargo, esto no significa que los mecanismos corporizados sean los *únicos* responsables de la construcción del significado. De hecho, como se muestra de forma consistente en los resultados de EEG (Fig. 5.2A) e iEEG (Fig. 5.2B), el intercambio de activación diferencial entre ambas redes fue mayor antes que después de los 200 ms para palabras FBP. Tal patrón sugiere una interacción dinámica temprana entre los mecanismos semánticos multimodales y de modalidad específica; y argumenta en contra de los puntos de vista radicales que reducen a la comprensión a reactivaciones corporizadas [259].

CAPÍTULO 6. HERRAMIENTA PARA EL ANÁLISIS DE DATOS

6.1 RESUMEN

El campo de las neurociencias abarca diferentes niveles de estudio del funcionamiento cerebral, característica que se ve reflejada en la multiplicidad de técnicas, métodos de análisis y *software* existentes para su estudio. Adentrarse en esta área científica cada vez más requiere de conocimientos de diferentes disciplinas. Actualmente, es esencial poder contar con algunos conocimientos en programación para poder llevar a cabo análisis. Si este no es el caso de un investigador, deberá recurrir *software* especializado. En particular, los estudios de iEEG no cuentan con muchas opciones de *software* disponible ya que no es una de las técnicas más populares, consecuentemente la mayor parte del software disponible se concentra en las técnicas de EEG/MEG/RMf. Si bien el análisis de EEG e iEEG es muy similar, presentan algunas diferencias, especialmente relacionadas con el preprocesamiento de las señales, la estadística y la visualización de resultados. Este contexto motivó la creación de un *toolbox* flexible y extensible para ir poblando de funciones de análisis durante la realización estudios de investigación. Incluye una interfaz gráfica en la que se agregan una a una las funciones a ejecutar sobre los datos bajo análisis, para tres etapas diferentes: preprocesamiento, segmentación y procesamiento. Dicha herramienta permitirá que otros investigadores puedan reutilizar las funciones y métodos implementados, además de facilitar el análisis a investigadores con pocos conocimientos en programación, especialmente en etapas iniciales de su capacitación. Durante su construcción se hizo evidente que se podía cambiar el diseño del *toolbox* de una forma sencilla para convertirlo en una herramienta genérica, independiente de la técnica de estudio y del campo científico, y así potenciar su usabilidad. Es un proyecto en curso, que continuará en el futuro.

6.2 INTRODUCCIÓN

La creación de la herramienta para el análisis de datos tuvo dos motivaciones iniciales: (i) organizar y reutilizar análisis y métodos implementados, y (ii) asistir y potenciar el desarrollo de estudios en el laboratorio en el que se desempeña la doctoranda. La primera versión del *toolbox* se denominó iEEGLAB, porque, como su nombre lo indica, se orientó a los estudios de iEEG, y luego a los de EEG. Posteriormente, y gracias a las críticas

constructivas y revisiones de los usuarios, se comenzó a desarrollar una versión alternativa de la herramienta, que tuviese un diseño genérico y que pudiera ser utilizado para el análisis de otros registros y datos que se usan continuamente en el campo de las neurociencias, como los registros de neuroimágenes provenientes de RMf o PET, e incluso de otras áreas científicas. Actualmente, se continúa en la fase de desarrollo de esta versión.

Son pocos los laboratorios en el mundo en el que se pueden realizar estudios neurocientíficos de iEEG y, en consecuencia, no existen muchas herramientas disponibles para los análisis de estas señales, que si bien son parecidos en varios aspectos a los análisis de EEG, difieren principalmente en la forma de aplicar métodos estadísticos, la posibilidad o no de utilizar métricas conocidas, y en la visualización de resultados. Por lo tanto, todos los *scripts* desarrollados para iEEG, como aquellos que se implementaron para la presente Tesis, son de gran valor para otros investigadores del laboratorio al que pertenece la doctoranda, como en otros centros de investigación donde se realicen esta clase de análisis. Tanto el *toolbox* iEEGLAB como su nueva versión permiten recopilar las funciones desarrolladas durante un estudio y, en conjunto con repositorios como GitHub (<https://github.com/>), asistir en la organización de los análisis en un laboratorio y, de este modo, permitir que el trabajo realizado pueda ser compartido entre los investigadores de una misma institución, como entre centros de neurociencias. Además, una de sus características sobresalientes es la posibilidad de ejecutar análisis de múltiples plataformas (MATLAB, Python y R), aunque está programando en MATLAB.

En el laboratorio en el que se desempeña la tesista, se trabaja con diversas técnicas de neuroimagen. Por tanto, cuando comenzó a utilizarse el iEEGLAB, rápidamente se pensó en ampliar su uso para otras técnicas similares, como el EEG. Gracias al diseño del *toolbox*, fue posible incorporar fácilmente funciones para realizar los mismos análisis de iEEG a EEG. Es necesario modificarlas levemente para contemplar las diferencias de implementación para estas técnicas (como por ejemplo, en iEEG se suele trabajar a nivel individual, mientras que en EEG a menudo se trabaja con promedios de múltiples sujetos). Esto dejó en evidencia la necesidad de reformular el *toolbox* para que sea extensible a otras técnicas de neuroimagen y junto con la experiencia en campo del iEEGLAB dentro del laboratorio, se sentaron las bases de la nueva herramienta. El *toolbox* fue reformulado como una herramienta altamente configurable cuyo fin es ejecutar funciones, independientemente de la temática científica puntual, ni siquiera se requiere que sea un campo neurocientífico.

A continuación se describen brevemente el *toolbox* iEEGLAB, y la herramienta en desarrollo.

6.3 IEEGLAB

La primera versión de la herramienta iEEGLAB, toma su nombre del *toolbox* quizás más utilizado en el análisis de EEG, el EEGLAB [105]. Es posible descargarlo desde <https://github.com/maximovs/ieeglab/archive/master.zip>. En el mismo repositorio se encuentra un manual para su instalación y configuración. Si bien el diseño fue elaborado por la tesista, fue un alumno, Máximo Videla, de la Maestría de Ingeniería Biomédica de la Universidad Favaloro (trabajo final denominado “Desarrollo de una herramienta para el procesamiento y análisis de registros invasivos intracraneales (iEEG) en humanos”) desarrolló la herramienta, dirigido por la Ing. Hesse.

Como fue mencionado anteriormente, el iEEGLAB estuvo pensado originalmente para el análisis de registros iEEG. Estos suelen realizarse de forma individual y por lo tanto, la herramienta se diseñó pensando en trabajar con un registro a la vez. Consta de una interfaz gráfica (ver Fig. 6.1), en la que se definen y parametrizan las funciones cargadas por el usuario (ver Fig. 6.2) que se desea ejecutar sobre el registro cargado. Basado en el flujo característico del análisis de datos de iEEG, es necesario configurar funciones para cada una de las etapas involucradas: preprocesamiento (acondicionamiento de las señales), segmentación en épocas, y procesamiento. La configuración de las funciones para cada etapa es tan simple como listarlas con un formato determinado en un archivo de texto. Desde la interfaz gráfica, el usuario selecciona y parametriza una a una las funciones que desea ejecutar en cada una de las etapas (no es necesario definir funciones para cada etapa). Luego, éstas se ejecutan secuencialmente produciendo los resultados definidos en cada una de las funciones implementadas por los usuarios. El *toolbox* ya cuenta con funciones predeterminadas (que pueden eliminarse simplemente borrándolas de un archivo de texto) que fueron las que se utilizaron para realizar los análisis de todos los estudios presentados en esta Tesis.

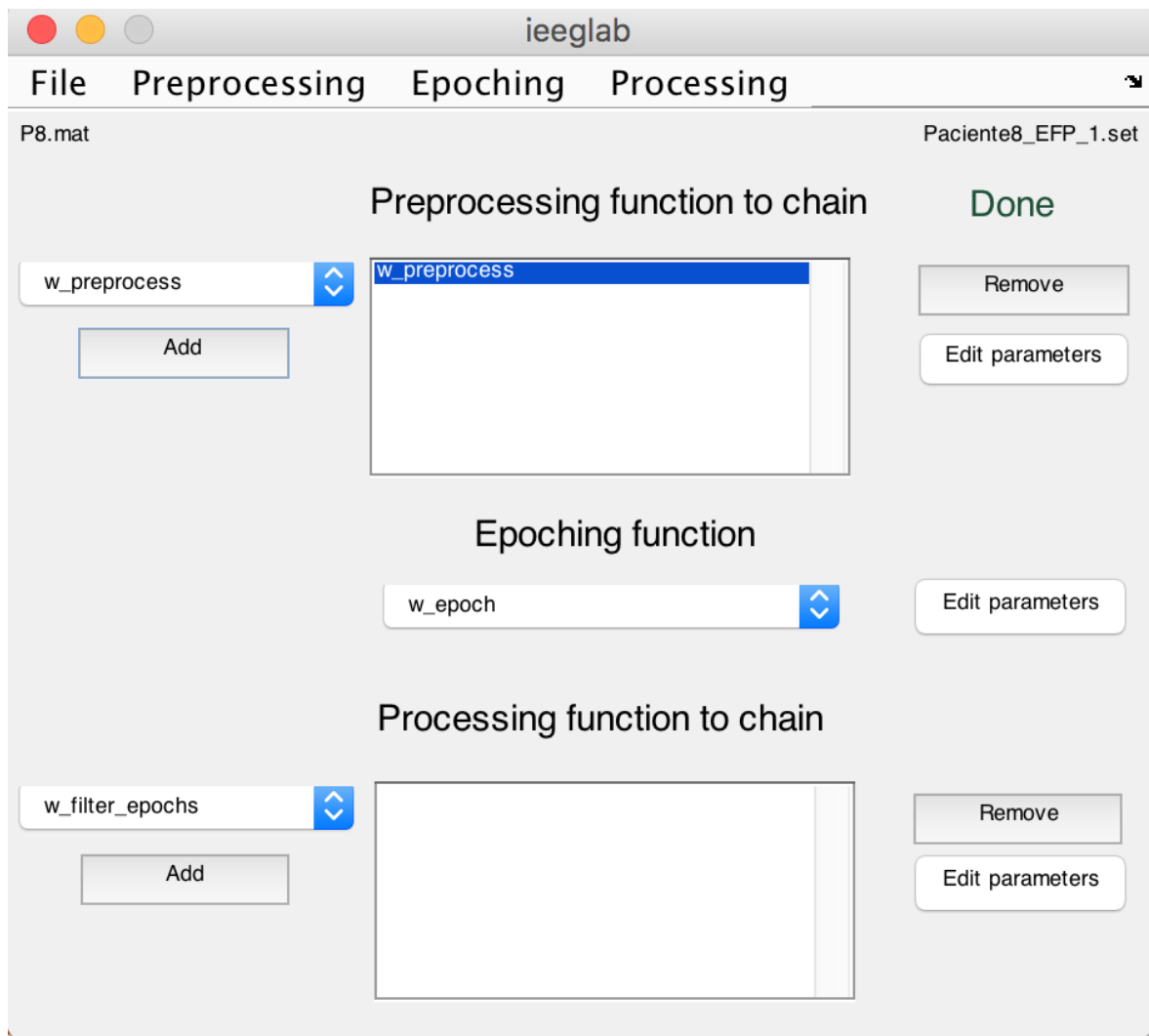


Figura 6.1. Interfaz de usuario de la herramienta iEEGLAB. Debajo de la etiqueta 'Preprocessing function to chain' se listan las funciones que se cargaron en la carpeta de preprocesamiento. Debajo de la etiqueta 'Epoching function' se seleccionará una función para segmentar a la señal en épocas. Debajo de la etiqueta 'Processing function to chain' se listarán las funciones de procesamiento seleccionadas para ser ejecutadas.

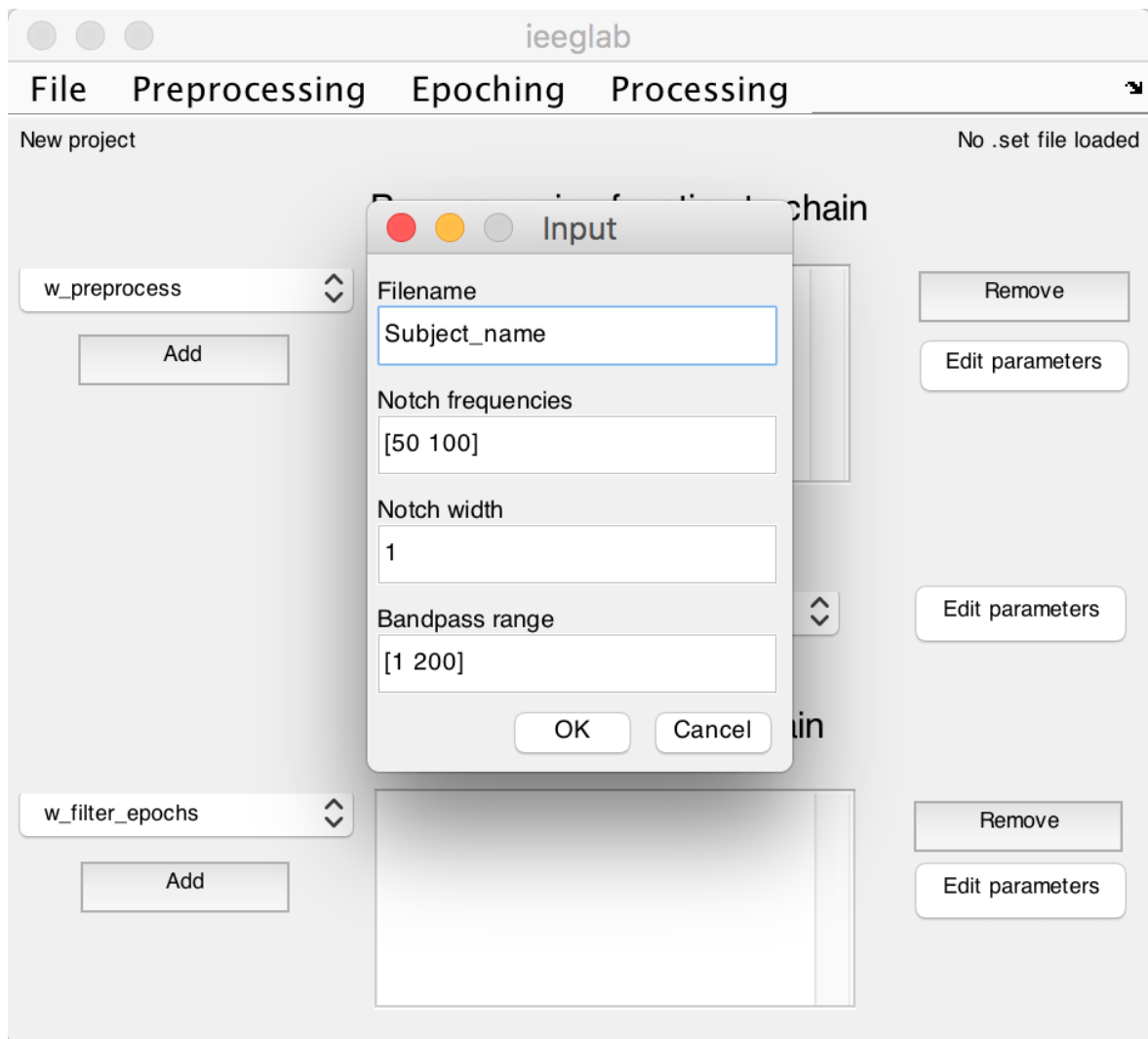


Figura 6.2. Interfaz de usuario de la herramienta. Se observa la introducción de parámetros al momento de agregar una nueva función.

Luego de la puesta en marcha del iEELAB en el laboratorio, fue evidente que el flujo impuesto en la selección de funciones por etapas de procesamiento no fue particularmente útil. Además, la restricción de trabajar con un registro cargado en memoria representó un desperdicio de recursos computacionales más que una ventaja de la herramienta. Esto fue particularmente evidente al agregar funciones de EEG. A partir de estas limitaciones, se decidió desarrollar una segunda versión de la herramienta que se describe a continuación.

6.4 DESARROLLO ACTUAL

La diferencia principal de la herramienta que está siendo desarrollada actualmente respecto del iEEGLAB, es que se diseñó considerando procesos de trabajo genéricos. Los objetivos principales de los cambios están relacionados con que la interfaz de usuario presentara una versatilidad mayor para su uso, y que su configuración permitiera la mayor personalización posible, no sólo en las funciones cargadas, sino también en la interfaz de usuario en sí mismo. Esta herramienta que aún está en fase de desarrollo, está siendo implementada por un pasante, alumno de Ingeniería Biomédica, de la Universidad Favaloro, dirigido por la tesista. Si bien la herramienta puede ser utilizada en cualquier tipo de investigación, los ejemplos utilizados a continuación estarán basados en el campo de las neurociencias, como la presente Tesis.

En primer lugar, en la carpeta en la que se encuentran los scripts del *toolbox*, debe existir una carpeta con nombre “*Techniques*”, en cuyo interior existan subcarpetas que estén asociadas a las distintas técnicas entre las que el usuario puede elegir. Al realizar esto, una vez que se ejecuta el *toolbox*, se podrá elegir entre las técnicas establecidas. Este constituye el primer nivel de configuración de análisis. En este caso utilizamos la palabra “*Techniques*” refiriéndonos a las diversas técnicas de neuroimagen existentes en las neurociencias. A futuro se modificará por un término más genérico.

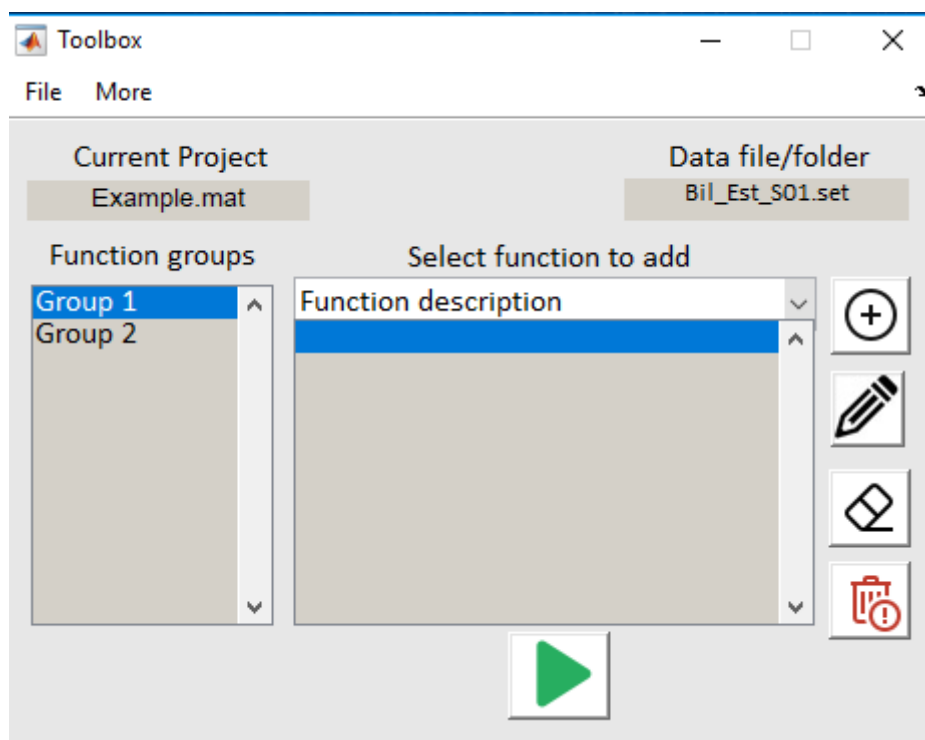


Figura 6.3. Interfaz de usuario de la herramienta actual. Dentro de la carpeta “*Techniques*” se crearon dos subcarpetas, “*Group 1*” y “*Group 2*”.

Posteriormente, el usuario puede agregar directorios al *search path* de MATLAB, tantas veces como sea necesario, para el caso en el que las funciones del usuario requieran de otros scripts o *toolboxes* externos.

Dentro de cada carpeta creada dentro de “*Techniques*”, es posible crear subcarpetas en las que se ordenen las funciones del usuario de la forma que prefiera. En la Fig. 6.3, bajo la etiqueta “*Function groups*” se listan las subcarpetas creadas. Al seleccionar alguna de ellas, el control debajo de la etiqueta “*Select function to add*” desplegará la lista de funciones incluidas en la subcarpeta seleccionada (Fig. 6.4).

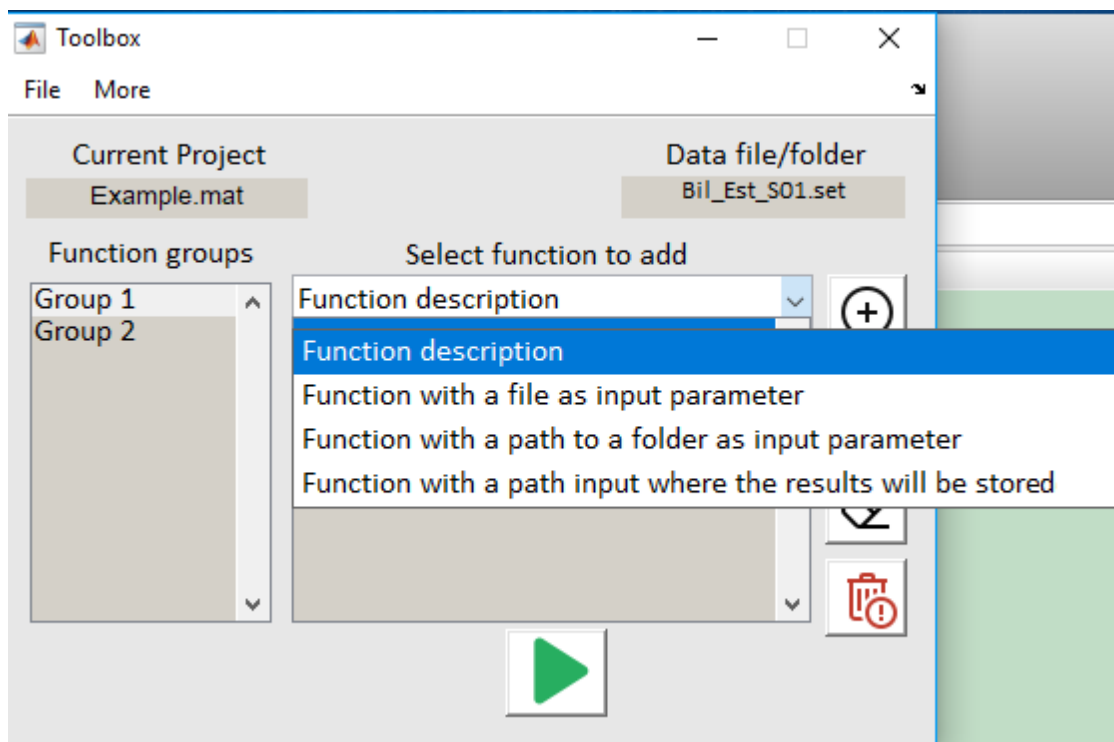


Figura 6.4. Selección de funciones. Al seleccionar “*Group1*” (panel izquierdo de la interfaz de usuario), se despliegan las funciones incluidas en ese directorio.

Para configurar las funciones incluidas en cada “*Technique*”, independientemente de la subcarpeta que la contenga, es necesario completar un archivo de texto denominado “*functions.txt*” siguiendo un formato definido. El nombre de cada grupo de funciones debe estar precedido por el signo “%”, debajo del cual debe haber una línea en blanco. A continuación se deben listar todas las funciones que pertenecen a dicho grupo. Para cada función se especifica su descripción, su nombre y un listado de los parámetros de entrada de dicha función, separados por el carácter “|”. A su vez, para cada uno de los parámetros de entrada, que deben estar separados por “|”, se le debe especificar el nombre seguido por el símbolo “=” y un valor por defecto, obligatorio. Si el parámetro de entrada

representa un archivo con datos, o un directorio, necesario para la ejecución de la función, es necesaria la inclusión del carácter “*” delante del nombre del parámetro si se desea navegar en la estructura de carpetas para ingresar el directorio, o el archivo, en lugar de hacerlo manualmente. La Fig. 6.5 ilustra la estructura del mismo.

```

functions.txt: Bloc de notas
Archivo Edición Formato Ver Ayuda
%Group 1
Function description|mfile_to_function|Parameter1=DEFAULT VALUE PARAM 1|Parameter2=DEFAULT VALUE PARAM ;
Function with a field as input parameter|mfile_to_function2|*InputFile=DEFAULT FILE PATH
Function with a path to a folder as input parameter|mfile_to_function3|~PathToData=DEFAULT PATH
Function with a path input where the results will be stores|mfile_to_function3|~PathToSave=DEFAULT PATH
%Group 2
Function description 2|mfile_to_function_1_group2|Parameter1=DEFAULT VALUE

```

Fig. 6.5. Ejemplo de configuración del archivo *functions.txt*.

Además, es necesario configurar un archivo de texto denominado “*more_functions.txt*”. En éste se definen funciones utilitarias, de ejecución sencilla y rápida, independientes de otras. La estructura de este archivo es similar al de “*functions.txt*”, excepto por el hecho de que no puede ser agrupadas por el momento. Las funciones incluidas aparecerán como elementos del menú “*More*”.

Una vez configurada la herramienta, el usuario podrá seleccionar cualquiera de los grupos listados bajo “*Function groups*” para acceder a distintos conjuntos de funciones. Para agregar una función a la lista de ejecución es necesario presionar el botón con la imagen de un círculo y el signo + luego de seleccionarla. Funciones de diferentes grupos pueden ser encadenadas (es decir, ser ejecutadas secuencialmente). Es responsabilidad del usuario que el orden sea coherente y consistente con sus objetivos de análisis.

Al seleccionar una función, es necesario ingresar los valores de los parámetros de entrada (Fig. 6.6). Una vez completados, se agregará el nombre de la función a la lista de ejecución. Si el usuario quisiera modificar el valor de alguno de los parámetros, puede seleccionarla en la lista, y presionar el botón con la imagen del lápiz, para luego modificar los valores ingresados. Es posible eliminar una función, presionando el botón a la derecha con la goma de borrar, o bien eliminar todas las funciones de la lista de ejecución presionando el botón la imagen del cesto de basura (Fig. 6.6).

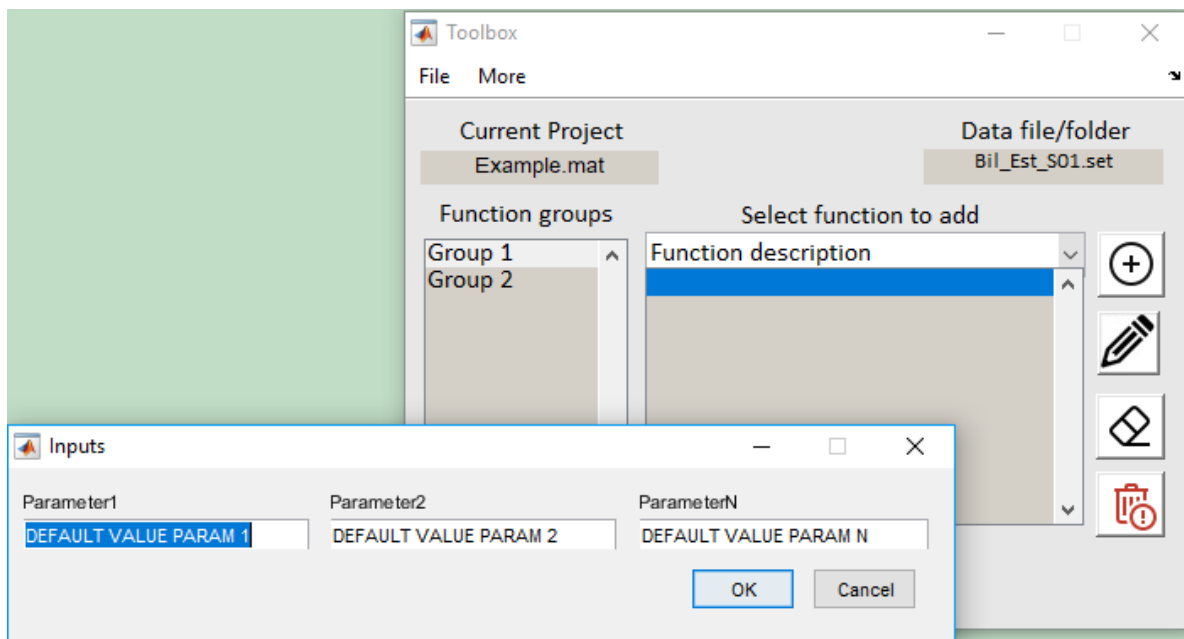


Figura 6.6. Ingreso de los valores de los parámetros de la función seleccionada.

Una vez que se seleccionaron todas las funciones que se desean ejecutar, se presiona el botón debajo de la lista de ejecución (triángulo verde. Fig. 6.4). Cada vez que se ejecutan las funciones listadas, la información de la fecha, hora, nombre de la función y los valores establecidos para los parámetros se imprimen en un archivo de texto (“*log.txt*”).

Actualmente se está trabajando sobre el funcionamiento general. Esto incluye la creación de proyectos en los que se carguen datos desde el “*log.txt*” y otros archivos que permitan cargar listas de ejecución anteriores, como la ejecución de funciones más complejas desde el menú “*More*”. El siguiente paso será incluir las funciones de iEEGLAB, luego de las modificaciones leves que requieren debido al cambio del funcionamiento interno del *toolbox* para optimizar el uso de recursos computacionales.

CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN

La presente Tesis tuvo como objetivo general implementar métricas de conectividad cerebral utilizando LFP mediante registros iEEG en humanos en relación a tareas de actividad cognitiva (tareas de detección de intención de daño, de procesamiento facial y léxico, y de acceso semántico). Los procesos de acoplamiento se estudiaron en distintos niveles crecientes de actividad cognitiva [175]. Se midió: (a) la respuesta cerebral evocada en tareas de actividad cognitiva; (b) la conectividad cerebral en dichas tareas; y (c) se aplicaron técnicas de aprendizaje automático a medidas de dinámica temporal (actividad evocada), y medidas de conectividad. El primer estudio mostró la importancia de la amígdala en la detección de la intención de daño. En el segundo, a través de un abordaje de diferencias individuales, se mostró que la combinación de métricas de conectividad y aprendizaje automático sirven como marcadores neurales del desempeño en una tarea con dimensiones sutiles como la valencia emocional. En el tercer estudio, se comprobó que durante el procesamiento léxico, las distinciones semánticas se apoyan rápidamente en sistemas corporizados, acompañados por modulaciones multimodales. Así, los tres estudios arrojaron aportes relevantes sobre temáticas respectivas, demostrando el potencial de los abordajes con iEEG. A su vez, para estos trabajos se desarrollaron herramientas sofisticadas de análisis de datos y de señales iEEG/EEG que contribuyen a potenciar otros trabajos científicos del grupo de investigación al que pertenece la doctoranda.

7.1 ESTUDIO N°1: LA RELEVANCIA DE LA AMÍGDALA EN EL PROCESAMIENTO DE LA INTENCIÓN DE DAÑAR

En el primer estudio, el análisis de la actividad local de todas las regiones implantadas en tres pacientes permitió determinar el involucramiento temprano y fundamental de la amígdala en la detección de la intención de daño, una habilidad relevante no sólo para la supervivencia sino también base del juicio moral. El análisis de redes permitió identificar una red fronto-temporal con activación un poco más tardía, asociada a la detección de la intención de daño. De esta forma, este trabajo contribuye al debate actual sobre la temporalidad de este proceso integrando las dos posiciones actuales: tanto la amígdala como las regiones prefrontales están involucradas en la detección de daño, pero éstas

últimas de forma levemente más tardía. La conectividad temprana entre estas regiones sugiere que la rápida activación de la amígdala se propaga hacia las regiones prefrontales, lo que explica su activación posterior, clarificando así, la dinámica temporal de este proceso clave para la cognición social.

Estudios anteriores han sugerido que la amígdala es un componente crítico en la valoración de las acciones dañinas intencionales y la saliencia del estímulo [40]. Nuestros resultados proporcionan evidencia espaciotemporal novedosa sobre su rol en la codificación temprana de la intención, la posterior identificación de la intención de daño y la modulación automática de las conexiones cortico-límbicas. Estos hallazgos apoyan la teoría de que la amígdala indexa la importancia biológica de los estímulos salientes a través de redes de múltiples vías [43].

Al superar las limitaciones espacio-temporales de estudios previos de neuroimágenes, los resultados presentes ayudan a clarificar la teoría de las "múltiples vías" de la amígdala. De acuerdo con esta perspectiva, observamos una respuesta temprana de la amígdala guiada por la saliencia del estímulo y el acoplamiento rápido y en paralelo con otras regiones. Sin embargo, nuestros resultados también resaltan el rol crítico de la amígdala en la codificación y clasificación automática del daño intencional durante la evaluación moral – funciones que no fueron indexadas por ninguna otra región.

7.2 ESTUDIO N°2: ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS INDIVIDUALES EN EL DESEMPEÑO CONDUCTUAL Y SUS MARCADORES NEURALES

El segundo estudio aportó evidencia sobre métodos de análisis que permiten abordar las diferencias individuales en el campo de las neurociencias [14]. Utilizando una tarea de evaluación de valencia emocional de estímulos faciales y léxicos, se establecieron diferentes medidas que reflejaron el desempeño conductual de tres sujetos con perfiles diferenciales de eficiencia al realizar la tarea. Este trabajo implicó una combinación de diversos métodos y métricas de complejidad creciente. De forma novedosa, se articuló el uso de dinámicas temporales y de redes de conectividad en conjunto con aprendizaje de máquina para establecer marcadores de procesos cerebrales que reflejan el desempeño individual.

Este enfoque relaciona correlatos de iEEG con patrones conductuales individuales. Estudios previos de iEEG en otros dominios han vinculado medidas

electrofisiológicas con el desempeño conductual. Por ejemplo, se ha demostrado que la supresión de la banda gamma de la red neuronal por defecto (*default mode network*, un conjunto de regiones que se coactivan en estados de reposo) se correlaciona con los parámetros conductuales [260], mientras que el bloqueo de fase (*phase-locking*) de la banda delta y otros componentes asociados con la presentación de estímulos presentaron una asociación con los RT en una tarea de memoria de trabajo [261]. Además, se encontró una relación en forma de U invertida entre la actividad de cada ensayo individual y el desempeño conductual durante la detección de estímulos visuales [262]. Otros estudios mostraron que la actividad de la frecuencia de la banda gamma alta predijo el desempeño en una tarea de decisión facial [263]. Aquí, a través de una estrategia complementaria, exploramos los correlatos neurales de sujetos individualmente con perfiles de desempeño contrastivos. Nuestro trabajo amplía así los enfoques previos que establecen vínculos informativos entre la actividad neuronal y la conducta [264].

El desarrollo de marcos conceptuales que permitan derivar predicciones que vinculen el desempeño conductual individual con estructuras neurales y procesos neurofisiológicos específicos es crítico para las neurociencias. Los estudios de iEEG, gracias a su gran resolución temporo-especial podrían proporcionar en combinación con MVPA marcos/modelos extrapolables a otras técnicas de neuroimagen con menor relación señal-ruido (EEG, MEG, RMf) pero que cuentan con muestras más grandes, para estudiar la conducta individual [14]. Varios trabajos recientes apoyan tales aproximaciones para otros fenómenos complejos, como la teoría de la mente [265], el riesgo de suicidio [266], o el autismo [267], por citar algunos ejemplos. Este enfoque podría tener un gran impacto en la investigación clínica y la medicina personalizada. En este contexto, nuestro estudio ofrece perspectivas adicionales para especificar las bases biológicas de la variabilidad interindividual durante tareas cognitivas, al tiempo que respalda las tendencias recientes que resaltan la importancia de estudiar la función cerebral individual [14].

7.3 ESTUDIO N°3: DINÁMICA TEMPORAL DISTRIBUIDA DE LOS MECANISMOS DE COMPRESIÓN DEL LENGUAJE CORPORIZADO

En el último estudio, se implementó un diseño experimental novedoso para el estudio de la cognición corporeizada utilizando palabras con contenido facial y no facial, para

determinar el involucramiento temporal de dos redes que subyacen a la construcción del significado: la corporizada y la multimodal. El análisis de oscilaciones, junto con métodos de aprendizaje automático, contribuyó al estudio preciso de la temporalidad de los mecanismos que subyacen a estos procesos, sumado al análisis de conectividad cerebral que evidenció la asociación de redes involucradas en el procesamiento semántico ultrarápido de palabras.

Debido a dificultades metodológicas y controversias teóricas [72, 247], la neurociencia cognitiva no ha podido establecer cómo *surge* el significado en el cerebro humano. Mientras que los defensores del enfoque corporizado postulan que el significado está arraigado en redes de modalidad específica [75, 245] (es decir, corporizadas), otros argumentan a favor de la preeminencia de sistemas simbólicos, postulando que la comprensión de la palabra '*correr*' depende de sistemas neuronales independientes de modalidad [78] (p 92). La evidencia que obtuvimos se opone al último punto de vista, ya que muestra que los mecanismos corporizados participan en forma ultra rápida junto con redes multimodales en el procesamiento del significado. Al enfocarse en aspectos semánticos relativos a la distinción facial/no facial (en vez del típico contraste entre verbos de acción/no acción), nuestro estudio elude las deficiencias principales [75, 78, 247] de investigaciones previas, al sustentarse en marcadores EEG tempranos específicos (el complejo P1/N170) y en registros iEEG de regiones que no se modulan por factores motores.

En resumen, dentro de la vasta cartografía de los sistemas semánticos en el cerebro humano [243], las redes corporizadas proveen distinciones rápidas e intercambian información con sistemas multimodales para evocar significados distintivos. Este estudio provee evidencia de que los significados surgen a través de interacciones ultrarrápidas entre reactivaciones sensoriomotoras basadas en la experiencia y conceptos más abstractos integrados por información intermodal. Nuestros resultados aportan evidencia para desentrañar algunas de las controversias existentes sobre cómo emerge el significado [72, 75, 78, 245-247] y cuál es la secuencia temporal de redes neurales involucradas.

7.4 TOOLBOX

El trabajo interdisciplinario y en continuo desarrollo en el campo de las neurociencias demanda la existencia de herramientas versátiles que permitan aplicar y adaptar las tecnologías más robustas y sofisticadas del momento, junto con aproximaciones clásicas

del campo. El *toolbox* iEEGLAB resultante del trabajo realizado para los estudios de esta Tesis (y otros), aportó en la organización y reutilización del código generado en cada estudio, facilitó la formación inicial de becarios/investigadores sin conocimientos en programación, e impulsó los estudios en curso. Además, sentó las bases para el desarrollo de una nueva versión del *toolbox*, más flexible y extensible no sólo a otras técnicas del campo de las neurociencias, sino que es útil para cualquier laboratorio de investigación en cualquier temática, cuya trabajo diario requiere reutilizar funciones que se encadenen en su ejecución.

La Tesis de Maestría dirigida por la tesista del presente trabajo en la que se presentó el *toolbox* iEEGLAB (“Desarrollo de una herramienta para el procesamiento y análisis de registros invasivos intracraneales (iEEG) en humanos”, Ing. Máximo Videla), obtuvo un sobresaliente, y además, el jurado presente coincidió en que dicha iniciativa representa una solución a un problema que se plantea en todos los laboratorios en cualquier parte del mundo: la implementación, gestión, organización y actualización continua de algoritmos de análisis de datos de diferentes índoles y orígenes. Por tanto, se destacó la relevancia, utilidad y potencial impacto del *toolbox* y se impulsó la segunda versión del mismo, cuyo diseño es genérico con un potencial mayor aún.

Respecto de la versión actual del *toolbox*, se continúa trabajando sobre la misma. Se creará un repositorio público para uso general, con un manual de instalación, configuración y uso. Además, se habilitará un foro para responder a preguntas y potenciales errores del *toolbox*. El *toolbox* es utilizado en el laboratorio del Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCYT, www.incyt.conicet.gov.ar), en el que trabaja la tesista. Actualmente, gracias al uso y revisiones por parte de otros investigadores, se implementarán ajustes y modificaciones. Finalmente, al cabo de completar esta experiencia, se plasmará el trabajo realizado en un informe a ser publicado con el fin de difundir el *toolbox* para ser utilizado en otros laboratorios y conseguir colaboradores. A futuro, se espera generar otras versiones en lenguajes o *software* abiertos como Python [268] (<http://www.python.org>) u Octave [269] (<http://www.gnu.org/software/octave>), para que el impacto y difusión del *toolbox* sea mayor, y pueda ser utilizado por un mayor número de personas que no cuenten con licencias pagas de MATLAB.

7.5 RELEVANCIA E IMPACTO DE LOS DESARROLLOS METODOLÓGICOS EN iEEG

En contraste con otras técnicas, la iEEG se obtiene de electrodos implantados directamente dentro del cerebro en pacientes excepcionales. Esta técnica representa una oportunidad única, de gran precisión, para obtener información directa del cerebro humano y así estudiar las bases cerebrales de los procesos que subyacen a tareas cognitivas. Si bien esta técnica no está libre de limitaciones (ver abajo), los estudios con iEEG pueden ser útiles para generar hipótesis de trabajo a ser luego corroboradas por otros métodos no invasivos o en animales no humanos. Por ejemplo, los estudios del funcionamiento cognitivo del cerebro en animales que tienen implicancias directas para la comprensión de la actividad cerebral en humanos, se realizan principalmente en macacos. Sin embargo, la comparación entre el funcionamiento neural humano y de primates hasta el momento es indirecto, debido a las diferencias metodológicas entre estos estudios. Por tanto, una comparación electrofisiológica más directa serviría para determinar la validez de los modelos en primates como modelos del funcionamiento cerebral humano, y para estudiar aspectos diferenciales entre las especies relacionados con la evolución, como el lenguaje [8]. Adicionalmente, el potencial impacto de la iEEG podría ser aún mayor en combinación con técnicas no invasivas. Siendo que la principal limitación de la iEEG es su muestreo cerebral acotado, es posible utilizarla en conjunto con EEG, RMf o MEG [270]. Respecto de utilizarla en conjunto con la MEG, la fusión de los dos conjuntos de datos presenta un desafío técnico, al estar midiendo potenciales eléctricos y campos magnéticos simultáneamente. Una posible solución es utilizar el registro iEEG como restricción al problema inverso que se utiliza para reconstruir la actividad neural en los registros MEG. El registro en simultáneo con la EEG o la RMf es técnicamente dificultosa, pero en ambos casos es posible realizar estudios de tareas cognitivas previo al implante intracraneal, y luego repetirlo durante el monitoreo, para poder construir modelos con técnicas con mayor cobertura, junto con una de mayor precisión. Realizar un mapeo funcional más completo podría permitir investigar gamas más amplias de tareas, como aquellas que involucran múltiples áreas cerebrales, y que por la cobertura limitada de la iEEG no son registradas simultáneamente.

Para los estudios aquí realizados se adaptaron e implementaron múltiples metodologías y enfoques relevantes de las neurociencias para registros iEEG, a saber: (i)

la combinación del análisis clásico de potenciales evocados junto con el análisis de la conectividad funcional de redes para comprender el rol de regiones y grupos de regiones en cada estudio realizado; (ii) el abordaje de las diferencias individuales en el procesamiento de tareas cognitivas, aplicado en el segundo trabajo que estudia la relación entre los correlatos neurales y el desempeño conductual; y (iii) el uso de algoritmos de aprendizaje automático, técnica aplicada en los últimos dos estudios para comprender, no sólo la relevancia de regiones o redes de regiones, sino además la temporalidad y dinámica de los procesos cognitivos estudiados. Además, el MVPA permite correr el foco de las preguntas experimentales desde el análisis de las funciones de una región específica, hacia el cuestionamiento del tipo de información representada en una región específica o en todo el cerebro [271, 272]. El análisis de MVPA, en conjunto con medidas de intercambio de información, tales como wSMI, resume, en un solo índice, información de procesos neurales muy complejos, a partir de la clasificación de patrones de red, en lugar de acudir a modulaciones temporales observadas en regiones localizadas [56]. Tal como muestran algunos resultados actuales, este enfoque podría ser explotado con mayor profundidad en estudios futuros que involucren información neural ampliamente distribuida, como es el caso del procesamiento visuo-espacial, las dimensiones semánticas o los estados emocionales, por citar algunos ejemplos.

7.6 LIMITACIONES

Si bien la técnica de iEEG se destaca por su robustez por sobre otras, la misma no está exenta de limitaciones. En primer lugar, los sujetos evaluados tienen epilepsia, lo cual pone bajo juicio si de hecho representan un cerebro neurotípico [273]. Para dar cuenta de eso, seguimos recomendaciones recientes [29, 119, 123] para controlar los factores relevantes. Por ejemplo, los sitios de registro típicamente incluyen múltiples regiones cerebrales patológicas y sanas [227]. Tomamos medidas para abordar esta limitación al: (i) excluir canales en regiones del foco epiléptico, basándonos en el aporte de neurólogos especialistas en esta patología (ii) usar criterios de inclusión estrictos para los canales restantes [139], como la eliminación de señales que presenten una variabilidad elevada (mayor a cinco veces la mediana de la señal durante todo el registro) indicativa de artefactos (sean o no causados por actividad epiléptica), (iii) inspeccionar minuciosamente las imágenes de resonancia magnética para descartar anomalías

estructurales (como displasias), e (iv) incluir únicamente pacientes cuyas evaluaciones neuropsicológicas muestren que sus funciones cognitivas se encuentren relativamente conservadas [141]. Por último, la replicación de los resultados entre los pacientes [274], brinda evidencia convergente a los estudios.

En segundo lugar, los sujetos tienen electrodos en regiones determinadas únicamente por sus necesidades clínicas [35, 273], por tanto las regiones muestreadas entre ellos es variable; es así que los resultados de los estudios de iEEG deberían ser corroborados a través de técnicas no invasivas que tomen en cuenta todo el cerebro [275].

Finalmente, estudiar dos o tres sujetos puede parecer inadecuado, especialmente si la comparamos con otras técnicas de neuroimágenes. Sin embargo, dada la elevada resolución espaciotemporal de los registros de iEEG, pueden obtenerse conclusiones incluso a partir de unos pocos sujetos, como lo demuestran múltiples estudios previos [20-33, 84].

Más allá de estas limitaciones, actualmente la técnica de iEEG es el método con la mejor combinación de precisión anatómica, resolución temporal y relación señal-ruido para estudiar el cerebro humano. Este método promete brindar nuevas perspectivas sobre la función cerebral más allá de lo que hemos aprendido, o podemos aprender, de estudios no invasivos del cerebro humano [8].

7.7 DIRECCIONES FUTURAS

En el futuro inmediato, y como parte de las actividades postdoctorales, se trabajará con una tarea de traducción en participantes bilingües y se continuará con una línea de investigación dirigida a una mayor comprensión de los procesos que subyacen al lenguaje y la relación con diversos cuadros neurológicos. Para esto, además, se incluirán estudios naturalistas del discurso espontáneo en el que se aplicarán todos los conocimientos adquiridos de aprendizaje automático. De esta manera, se combinará de forma sinérgica la alta resolución de la técnica de iEEG con textos naturalistas de menos precisión pero mayor ecología y aplicación. En un futuro, se espera que los resultados obtenidos con esta técnica sean beneficiosos para extraer conclusiones sobre los procesos involucrados y aplicaciones clínicas.

Además, se sumará a las metodologías utilizadas, la estimulación eléctrica en los pacientes monitoreados con iEEG. La estimulación eléctrica directa de regiones

específicas del cerebro humano posibilita el estudio causal de una población de neuronas (y sus interconexiones) relativo a una determinada función cognitiva, en conjunto con el reporte instantáneo subjetivo del paciente durante el procedimiento [8, 276]. Estudios previos que utilizan estimulación en iEEG, han aportado evidencia causal o crítica sobre el rol putativo de diversas regiones [28, 29, 106, 277-279]. Aún más, la estimulación tiene un gran potencial terapéutico, especialmente con registros en tiempo [280], para potenciar o inhibir funciones cerebrales. Recientemente publicamos el primer reporte preliminar con estimulación intracraneal para mejorar el desempeño de la memoria de trabajo de integración de corto plazo [87]. Estos déficits podrían representar marcadores preclínicos de la enfermedad de Alzheimer [281-283]. En este trabajo se muestra que la estimulación eléctrica directa de la corteza parietal posterior con registros de iEEG mejora el desempeño en una tarea de integración visual de memoria de corto plazo. Estos resultados, junto con estudios previos [281-283], proporcionan un campo preliminar pero promisorio para examinar los cambios conductuales tras la estimulación parietal en la enfermedad de Alzheimer .

Por último, los resultados obtenidos en estudios de iEEG podrían ser aplicados a la clínica de la epilepsia. Sería importante evaluar cómo la información extraída mediante los métodos utilizados puede aportar evidencia de la localización del foco epiléptico de los pacientes [284, 285]; la dinámica de la actividad epiléptica silente y efectos de avalanchas [285, 286]; la clasificación de estados epilépticos vs. no epilépticos [287]; el estudio de redes para uso clínico (ej., cuáles son los grupos de regiones con mayor interconexión y por ende que no deben ser removidas durante la cirugía resectiva) [288]; y estudios longitudinales [289].

7.8 CONCLUSIONES

Esta Tesis aporta tres estudios que combinan técnicas clásicas de análisis (potenciales evocados y oscilaciones) junto con técnicas más novedosas (conectividad y aprendizaje automático) en registros cuya resolución espacio-temporal es la mejor en humanos. Así, representa un aporte en el cambio de visión respecto mapeo funcional del cerebro, que pasó de identificar componentes individuales cerebrales subyacentes a la cognición, al análisis de las interacciones dinámicas e influencias no locales asociadas a diversos procesos cognitivos. Además, el trabajo realizado fue plasmado en una herramienta para facilitar y potenciar el trabajo interdisciplinario que requiere el campo de neurociencias,

no sólo para la técnica de iEEG sino para otras (EEG, MEG, RMf), y potencialmente, a diferentes dominios científicos.

Es posible imaginar a futuro un cambio coyuntural mayor, más difícil de capturar, en el que el foco no sean patrones espaciotemporales específicos sino grupos de patrones que representen un mismo comportamiento [12]. En este sentido, los MVPA representan estrategias de análisis pertinentes, que combinadas con análisis clásicos, podrían apoyar esta nueva aproximación en el estudio del cerebro. Las técnicas de gran precisión espaciotemporal, como la iEEG, brindan una herramienta crítica para facilitar este próximo paso.

ANEXO I

1. INFORMACIÓN ADICIONAL

1.1 MÉTODOS

1.1.1 ANÁLISIS DE CONECTIVIDAD DE LA AMÍGDALA A TRAVÉS DE LA MEDIDA INFORMACIÓN MUTUA SIMBÓLICA PONDERADA (wSMI)

La medida wSMI se calcula entre cada par de canales, para cada ensayo. La señal se transforma en una serie de símbolos discretos y luego se evalúa el grado en que las dos señales presentan fluctuaciones conjuntas no aleatorias, sugiriendo que comparten información. Presenta tres ventajas principales: (i) permite una estimación rápida y robusta de las entropías de las señales; (ii) proporciona una forma eficiente para detectar acoplamiento no lineal; y (iii) descarta correlaciones espurias entre señales que surgen de fuentes comunes, favoreciendo pares de símbolos no triviales [135].

La transformación simbólica de las señales requiere definir un conjunto de símbolos discretos a través de dos parámetros: k , que define el número de muestras que constituye un símbolo, y τ , la distancia temporal entre muestras. Definiendo distintos valores de k y τ , se establece un rango de frecuencias al que el wSMI se sensibiliza. Luego de la transformación simbólica, se calculó la probabilidad conjunta entre ambas señales por par de canales, por ensayo. Para cada valor de k , existen $k!$ posibles ordenamientos, y, por ende, $k!$ símbolos. Dicho valor se fijó en tres (seis símbolos reflejan todas las configuraciones posibles de tres elementos) para estimar de forma robusta las densidades de probabilidad de los símbolos. Si k se fijara en cuatro, existirían veinticuatro símbolos posibles, y, por lo tanto, $24^2=576$ combinaciones para dos señales. En tal caso, serían necesarias señales mucho más extensas en tiempo para estimar de forma robusta los valores de wSMI. Para más detalles y una explicación del valor de este parámetro, ver los Datos Suplementarios de [135]. El valor de τ , puesto que define la separación temporal entre los k elementos de un símbolo, sensibiliza a la métrica a un determinado rango de frecuencias. Se estimó el valor de wSMI utilizando una matriz de probabilidad conjunta multiplicada por pesos binarios. Estos pesos fueron definidos como cero para pares de (a) símbolos idénticos y (b) símbolos opuestos que podrían haberse originado de una única fuente común.

1.2 ANÁLISIS

1.2.1 VALIDACIÓN DE ESTÍMULOS

La tarea que utilizamos en este estudio se diseñó hace años y se empleó en varios estudios de neuroimágenes (fMRI, EEG de alta densidad) con participantes adultos (incluidas las poblaciones forenses) y niños [101, 102, 145, 290-293]. Recientemente, los estímulos han sido adaptados para evaluar respuestas neurodinámicas y conductuales (seguimiento ocular) al daño intencional en bebés y niños de edad preescolar [294, 295]. Aquí nos referiremos a tres publicaciones [101, 102, 145] para describir cómo se crearon y validaron los estímulos.

Un grupo de 26 participantes con edades comprendidas entre los 18 y 23 años validaron los estímulos inicialmente en escalas analógicas visuales computarizadas en la intencionalidad percibida y la empatía. Se registraron simultáneamente datos de seguimiento ocular y dilatación pupilar con un sistema Tobii T120. Los resultados mostraron que los índices subjetivos de empatía fueron más altos para las secuencias de daño intencional que para las no intencionales ($F(1, 100) = 300.59; p < .001$). A través de un ANOVA de medidas repetidas se analizaron estadísticamente las dilataciones pupilares de los participantes. Un efecto principal de la intencionalidad ($F(1, 25) = 30.46; p < .001$) reveló una mayor dilatación pupilar en respuesta a las secuencias que muestran daño intencional.

En otro estudio (17 participantes sanos, 39% mujeres, edad: $M = 21.86, SD = 3.13$), se demostró que los participantes podían distinguir entre daño intencional y no intencional con un 90% de precisión ($p < .05$) [101].

1.2.2 VALIDACIÓN DE ESTÍMULOS ADICIONAL

1.2.2.1 INTENCIONALIDAD, AGRESIÓN Y EMPATÍA

Previo a la realización del estudio, un grupo de 40 participantes también validaron los estímulos intencionales y no intencionales utilizando escalas analógicas visuales computarizadas. En un experimento independiente, les pedimos que evaluaran cada secuencia de imágenes en términos de intencionalidad -desde 1 (no intencional) a 5 (intencional) - agresividad -desde 1 (baja agresión) hasta 5 (alta agresión) -, y empatía -desde 1 (baja preocupación empática) a 5 (alta preocupación empática). Las acciones que infligen daño de forma intencional fueron clasificadas como más intencionales que las no intencionales [$F(1, 38) = 30.46; p < .001$; intencional = 4.23 ($SD = 1.62$); no intencional

= 1.8, ($SD = 1.85$)]. Los niveles de agresión en las condiciones intencionales ($M = 4.3$, $SD = 1.35$) y no intencionales ($M = 3.8$, $SD = 1.68$) fueron estadísticamente similares ($F(1, 38) = 3.42$; $p = .23$). Los índices subjetivos de empatía fueron mayores para situaciones intencionales ($M = 4.64$, $SD = 1.72$) que no intencionales ($M = 2.11$, $SD = 1.21$; $F(1, 38) = 23.42$; $p < .001$). Esto era esperable, dado que las acciones dañinas percibidas como intencionales se clasifican automáticamente como más dañinas y provocan mayor empatía, incluso cuando el daño resultante es idéntico en ambas condiciones (el efecto intención-magnifica-daño') [42, 146].

1.2.2.2 T1: CATEGORIZACIÓN DEL ESTÍMULO, INTENCIÓN DE DAÑAR, NIVEL DE DAÑO, Y PROPIEDADES DE LOS ESTÍMULOS

Finalmente, nótese que los efectos tempranos se observaron en T1 no sólo en el presente trabajo sino también en estudios previos (ej. [296]). Analizamos la categorización del estímulo, las clasificaciones de la intención de dañar, el nivel de daño y las propiedades del estímulo en T1 (primera imagen de la secuencia). Solicitamos a 41 participantes (mujeres: 48%, edad: $M = 28$, $SD = 2.7$, nivel educativo: $M = 15$, $SD = 6.4$) que clasificaran estímulos en tres categorías: daño intencional, daño no intencional y neutral. Con respecto a la categorización de estímulo (SC, del inglés *stimulus categorization*), encontramos buenos niveles de precisión en esta ventana (intencional: $M = 81\%$, $SD = 2.4$; no intencional: $M = 79\%$, $SD = 2.4$; neutral: $M = 82\%$, $SD = 2.4$; sin diferencias entre las condiciones: $F(2,80) = 1.05$, $p = .35$).

Luego los participantes clasificaron los estímulos en términos de la intención de daño -desde 1 (totalmente no intencional) hasta 10 (totalmente intencional), nivel de daño -desde 1 (no dañino en absoluto) hasta 10 (totalmente dañino) -, familiaridad - de 1 (no familiar) a 10 (totalmente familiar) - y ambigüedad de la situación representada - de 1 (totalmente ambiguo) a 10 (totalmente inequívoco). Encontramos un efecto significativo de la intención de daño ($F(2, 80) = 85.15$, $p = .0001$). Las comparaciones *post hoc* (prueba de Tukey HSD, $MSE = 1.74$, $DF = 80$) mostraron que la intencionalidad percibida fue más alta en la condición de daño intencional ($M = 8.60$, $SD = 0.77$) que en el no intencional ($M = 4.92$, $SD = 0.82$, $p < .01$) o las condiciones neutras ($M = 1.09$, $SD = 0.84$, $p < .01$). También se observó un efecto significativo respecto al daño ($F(2, 80) = 78.09$, $p < .01$). Las comparaciones *post hoc* (prueba de Tukey HSD; $MSE = 1.99$, $df = 80$) mostraron que la condición intencional ($M = 7.81$, $SD = 0.57$) provocó mayores niveles

de daño que las no intencionales ($M = 6.30$, $SD = 0.87$, $p < .05$) y neutrales ($M = 1.21$, $SD = 0.81$, $p < .01$). La condición no intencional también presentó un mayor nivel de daño percibido en relación con la condición neutral ($p < .01$). No se observaron efectos significativos para la familiaridad ($F(2, 80) = 0.98$, $p = .37$, intencional = 7.4, $SD = 1.21$, no intencional = 7.01, $SD = 0.98$, neutral = 6.9, $SD = 0.93$) o ambigüedad ($F(2, 80) = 0.06$, $p = .94$, intencional = 7.41, $SD = 1.54$, no intencional = 7.08, $SD = 1.82$; neutral = 8.01, $SD = 1.93$).

Para evaluar qué factores (modelo uno: intención de dañar y daño, modelo dos: familiaridad y ambigüedad) impulsa la categorización inicial de estímulos de los sujetos (SC de escenarios de daños intencionales y escenarios de daños no intencionales), construimos dos modelos de regresión múltiple para la categorización del estímulo (SC, porcentaje de precisión). En el primer modelo, las calificaciones de la intención de dañar y daño fueron utilizados como predictores de la categorización del estímulo. Esto nos permitió evaluar los efectos de cada predictor (intención de dañar y daño) mientras se controla el otro. Este modelo ($F(4, 36) = 8.16$, $p < .01$, $R^2 = 0.37$) mostró que la intención de dañar (pero no el daño) fue el único predictor ($\beta = 0.66$, $\eta^2 = 0.25$) de las categorizaciones de los sujetos. Sin embargo, al controlar por el efecto de la intencionalidad, el daño en sí no predijo la categorización de los sujetos ($\beta = -0.06$, $\eta^2 = 0.04$). Esto confirmó que la categorización de los sujetos (en T1) fue impulsada por diferencias en el grado de intencionalidad y no por el nivel de daño en sí mismo, lo que refleja y apoya el efecto “intención-magnifica-daño” [42, 146]. Además, en el segundo modelo, ni la familiaridad ($\beta = -0.06$, $\eta^2 = 0.04$) ni la ambigüedad ($\beta = -0.06$, $\eta^2 = 0.04$) predijeron la categorización de los sujetos ($F(4, 36) = 2.13$, $p > .05$, $R^2 = 0.11$).

1.2.3 COMPARACIÓN ENTRE LA AMÍGDALA Y LAS OTRAS REGIONES

Prueba 1. Se realizaron comparaciones estadísticas por medio de *bootstrapping* entre los valores de referencia y una ventana temporal entre 0 y 200 ms para rangos de frecuencia de 1 a 40 Hz y de 60 a 150 Hz. Este procedimiento se realizó para la condición intencional y la resta entre las condiciones intencionales y no intencionales. Incluyó a todas las regiones, agrupadas por región, para cada sujeto. El propósito fue evaluar si la región discriminaba la condición intencional respecto de la línea de base, y la intencional de la condición no intencional. El umbral estadístico utilizado fue $p < .01$.

Prueba 2. Se realizaron comparaciones estadísticas por medio de *bootstrapping*, entre la resta de las condiciones intencionales y no intencionales de la amígdala y las otras regiones, agrupadas por región, para cada sujeto, para los rangos de banda de frecuencia de 1-40 Hz y 60-150 Hz para valores temporales entre 0 y 200 ms. El umbral estadístico utilizado fue $p < .01$. El objetivo de esta prueba consistió en comparar la potencia espectral diferencial entre condiciones de la activación de la amígdala vs. la de las regiones que sí discriminaron las condiciones intencionales de la línea de base y las intencionales de las no intencionales (prueba 1).

Prueba 3. Para las regiones cuya potencia espectral media no fue significativamente menor que la de la amígdala, realizamos una regresión logística de ensayos individuales. Los parámetros utilizados fueron descritos anteriormente.

1.3 DISCUSIONES

1.3.1 INTENCIONALIDAD Y DAÑO INTENCIONAL

En el dominio de la cognición moral, el daño intencional generalmente refleja la motivación del perpetrador en su accionar. La detección de si una acción fue intencional o no intencional y la evaluación de sus consecuencias es fundamental para realizar juicios morales y determinar la gravedad del castigo [42, 146]. Esta capacidad se desarrolla muy temprano en la ontogenia. Los bebés pequeños (8 meses) confían en la intencionalidad como un indicio para determinar la relevancia moral [297]. Además, numerosos estudios de neuroimágenes y comportamiento de adultos respaldan la idea de que los juicios de intencionalidad tanto preceden como guían la cognición moral (ej., [94, 101, 145, 298])). Además, nuestro estudio de validación de estímulos (Anexo I, Información Adicional, Análisis 1.2.2) muestra que la intención de dañar (y no el nivel de daño) desencadena la clasificación de los estímulos -en concordancia con los hallazgos de que el juicio moral de adultos está determinado principalmente por la intención atribuida [298, 299]. Este patrón sigue el ampliamente descrito efecto “intención-magnifica-daño” [42, 146, 300], que muestra que las personas sobreestiman el daño intencional, asignando más culpa, castigo y condena moral a sus autores. Además, también controlamos otros potenciales factores de confusión. Los estímulos tienen niveles similares de familiaridad y

ambigüedad (ver Anexo I, Información Adicional, Sección 1.2.2), y los rostros de los protagonistas no eran visibles en las imágenes para evitar el sesgo emocional. Por otro lado, la mayoría de la evidencia previa de la literatura que utilizan registros intracraneales se enfocó en el análisis de potenciales evocados u oscilaciones sin considerar si las modulaciones fueran capaces de clasificar los ensayos individuales en la tarea. Mostramos que la actividad ensayo-por-ensayo (*single trial*) de la amígdala estaba estrechamente relacionada con la clasificación de los estímulos realizada por parte del sujeto como intencional/no intencional en cada ensayo. Aún más, hemos comparado estadísticamente la actividad de la amígdala (actividad y predicción de la clasificación de los sujetos durante la tarea) con muchas otras regiones fronto-temporales. En cada sujeto, la amígdala fue el único sitio que sistemáticamente discriminó entre las condiciones y predijo la clasificación de los eventos como intencionales o no intencionales, mostrando la sensibilidad específica de la amígdala al daño intencional. Sin embargo, y a pesar de estas precauciones metodológicas y resultados específicos, nuestros principales hallazgos deberían ser examinados y expandidos a través de diferentes paradigmas. Evaluaciones futuras deberían determinar si otras variables relevantes, como la ambigüedad/familiaridad, indicios emocionales y diferentes clases de daños intencionales interactúan a su vez con la activación temprana de la amígdala y la red cortico-límbica.

1.3.2 EFECTOS TEMPRANOS EN LA AMÍGDALA

La intensificación de la saliencia del daño intencional se basa en la comprensión tanto de la motivación del agresor como de las consecuencias de la acción. Un correlato preciso de esto puede ser la activación temprana de la amígdala ante estímulos relevantes. Estos efectos tempranos, aunque algo sorprendentes, han sido observados consistentemente para diferentes tipos de estímulos. En registros intracraneales en humanos de la amígdala, el procesamiento de las caras/emociones provocó activaciones neuronales a los 40-200 ms [31, 43, 109, 141, 301, 302]. Registros intracraneales de la amígdala en monos, revelaron su activación en latencias de 60-300 ms durante una tarea de discriminación visual [303, 304]. Estudios de MEG sobre el procesamiento de caras/objetos mostraron respuestas de la amígdala a 100-250 ms [305]. Estudios previos de EEG en tareas similares que requieren clasificación de daño intencional hallaron un procesamiento temprano a ~100 ms [102]. Estudios de EEG/MEG también mostraron una modulación

muy temprana de los estímulos salientes a ~ 70-100 ms para la valencia emocional [306], a 70 ms para el dolor [307] y a 55-90 ms para la discriminación de diferentes propiedades de los estímulos [308]; así como modulaciones típicas de estímulos salientes a 90 ms [309]. Incluso el procesamiento de aspectos cognitivos de alto nivel, como la discriminación semántica, ha mostrado una activación más temprana a los 40-60 ms [310] y para el aprendizaje asociativo afectivo a los 50-80 ms después del inicio del estímulo [311]. Por lo tanto, nuestros resultados son congruentes con esta evidencia y con la detección automática rápida de acciones dañinas intencionales, posiblemente necesarias para la supervivencia.

Como el análisis de tiempo-frecuencia utiliza ventanas centradas para su cálculo, consideramos que el valor temporal significativo imparcial más temprano es de alrededor de 125 ms, cuando el centro de la ventana está a 0 ms (presentación de estímulos T1). Los cálculos de frecuencia se realizan usando una ventana deslizante centrada. Es decir, cuando la ventana se centra en un punto de tiempo dado t , se usa un segmento temporal que va desde $t-125$ ms hasta $t+125$ ms (125 ms siendo la mitad de la longitud de la ventana) para determinar las componentes de frecuencia de la señal. Cuando $t = 0$ ms (presentación del estímulo T1), la señal utilizada para el cálculo de la frecuencia oscila entre 125 ms en la línea de base y 125 ms después del estímulo. Consideramos que el valor temporal significativo imparcial más temprano es de alrededor de 125 ms cuando se incluye únicamente señal post-estímulo para el cálculo del espectro de frecuencias. Dado que las épocas fueron corregidas por la línea de base, aún es posible considerar valores temporales significativos previos (< 125 ms) dado que la línea de base no aportará significativamente al espectro obtenido (ya que la señal de línea de base debe ser cercana a 0 μ V). No obstante, asumiendo una postura más conservadora, nuestras afirmaciones sobre la significancia estadística temporal se limitan a valores posteriores a 125 ms.

1.3.3 MODULACIÓN DE LA CORTEZA PREFRONTAL

Tanto la amígdala como la corteza prefrontal son regiones asociadas con el procesamiento de estímulos dañinos [40, 145], y mostraron una conectividad más fuerte en nuestro estudio, consecuentemente también realizamos un análisis de tiempo-frecuencia de las regiones prefrontales. A partir de 580 ms para 1-40 Hz y 570 ms para 60-150 Hz, la actividad difiere significativamente entre condiciones. Esto puede reflejar un retraso en

la actividad diferencial respecto de la actividad de la amígdala, probablemente desencadenada por una mayor conectividad durante el daño intencional. Por lo tanto, el análisis de conectividad funcional realizado en la ventana temporal de 0-500 ms sugiere que la corteza prefrontal comparte información con la amígdala en las latencias tempranas. Esto es consistente con otros estudios que mostraron un acoplamiento amigdalino-prefrontal en ventanas temporales tempranas. Estudios de estimulación intracraneal en humanos han reportado conectividad entre las estructuras paralímbicas y la corteza prefrontal en latencias tempranas [143, 312]. Registros intracraneales en monos mostraron que los estímulos atendidos mejoran la conectividad de largo alcance en las latencias muy tempranas (110-160 ms) [313]. De manera similar, diferentes estudios de MEG/EEG de procesamiento semántico [314], integración perceptual [315], interocepción [316] y procesos somato-sensoriales [317] han reportado acoplamientos temporalmente similares o incluso más tempranos que los hallados en nuestro estudio.

2. FIGURAS Y TABLAS ADICIONALES

2.1 FIGURAS ADICIONALES

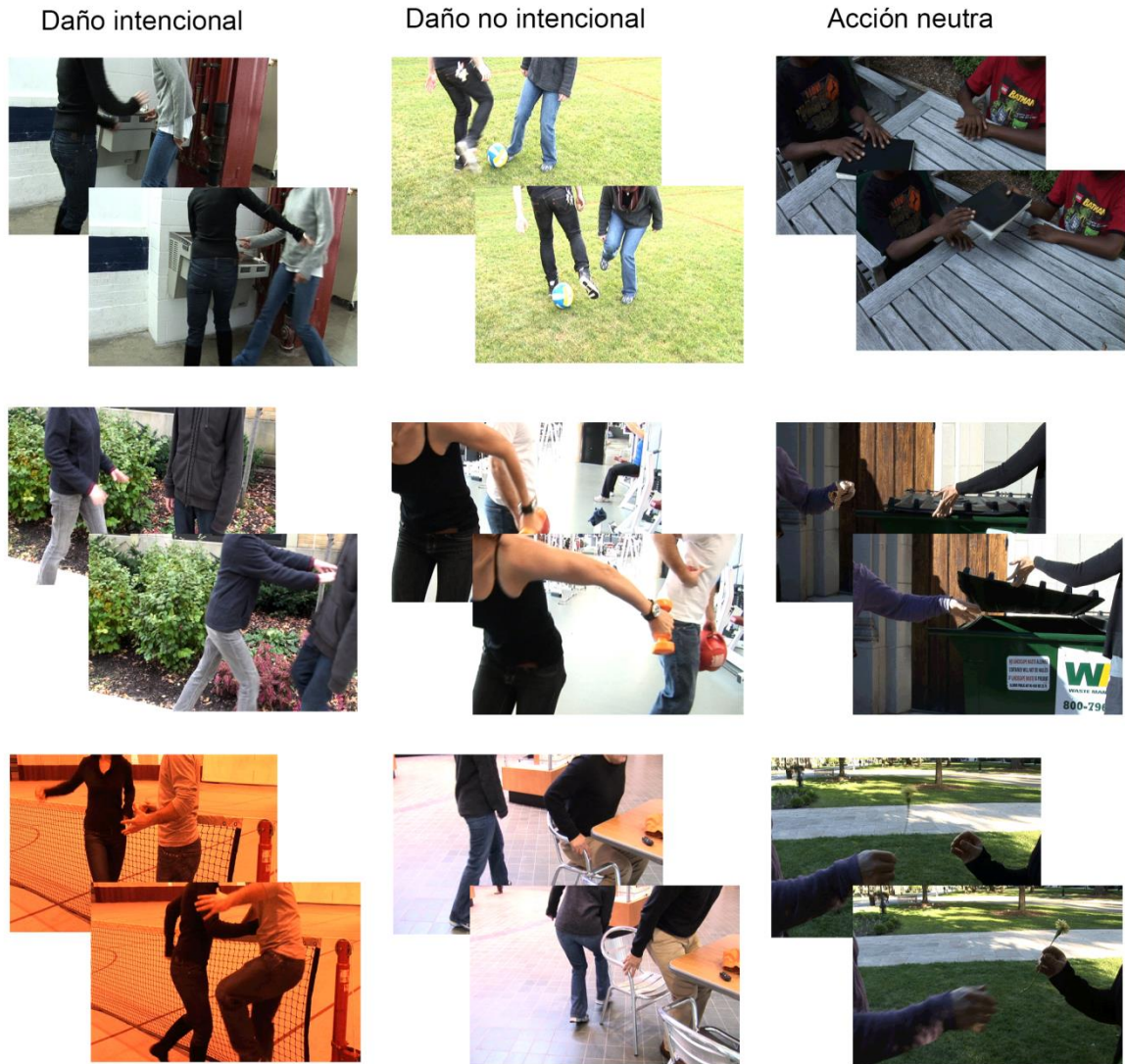


Figura Adicional I.1. Ejemplos de estímulos que muestran condiciones intencionales, no intencionales y neutrales. Los tres ejemplos en cada columna ilustran, de izquierda a derecha, la primera y tercera imágenes de la secuencia (T1 y T3) para daño intencional, daño no intencional y acción neutra.

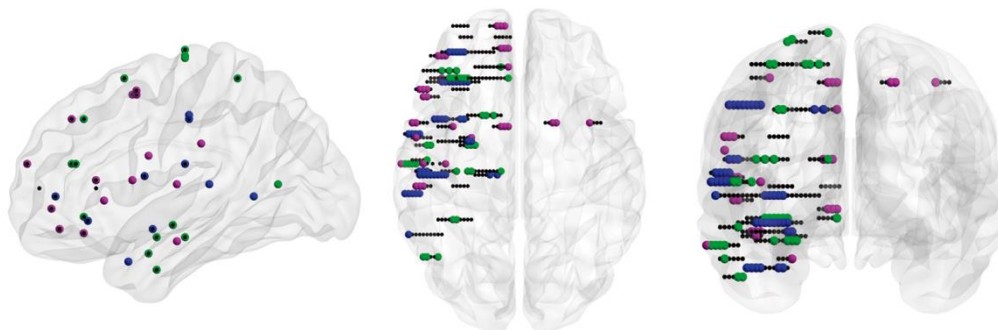


Figura Adicional I.2. Sitios de contacto de los electrodos implantados en cada sujeto. Cada color representa un sujeto diferente (magenta: sujeto 1, azul: sujeto 2, verde: sujeto 3). Los sitios negros más pequeños representan los electrodos que se descartaron en la etapa de acondicionamiento de la señal (sección 3.3.4.1).

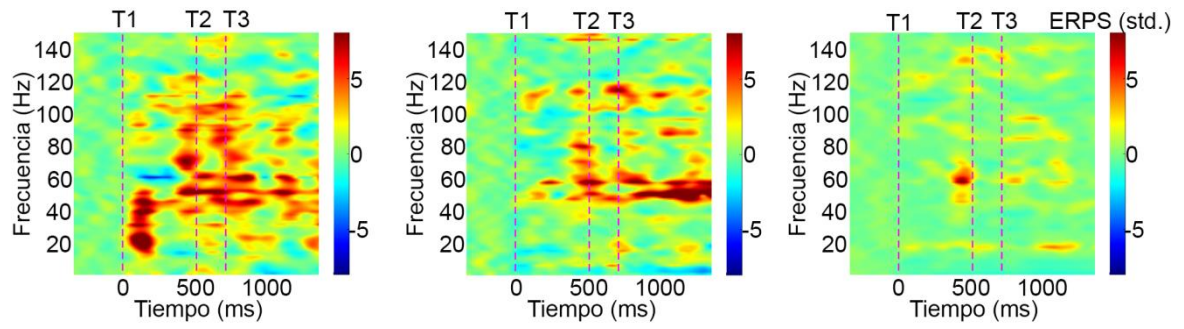


Figura Adicional I.3. Mapas de tiempo-frecuencia para (de izquierda a derecha) las condiciones intencional, no intencional y neutral del promedio de todos los sitios de registro en amígdala (los análisis estadísticos se reportan en la Fig. 3.1 y en el Capítulo 3). T1, T2 y T3 representan los instantes temporales de la presentación de cada imagen digital.

	<p>La media espectral para la condición intencional no es significativamente diferente de la línea de base y no es significativamente mayor de la media espectral de la condición no intencional.</p> <p>La sustracción del promedio espectral de las condiciones intencional y no intencional de la amígdala es significativamente mayor que la sustracción del promedio espectral de las condiciones intencional y no intencional para la región.</p> <p>La sustracción de la media espectral de las condiciones intencional y no intencional es equivalente al de la amígdala, pero la regresión logística para la región no es significativa ($p < .05$).</p> <p>La sustracción de la media espectral de las condiciones intencional y no intencional es equivalente a la de la amígdala, y la regresión logística de la región es significativa ($p < .05$).</p>					
	Sujeto 1		Sujeto 2		Sujeto 3	
REGIÓN	1 - 40 Hz	60 - 150 Hz	1 - 40 Hz	60 - 150 Hz	1 - 40 Hz	60 - 150 Hz
Amígdala						
Frontal						
Corteza Cingulada Anterior			N/A	N/A		
Corteza Cingulada Posterior	N/A	N/A			N/A	N/A
Giro Orbital Posterior	N/A	N/A			N/A	N/A
Giro Frontal Anterior Superior			N/A	N/A	N/A	N/A
Giro Superior Frontal			N/A	N/A	N/A	N/A
Giro Frontal Medio Mesial	N/A	N/A	N/A	N/A		
Giro Frontal Medio Rostral	N/A	N/A	N/A	N/A		
Giro Frontal Medio Rostral Posterior	N/A	N/A	N/A	N/A		
Giro Frontal Medio			N/A	N/A		
Surco Frontal Inferior	N/A	N/A			N/A	N/A
Giro Frontal Inferior - Pars Orbitalis			N/A	N/A		
Giro Frontal Inferior - Pars Triangularis					N/A	N/A
Giro Frontal Inferior - Pars Opercularis					N/A	N/A
Opérculo Rolándico	N/A	N/A			N/A	N/A
Premotor Anterior – Giro Frontal Mesial			N/A	N/A	N/A	N/A
Premotor Anterior – Giro Frontal Lateral			N/A	N/A	N/A	N/A
Área Motora Pre-suplementaria Mesial			N/A	N/A	N/A	N/A
Área Motora Pre-suplementaria Lateral			N/A	N/A	N/A	N/A
Área Motora Suplementaria	N/A	N/A	N/A	N/A		
Giro Precentral Lateral Superior	N/A	N/A	N/A	N/A		
Corteza Insular						
Insula Posterior			N/A	N/A	N/A	N/A
Temporal						
Hipocampo	N/A	N/A	N/A	N/A		
Polo Temporal Mesial	N/A	N/A			N/A	N/A
Polo Temporal Lateral	N/A	N/A			N/A	N/A
Giro Temporal Anterior Superior			N/A	N/A		
Giro Temporal Central Superior						
Surco Temporal Central Superior	N/A	N/A			N/A	N/A
Giro Temporal Anterior Medio	N/A	N/A	N/A	N/A		
Giro Temporal Central Medio	N/A	N/A	N/A	N/A		
Giro Temporal Lateral Medio			N/A	N/A		
Giro Temporal Anterior Superior Inferior	N/A	N/A	N/A	N/A		
Giro Temporal Posterior Inferior	N/A	N/A			N/A	N/A
Parietal						
Lóbulo Paracentral Superior Posterior	N/A	N/A	N/A	N/A		
Giro Poscentral					N/A	N/A
Giro Poscentral Inferior	N/A	N/A			N/A	N/A
Giro Parietal Lateral Anterior Superior	N/A	N/A	N/A	N/A		

Figura Adicional I.4. Resumen de los resultados en códigos de color que comparan la amígdala y las otras regiones en cada sujeto para diferentes rangos de frecuencia entre 0 a 200 ms. Cada color representa las pruebas alcanzadas por cada región. Solamente dos regiones presentaron una modulación temprana a 1-40 Hz (intencional > no intencional, aunque la regresión logística no fue significativa), el corteza cingulada anterior y giro frontal inferior – pars orbitalis para el sujeto 1 únicamente. Evidencia reciente mostró latencias en la corteza frontal similares a la modulación más temprana de la amígdala [43].

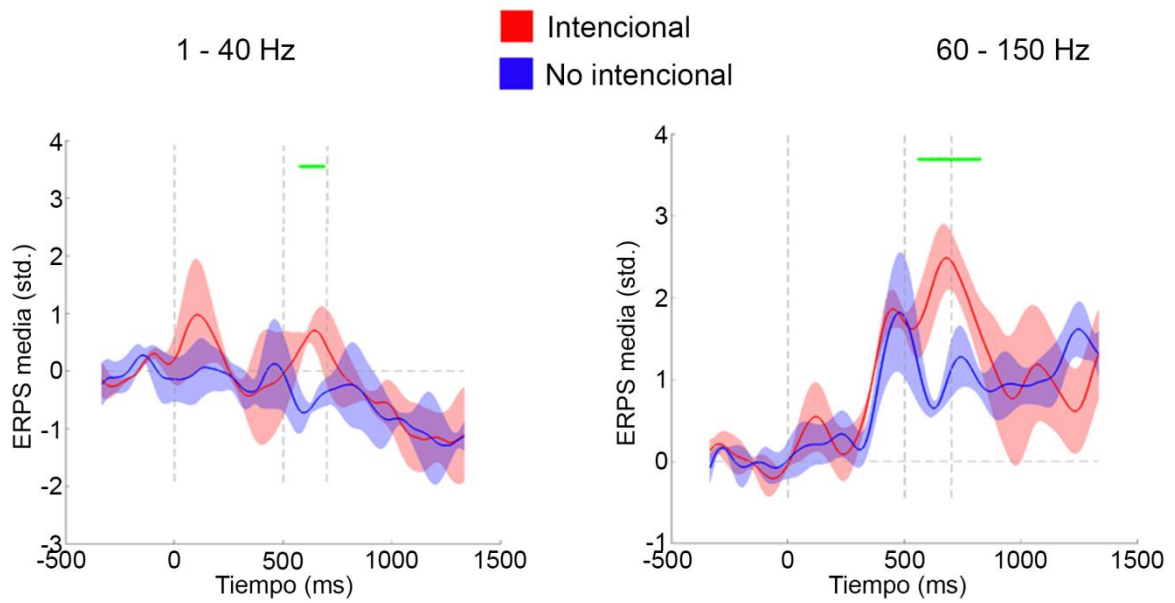


Figura Adicional I.5. Promedio del espectro de potencias de los mapas tiempo-frecuencia intencionales y no intencionales utilizando diferentes rangos de frecuencia (1-40 Hz y 60-150 Hz) para la corteza prefrontal. Las marcas verdes identifican diferencias significativas entre las condiciones (*bootstrapping*, $p < .01$). *Izquierda*: Rango de frecuencia 1-40 Hz. *Derecha*: 60-150 Hz.

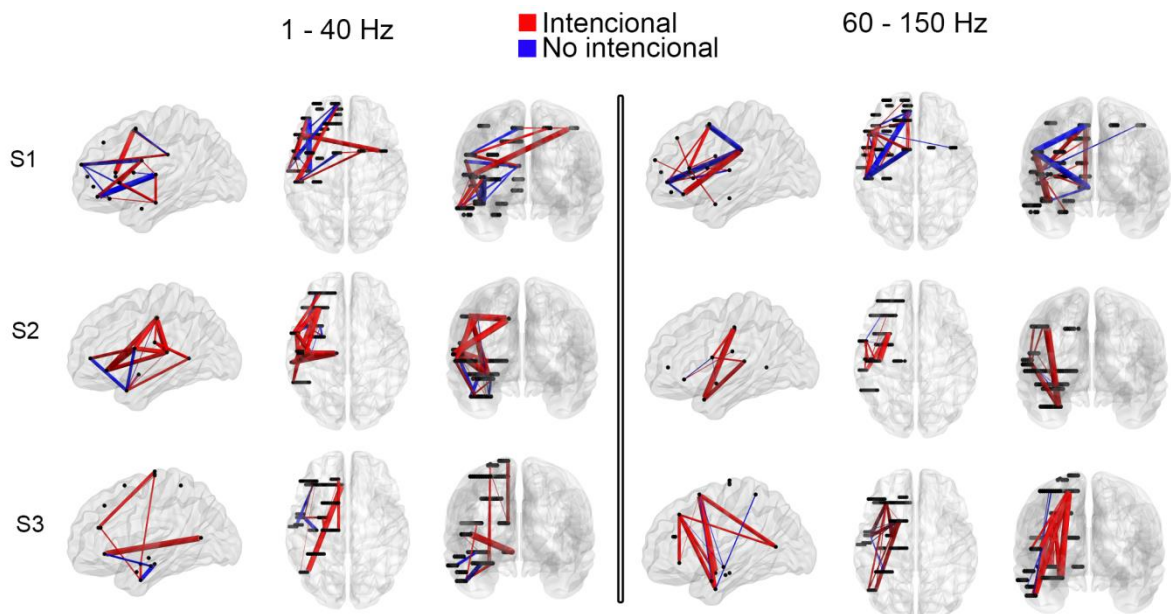


Figura Adicional I.6. Conectividad cortico-límbica y fronto-temporal de acciones intencionales controladas por la condición neutra. Conectividad funcional para lapsos temporales breves. Correlaciones significativas de las condiciones intencionales menos neutrales y no intencionales menos neutrales para cada sujeto en una ventana temporal de 0-500 ms. Las líneas y los anchos de línea indican los valores t y sus magnitudes absolutas, respectivamente. *Izquierda*: Rango de frecuencias de 1 a 40 Hz. *Derecha*: Rango de frecuencias de 60 a 150 Hz.

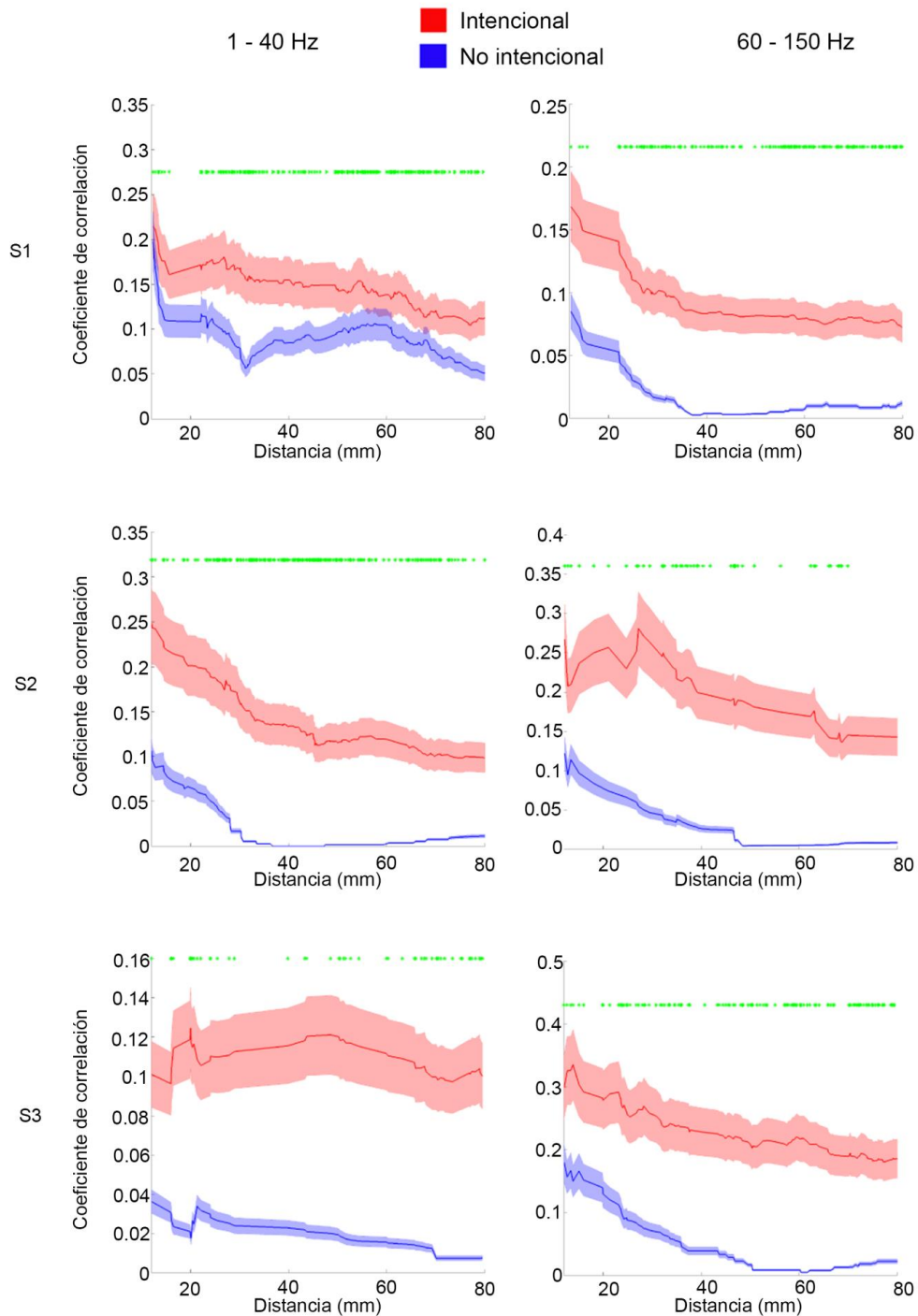


Figura Adicional I.7. Aumento en conectividad de la condición intencional a lo largo de la distancia Euclidiana entre los electrodos. *Izquierda:* para cada sujeto, se obtuvieron coeficientes de correlación significativamente mayores para la condición intencional para distancias de mediano y largo alcance para el rango de frecuencia de 1-40 Hz ($p < .01$). *Derecha:* para cada uno de los coeficientes de correlación significativamente mayores para la condición intencional se obtuvieron distancias de rango medio y largo para el rango de frecuencias de 60-150 Hz ($p < .01$).

2.2 TABLAS ADICIONALES

Tabla Adicional I.1. Porcentaje del promedio de precisión y desvío estándar por sujeto para las condiciones intencionales y no intencionales.

	Intencional	No intencional
Sujeto 1	86.36 % \pm 6.43	72.73 % \pm 12.86
Sujeto 2	78.73 % \pm 8.9	72.73 % \pm 9.1
Sujeto 3	79.66 % \pm 0	73.34 % \pm 0

Tabla Adicional I.2. Lista de los sitios de contacto registrados incluidos en el análisis para cada sujeto. Se presentan las coordenadas MNI y las regiones de Brodmann.

Sujeto	Región	Electrodo	Áreas de Brodmann	X	Y	Z
1	Giro Frontal Interior - Pars Orbitalis	OF'12	47	-42	32	-14
1	Corteza Cingulada Anterior	G'1	10	-6	48	-2
1	Corteza Cingulada Anterior	G'2	10	-8	48	-2
1	Corteza Cingulada Anterior	G'3	10	-10	48	-2
1	Giro Frontal Inferior - Pars Orbitalis	G'11	47	-40	44	-12
1	Giro Frontal Inferior - Pars Orbitalis	G'12	47	-42	44	-12
1	Giro Frontal Inferior - Pars Orbitalis	G'13	47	-44	44	-12
1	Giro Frontal Medial	GC'12	45	-50	26	12
1	Giro Frontal Medial	GC'13	45	-52	26	12
1	Giro Frontal Medial	GC'14	45	-54	26	12
1	Giro Frontal Superior Anterior	F'1	10	-8	60	20
1	Giro Frontal Superior Anterior	F'2	10	-10	60	20
1	Giro Frontal Superior Anterior	F'3	10	-12	60	20
1	Giro Frontal Superior Mesial	PM'1	32	-6	38	42
1	Área Premotora Suplementaria	M'1	8	-6	6	54
1	Área Premotora Suplementaria	M'2	8	-8	6	54
1	Área Premotora Suplementaria	M'3	8	-10	6	54
1	Área Premotora Suplementaria	M'11	8	-36	6	56
1	Giro Frontal Inferior - Pars Triangularis	OP'4	45	-50	22	2
1	Giro Frontal Inferior - Pars Triangularis	OP'5	45	-52	22	2
1	Área Motora Suplementaria Mesial	M3	8	18	8	54
1	Área Motora Suplementaria Mesial	M4	8	20	8	54
1	Área Premotora Anterior – Giro Frontal Lateral	M12	6	38	8	54
1	Giro Frontal Inferior - Pars Opercularis	R'4	6	-56	8	12
1	Giro Frontal Inferior - Pars Opercularis	R'5	6	-58	8	12
1	Giro Poscentral	GP'13	48	-52	-26	30
1	Giro Poscentral	GP'14	48	-54	-26	30

1	Giro Poscentral	GP'15	48	-56	-26	30
1	Amígdala	A'1	34	-26	0	-22
1	Giro Temporal Superior Lateral	A'9	48	-56	0	24
1	Giro Temporal Medio	HP'8	22	-60	-14	-18
1	Giro Temporal Medio	HP'9	22	-62	-14	-18
1	Giro Temporal Medio	HP'10	21	-64	-14	-18
1	Insula Posterior	T'1	48	-40	-14	10
1	Giro Temporal Superior - Heschl's	T'5		-52	-14	10
2	Giro Orbital Posterior	OF4	47	-28	30	-8
2	Giro Orbital Posterior	OF5	47	-30	30	-8
2	Giro Orbital Posterior	OF6	47	-32	30	-8
2	Giro Orbital Posterior	OF7	47	-34	30	-8
2	Giro Orbital Posterior	OF8	47	-36	30	-8
2	Giro Orbital Lateral	OF9	47	-38	30	-8
2	Giro Orbital Lateral	OF10	47	-40	30	-8
2	Giro Orbital Lateral	OF11	47	-42	30	-8
2	Surco Frontal Inferior	GCA8	47	-30	46	4
2	Surco Frontal Inferior	GCA9	47	-32	46	4
2	Surco Frontal Inferior	GCA10	47	-34	46	4
2	Giro Frontal Inferior - Pars Triangularis	GCA11	47	-36	46	4
2	Giro Frontal Inferior - Pars Triangularis	GCA13	47	-38	46	4
2	Opérculo Rolándico	R1	48	-54	2	14
2	Opérculo Rolándico	R2	48	-56	2	14
2	Opérculo Rolándico	R3	48	-58	2	14
2	Opérculo Rolándico	R4	48	-60	2	14
2	Giro Poscentral Inferior	OP1	48	-50	-18	20
2	Giro Poscentral Inferior	OP3	48	-52	-18	20
2	Giro Poscentral Inferior	OP4	48	-54	-18	20
2	Corteza Cingulada Posterior	GCP1		-12	-20	42
2	Corteza Cingulada Posterior	GCP2		-16	-20	42
2	Giro Poscentral	GCP8	3	-40	-20	44
2	Giro Poscentral	GCP9	4	-42	-20	44
2	Giro Poscentral	GCP10	4	-44	-20	44
2	Giro Poscentral	GCP11	4	-46	-20	44
2	Giro Poscentral	GCP12	4	-48	-20	44
2	Giro Poscentral	GCP13	4	-50	-20	44
2	Giro Poscentral	GCP14	4	-52	-20	44
2	Giro Poscentral	GCP15	3	-54	-20	44
2	Polo Temporal Mesial	PT1	38	-30	10	-28
2	Polo Temporal Mesial	PT3	38	-32	10	-28
2	Polo Temporal Mesial	PT7	20	-40	10	-28
2	Polo Temporal Mesial	PT8	20	-42	10	-28
2	Polo Temporal Mesial	PT9	20	-44	10	-28

2	Polo Temporal Mesial	PT10	20	-46	10	-28
2	Amígdala	A2	34	-26	-2	-12
2	Amígdala	A3	34	-28	-2	-12
2	Surco Temporal Superior Central	T1	22	-54	-30	10
2	Surco Temporal Superior Central	T2	22	-56	-30	10
2	Surco Temporal Superior Central	T3	22	-58	-30	10
2	Surco Temporal Superior Central	T4	22	-60	-30	10
2	Surco Temporal Superior Central	T5	22	-62	-30	10
2	Giro Temporal Inferior Posterior	FS10	21	-60	-52	4
2	Corteza Cingulada Posterior	GCP1		-12	-20	42
3	Corteza Cingulada Anterior	OF'1	11	-6	32	-6
3	Giro Frontal Inferior - Pars Orbitalis	OF'6	47	-28	32	-6
3	Giro Frontal Inferior - Pars Orbitalis	OF'7	47	-30	32	-6
3	Giro Frontal Inferior - Pars Orbitalis	OF'8	47	-32	32	-6
3	Giro Frontal Inferior - Pars Orbitalis	OF'9	47	-34	32	-6
3	Giro Frontal Inferior - Pars Orbitalis	OF'10	47	-36	32	-6
3	Giro Frontal Inferior - Pars Orbitalis	OF'11	47	-38	32	-6
3	Giro Cingulado Anterior	GC'1	32	-10	38	20
3	Giro Frontal Medial Rostral Mesial	GC'6	46	-34	36	20
3	Giro Frontal Medial Rostral Mesial	GC'8	45	-38	36	20
3	Giro Frontal Medial Rostral Mesial	GC'10	45	-42	36	20
3	Giro Frontal Medial Rostral Posterior Mesial	F'8	9	-30	32	42
3	Giro Frontal Medial Rostral Posterior Mesial	F'9	9	-32	32	42
3	Área Motora Suplementaria	M'1	6	-14	12	62
3	Giro Frontal Medial Central	M'5	6	-18	12	62
3	Giro Frontal Medial Central	M'6	8	-20	12	62
3	Lóbulo Paracentral Posterior Superior	PC'1	6	-10	-18	76
3	Giro Precentral Superior Lateral	PC'6	6	-26	-18	73
3	Giro Precentral Superior Lateral	PC'7	6	-28	-18	72
3	Giro Parietal Superior Anterior Lateral	AS'5	2	-34	-44	62
3	Giro Parietal Superior Anterior Lateral	AS'6	2	-36	-44	62
3	Giro Temporal Medial Posterior Lateral	PI'1	37	-44	-64	10
3	Giro Temporal Medial Posterior Lateral	PI'4	37	-50	-64	10
3	Giro Temporal Medial Posterior Lateral	PI'5	37	-52	-64	10
3	Giro Temporal Medial Central Superior	I'51	22	-50	-12	-10
3	Giro Temporal Medial Anterior	TI'1	21	-56	0	-24
3	Hipocampo	H'1	20	-34	-18	-16
3	Giro Temporal Medial Central	H'6	20	-56	-14	-18
3	Giro Temporal Medial Central	H'7	20	-58	-14	-18
3	Giro Temporal Medial Central	H'8	21	-60	-14	-18
3	Giro Temporal Medial Central	H'9	21	-62	-14	-18
3	Amígdala	A'1	34	-24	-4	-16
3	Amígdala	A'2	34	-26	-4	-16

3	Amígdala	A'3	34	-28	-4	-16
---	----------	-----	----	-----	----	-----

Tabla Adicional I.3. Ventanas temporales de las diferencias significativas en cada sujeto para la comparación intencional > no intencional usando permutaciones de *bootstrapping* para 1-40 Hz en una ventana temporal temprana (0-200 ms) y para 60-150 Hz a lo largo de T1 a T3.

	1 - 40 Hz (0-200ms)	60-150 Hz (T1-T2-T3)
Sujeto 1	80-227ms	102-126ms and 696-704ms
Sujeto 2	88-227ms	80-100ms, 177-327ms, 495-662ms and 813-872ms
Sujeto 3	98-35ms	629-713ms

ANEXO II

1. INFORMACIÓN ADICIONAL

1.1 MÉTODOS

1.1.1 ANÁLISIS CONDUCTUAL

El valor de IES de cada sujeto fue comparado con el de su grupo control correspondiente a través de pruebas t de Crawford de dos colas, útil para casos el análisis estadístico de casos únicos [205-208]. Evalúa la significancia estadística comparando valores únicos con normas derivadas de muestras pequeñas –alrededor de cinco sujetos [208]-. Esta prueba es robusta para distribuciones que no son normales, presenta valores bajos de errores tipo 1 y ha sido implementada en estudios previos de casos únicos [132, 318-321], incluyendo experimentos con iEEG [87] y estudios con ~5 participantes [322-326]. Además, los valores de IES de los sujetos fueron analizados mediante un método Monte Carlo Bayesiano [327], cuya robustez ya fue probada para casos aislados y para muestras pequeñas [328-330]. Este método evalúa si la puntuación de un paciente está suficientemente por debajo de las puntuaciones obtenidas por el grupo control como para rechazar la hipótesis nula, al tiempo que provee un valor estimado del porcentaje de la población control con una puntuación mayor y un intervalo de confianza del 95%. Los resultados de estas pruebas estadísticas determinaron el perfil conductual de los sujetos.

Complementariamente, se utilizó el mismo procedimiento para la edad, nivel educativo, RT y precisión para cada sujeto y su correspondiente grupo de control. Es importante señalar que no se realizó ninguna prueba estadística entre sujetos; en lugar de eso, sus perfiles fueron definidos a través de comparaciones con grupos individualmente asociados a cada uno de ellos.

Finalmente, como los sujetos incluidos en este estudio presentaban características demográficas diferentes, cada uno fue pareado con un grupo control diferente. De hecho, existen estudios previos de RT que muestran efectos diferenciales por edad, pero también existen estudios que no hallaron estas diferencias. En este sentido, para comprender con mayor profundidad si los resultados obtenidos en este estudio se deben a la diferencia de edad entre los sujetos de los grupos control de todos los sujetos, realizamos comparaciones estadísticas de las IES en cada dimensión de la tarea con la prueba de Kruskal-Wallis. Los resultados obtenidos no mostraron diferencias significativas en ninguna de las dimensiones [$H(2) = 4.58, p = .10$ para la IES global; $H(2) = 5.04, p =$

.08 para la IES específica de caras; $H(2) = 2.06$, $p = .36$ para la IES específica de palabras; $H(2) = 1.86$, $p = .39$ para la valencia negativa; and $H(2) = 2.34$, $p = .3104$ para la valencia positiva].

1.1.2 MVPA

El algoritmo implementa una validación cruzada estratificada de diez iteraciones (*folds*). En cada iteración, y para cada muestra temporal, se ajustó una máquina de vectores de soporte lineal (SVM lineal, *linear support vector machine*, [331]) a un conjunto de 9/10 de los ensayos (conjunto de entrenamiento), con una única muestra temporal registrada a lo largo de todos los electrodos de cada sujeto. Cada SVM tiene por objetivo hallar el hiperplano que mejor distinga entre épocas asociadas a la tarea y aquellas referidas al estado de reposo, así como también entre tipo de estímulo y de valencia, para cada instante de tiempo. Siguiendo estudios previos [193, 332], se fijó el parámetro de regularización (C) con un valor de 1 -ya que el valor de C no influye dramáticamente en los porcentajes de clasificación [193]. El SVM fue complementado con el método de Platt [333], el cual provee una estimación probabilística continua, en lugar de un resultado categórico. Dentro de las múltiples ventajas de los métodos continuos, permite implementar estadísticas entre ensayos, lo cual evita realizar las permutaciones computacionalmente costosas asociadas a clasificadores desbalanceados o discretos. Luego, el desempeño en clasificación fue computado usando una curva ROC, basada en la clasificación probabilística de un conjunto de prueba independiente (1/10). En este contexto, se analizó la eficiencia de la categorización entre estímulos y la plausibilidad de discriminación no necesariamente debía verse reflejada en la velocidad de respuesta (ver Anexo II, Información Adicional, Análisis 1.2.3 para un estudio específico de la decodificación de RT).

Se seleccionó un clasificador SVM lineal debido a su versatilidad y robustez con datos no-estacionarios [334, 335]. En acuerdo con Dehaene et al. [336], nos centramos en un clasificador lineal (SVM lineal) para mitigar el problema de si las señales son variables de entrada (*features*) reales o reflejos de cálculos internos del cerebro. Un código neural explícito de una variable de entrada (*feature*) puede ser considerado “explícito” cuando puede ser reconstruido de las señales neurales a través de una transformación lineal simple. No obstante, nótese que la identificación de representaciones explícitas con representaciones lineales separables es una hipótesis de trabajo bajo investigación.

1.2 ANÁLISIS

1.2.1 ANÁLISIS PRELIMINARES

Con el objetivo de analizar las diferencias en tipo de estímulo y valencia para todos los sujetos, efectuamos un estudio de replicación de hallazgos previamente reportados. Luego de que las señales fueron acondicionadas (ver sección 4.3.4.2.), se realizaron análisis de iERP e iERO en MATLAB para cada canal en todos los sujetos. Se efectuaron pruebas de permutación de Monte Carlo (1000), combinados con *bootstrapping* ($p < .05$) [27] sobre los ensayos para diferentes condiciones (caras vs. palabras, valencia negativa de caras vs. valencia positiva de caras, y valencia negativa de palabras vs. valencia positiva de palabras) en cada instante temporal de las épocas. Los datos fueron filtrados en rangos de frecuencia canónicos (delta: 1-4 Hz, theta: 4-8 Hz, alpha: 8-12 Hz, beta: 13-30 Hz, gamma: 30-50 Hz, gamma-alta: 50-150 Hz) para estudiar las oscilaciones en bandas de frecuencia específicas, antes de su acondicionamiento, y, luego, se aplicaron las pruebas estadísticas descritas sobre los datos filtrados, para cada rango de frecuencias. Se graficaron únicamente los registros de aquellos electrodos que mostraron diferencias significativas en forma sostenida entre condiciones (utilizando el *toolbox* BrainNet Viewer [136], considerando una ventana temporal temprana (0 a 0.5 segundos post-estímulo) y una ventana tardía (0.5 a 1 segundo post-estímulo). El tamaño de los nodos que representan los electrodos es proporcional al mayor valor t medio obtenido a partir de las pruebas estadísticas aplicadas sobre los iERP y las iERO.

Las modulaciones observadas en los iERP y en las iERO del tipo de estímulo y valencia de caras y palabras replicaron efectos previamente reportados (ver Fig. Adicional II.3). Mediante registros de iEEG y análisis de iERP, Halgren et al. [168, 169] describieron las etapas del procesamiento de caras y palabras, y reportaron una participación temprana y tardía de la corteza occipito-temporal, así como también un registro de actividad prefrontal temprana, respectivamente. Se han reportado efectos similares para caras y palabras en estos sitios, tales como el giro prefrontal, la amígdala y el giro parahipocámpico, el polo temporal y los giros fusiforme, lingual y supramarginal (Allison, et al., 1994a; Allison, et al., 1994b; Heit, et al., 1988; Liu, et al., 2009). Los resultados de iERP para valencia se observaron en regiones tales como el giro temporal y la amígdala, tal como fue reportado en otros estudios [27, 31, 63, 64, 69, 109].

Los resultados significativos de iERO de tipo de estímulo ocurrieron principalmente en el rango de frecuencias alpha para la amígdala y el giro temporal medio [202, 337, 338], y en otras bandas de frecuencias para los giros lingual y occipital [33, 64, 67, 68, 110, 202, 339, 340], con resultados menos consistentes para la banda gamma-baja en el giro temporal medio [21, 65]. Los resultados significativos de iERO de valencia ocurrieron principalmente en la banda alpha para las regiones frontal, temporal media y occipital media [337, 341-350], excepto por un resultado aislado en la banda gamma observado en el giro fusiforme en el caso del procesamiento de caras con valencia negativa [64, 351].

En este estudio, tal como evidencian los resultados de iERP e iERO, se encontraron modulaciones en todos los sujetos en ambas ventanas temporales, para todos los análisis efectuados. El procesamiento de caras presentó respuestas más tempranas en áreas posteriores, mientras que el procesamiento de palabras manifestó una participación más tardía en regiones prefrontales y temporales. En resumen, los registros de iEEG de todos los sujetos contenían información específica de dominio para la tarea.

1.2.2 REGIONES COMUNES DE IMPLANTE DE ELECTRODOS

Debido a que en todos los análisis realizados, se utilizaron todos los electrodos acondicionados (ver secciones 3.3.4.1. y 4.3.4.2) en cada paciente, es posible que los resultados obtenidos respondan al muestreo anatómico diferencial en cada sujeto, y que no representen fielmente un marcador neural de desempeño. Para examinar esta posibilidad, seleccionamos una submuestra de electrodos ubicados en regiones relevantes para la tarea, que, además, estuvieran presentes en los tres sujetos (número de electrodos en la muestra: 17, 19 y 22 para S1, S2 y S3, respectivamente, ver Tabla Adicional II.5). Todas las áreas comunes son relevantes para la tarea e incluyen: el giro fusiforme [28, 63], la amígdala [70, 352], el giro poscentral [169, 353], y el giro temporal superior [53, 354]. Luego, realizamos MVPA sobre los datos temporales y sobre los coeficientes wSMI, siguiendo el procedimiento detallado en las secciones 3.3.4.5 y 3.3.4.6, a excepción de la selección de variables de entrada (*features*) en los análisis de wSMI, porque al haber seleccionado una submuestra de electrodos el número de variables de entrada (*features*) (pares de electrodos) se redujo considerablemente, por lo cual este paso no fue necesario.

Los resultados obtenidos utilizando solamente los electrodos presentes en las regiones comunes fueron congruentes con aquellos obtenidos al considerarse todos los electrodos (Fig. 4.3). La clasificación de las series temporales de los electrodos comunes siguió el perfil de eficiencia conductual observado en el análisis de tipo de estímulo, mientras que para el caso de valencia general, valencia de caras y valencia de palabras, no se alcanzaron resultados de clasificación satisfactorios. De forma similar, la precisión de la clasificación de wSMI siguió un gradiente de resultados en todas las ventanas temporales, lo cual es consistente con los resultados conductuales. Para sumar a los resultados previos, la decodificación de series temporales realizada con regiones individuales reveló que, en los tres sujetos, es el giro fusiforme quién determina la precisión de la clasificación (ver Tabla Adicional II.6). En menor grado le siguen la amígdala, el giro temporal superior y el giro poscentral, en orden decreciente para S1 y S2. En cambio, S3 mostró un valor de TAUC más alto para el giro poscentral en relación a la amígdala y el giro temporal. Sin embargo, el valor de TAUC del giro fusiforme se mantuvo entre 1.5 y 3, lo cual es tres veces más alto que el segundo valor más alto de TAUC.

1.2.3 MVPA PARA RT RÁPIDOS VS. LENTOS

Para llevar a cabo un análisis que permita establecer una relación entre actividad cerebral y desempeño de cada sujeto, examinamos RT rápidos vs. lentos (no es posible evaluar la precisión de forma similar, porque fueron pocos los ensayos incorrectos, lo cual provee información insuficiente para cualquiera de estos análisis ya que es necesario que exista una cantidad semejante entre condiciones). Como criterio para establecer RT rápidos y lentos se utilizó el valor de la mediana [355]. Los RT menores a la mediana fueron considerados como rápidos, mientras que los mayores fueron considerados lentos. Una vez efectuada esta categorización, se ejecutó un MVPA tal como fue descrito para las series temporales (ver sección 3.3.4.5), para todas las áreas de cada sujeto. Luego, de acuerdo a los valores de TAUC, se ordenaron las áreas con mayor capacidad de clasificación de RT rápidos vs. lentos.

Los resultados mostraron que para S1 y S2, el giro fusiforme tiene un rol fundamental, en este caso, para diferenciar entre RT rápidos y lentos para el tipo de estímulo y valencia de palabras (ver Anexo II, Tabla Adicional II.7). En concordancia con los análisis de

regiones comunes en los tres sujetos, el giro fusiforme tiene un rol significativo en esta tarea para las dimensiones analizadas. Este no es el caso de S3, para el cual participaron distintas áreas. No obstante, puede apreciarse una jerarquía de valores de TAUC para la clasificación de RT rápidos vs. lentos, puesto que S1 presenta los valores más altos, seguido por S2 y, finalmente, por S3, en coincidencia con los resultados presentados en el presente estudio.

1.2.4 GENERALIZACIÓN EN EL TIEMPO

Las matrices de generalización en el tiempo iluminan la organización temporal de las etapas de procesamiento de información [83]. Los patrones en cadena se refieren al hecho de que una decodificación exitosa de los estímulos ocurre principalmente a lo largo de la diagonal de esas matrices, y solo se generalizan dentro de intervalos muy reducidos de tiempos de entrenamiento y de evaluación diferentes. Este fenómeno ocurre cuando una cadena de generadores neurales distintivos se encuentran involucrados a lo largo del tiempo, principalmente porque cada componente solamente generaliza por un período breve de tiempo. Los tres sujetos manifestaron este patrón (Fig. 1B, derecha y Fig. 2A derecha), tanto para la clasificación reposo vs. tarea como para caras vs. palabras. Sin embargo, S2 presentó una característica distintiva en la decodificación de caras vs. palabras en 0.2 segundos, dado que el generador neural involucrado en ese instante de tiempo en particular pudo decodificar información en todo momento. Exceptuando este hallazgo, los procesos de decodificación neural de los tres sujetos fueron similares.

1.2.5 WSMI PARA FRECUENCIAS MÁS ALTAS

Además del rango de frecuencias utilizado en este estudio, existe evidencia de que frecuencias por encima de 30 Hz están relacionadas con la actividad poblacional neuronal y se han hallado varios correlatos conductuales. Por lo tanto, realizamos un análisis adicional de wSMI utilizando $\tau = 8$ ms, lo que sensibiliza a la métrica a frecuencias principalmente entre 13 y 45 Hz (ver Anexo I, Información Adicional, Métodos 1.1.1). Luego de realizar las pruebas estadísticas (descriptas en la sección 3.3.4.6) entre condiciones de tipo de estímulo y valencia (Fig. Adicional II.6), las extensiones de las redes resultantes parecen seguir la relación jerárquica conductual. Sin embargo, al cuantificar la extensión a través de la métrica de extensión modular, estos índices no

reflejan el gradiente conductual ni para tipo de estímulo (0.68, 1.24, 0.63 para S1, S2 y S3, respectivamente), ni valencia (0.78, 1.66, 0.20 para S1, S2 y S3, respectivamente). En ambos casos, S2 obtuvo el mayor valor de extensión modular. Esto se debe a que, aquí, el cálculo de la extensión modular toma únicamente las conexiones significativas entre electrodos y sopesa las distancias normalizadas entre los electrodos ellos con su correspondiente valor t absoluto (sección 3.3.4.7), y el peso medio de S2 fue mayor que el de S1. En otras palabras, la red de S2 presentó menores valores p en promedio para las conexiones significativas. En consecuencia, tomando en cuenta la discrepancia entre los resultados cualitativos (la extensión de la red) y los cuantitativos (extensión modular), sumado a la falta de correspondencia entre estos resultados y los conductuales, las redes de wSMI a estas frecuencias no parecen ser buenos marcadores para el desempeño conductual. En cambio, el rango de frecuencias de 1-21 Hz, previamente asociado con modulaciones específicas al tipo de estímulo y valencia parece capturar diferencias entre los perfiles conductuales de los sujetos.

2. FIGURAS Y TABLAS ADICIONALES

2.1 FIGURAS ADICIONALES



Figura Adicional II.1. Ejemplos de estímulos faciales (izquierda) y léxicos (derecho) con valencia positiva y negativa, utilizados en la tarea de valencia dual.

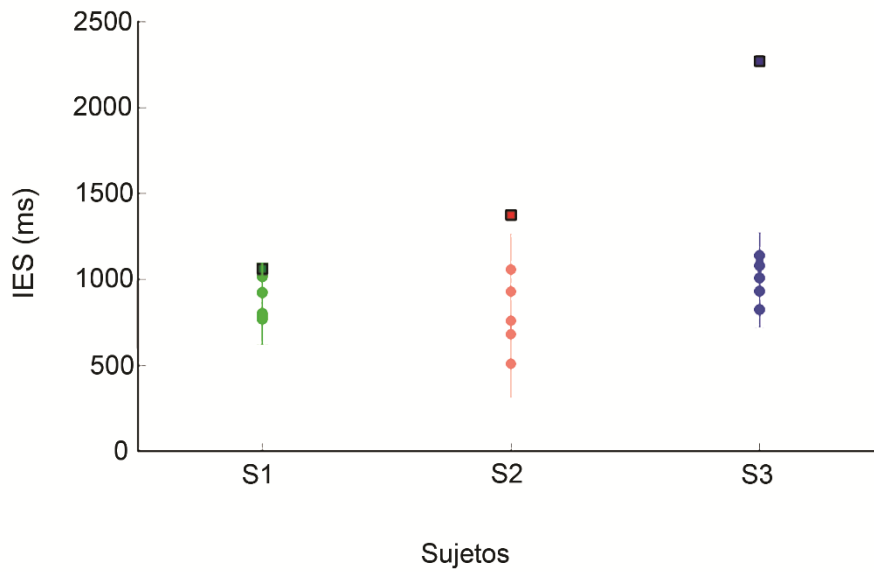


Figura Adicional II.2 Resultados de eficiencia inversa (IES) para todos los sujetos y su correspondiente grupo control. Cada color representa a un sujeto diferente, junto con su control: verde para S1, rojo para S2 y azul para S3. Los cuadrados con bordes negros representan sujetos, mientras que los círculos identifican a cada miembro del grupo de control. El rango de las líneas verticales incluye el desvío estándar de cada grupo de control, multiplicado por 2.5.

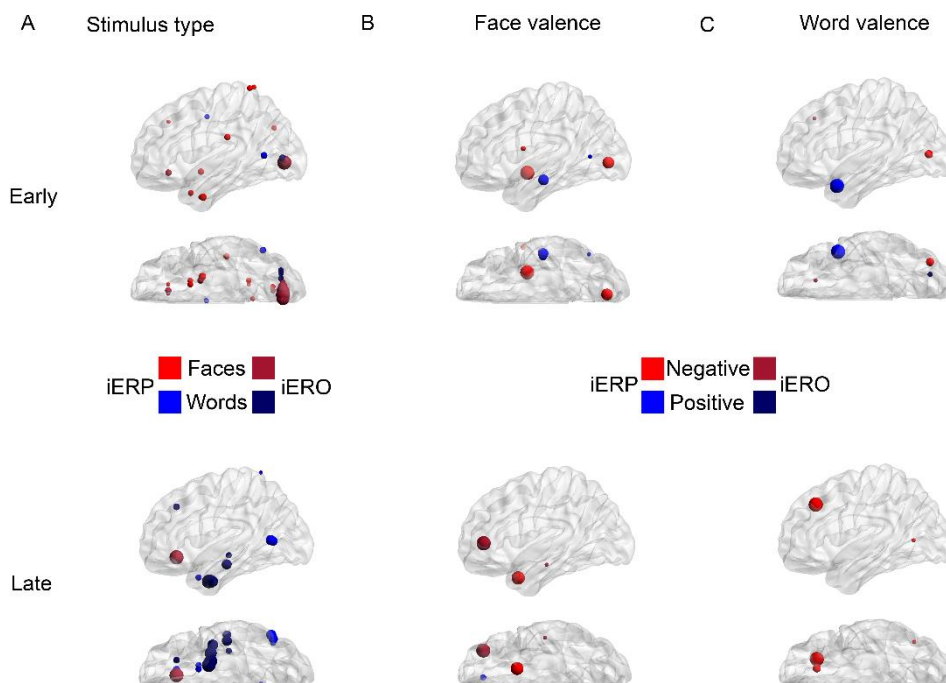


Figura Adicional II.3. Análisis de replicación de iERP e iERO. *Arriba*: ventanas temporales tempranas – entre 0 y 0.5 segundos; *abajo*: ventanas de tiempo tardías – entre 0.5 y 1 segundos. Se muestran los lugares en los que los análisis de iERP e iERO diferenciaron de manera significativa ($p < .05$, 1000 permutaciones)

entre tipo de estímulos (*izquierda*) o valencia (*centro y derecha*). Cada color representa el método o tipo de estímulo que generó la respuesta más fuerte. (A) Diferenciación entre tipo de estímulos (caras vs. palabras). (B) Discriminación de valencia de caras (negativa vs. positiva). (C) Discriminación de valencia de palabras (negativa vs. positiva).

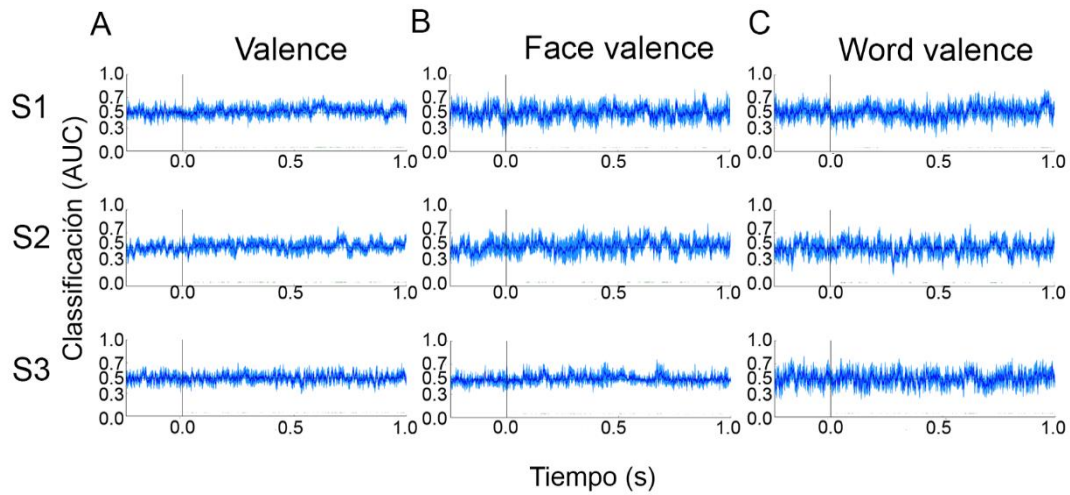


Figura Adicional II.4. Curvas AUC de decodificación diagonal para distintas dimensiones de valencia para datos en tiempo. Los resultados de clasificación oscilaron alrededor del valor de casualidad a lo largo del tiempo. Las líneas verdes por debajo del nivel de casualidad representan puntos significativos por encima del nivel de casualidad ($p < .05$). (A) Valencia, cualquiera sea el tipo de estímulo. (B) Valencia de caras (C) Valencia de palabras.

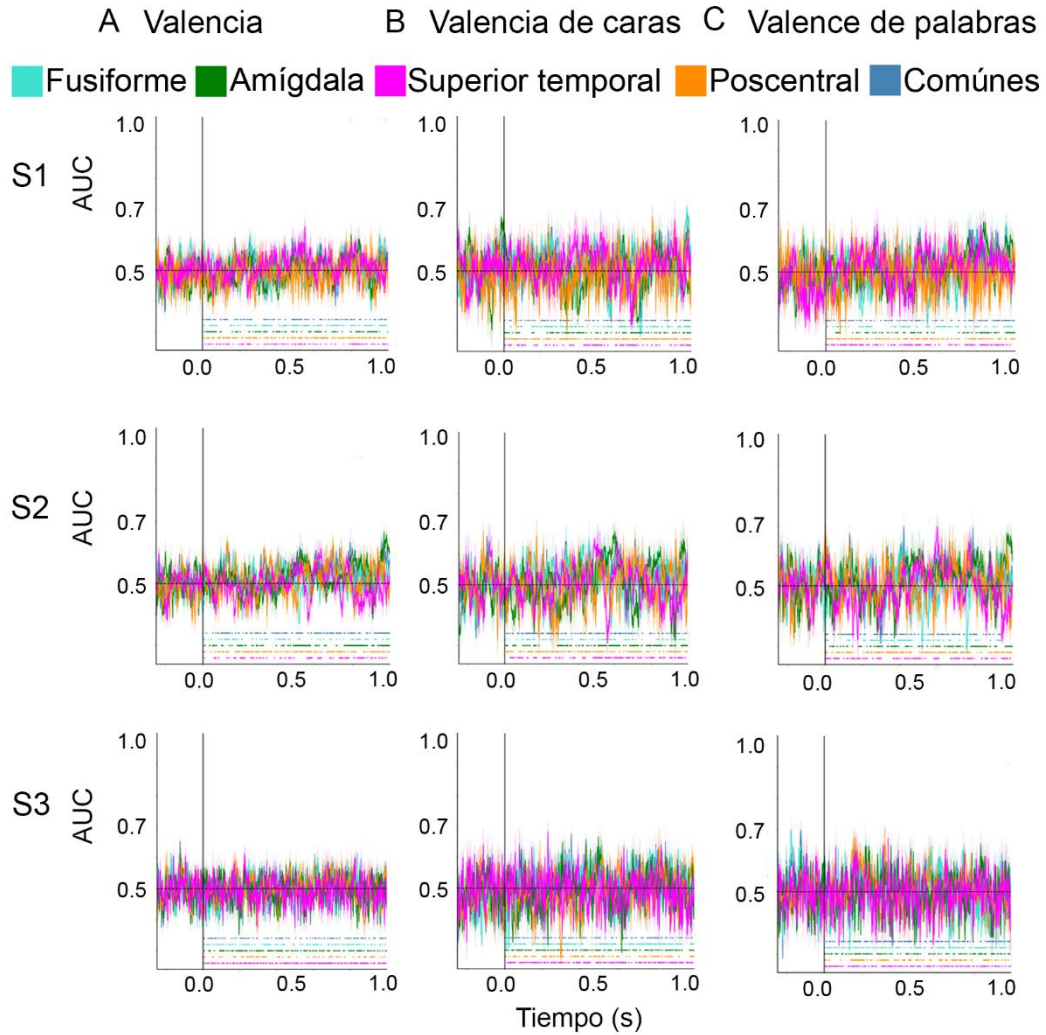


Figura Adicional II.5. MVPA de los datos en tiempo para regiones comunes entre los sujetos. Curvas AUC de la decodificación diagonal a partir de series temporales, entre -0.25 y 1 segundo, para (A) valencia, (B) valencia de caras y (C) valencia de palabras. La precisión de la clasificación fluctúa en torno al nivel de azar durante todo el tiempo considerado. El código de colores de las curvas representa los resultados de decodificación para todas las regiones en conjunto, y para cada una de ellas en forma individual. El sombreado alrededor de las curvas representa los valores SEM. Siguiendo el mismo código de color, los puntos por debajo de las curvas indican puntos significativamente por encima del valor de azar ($p > .05$, corregido por FDR).

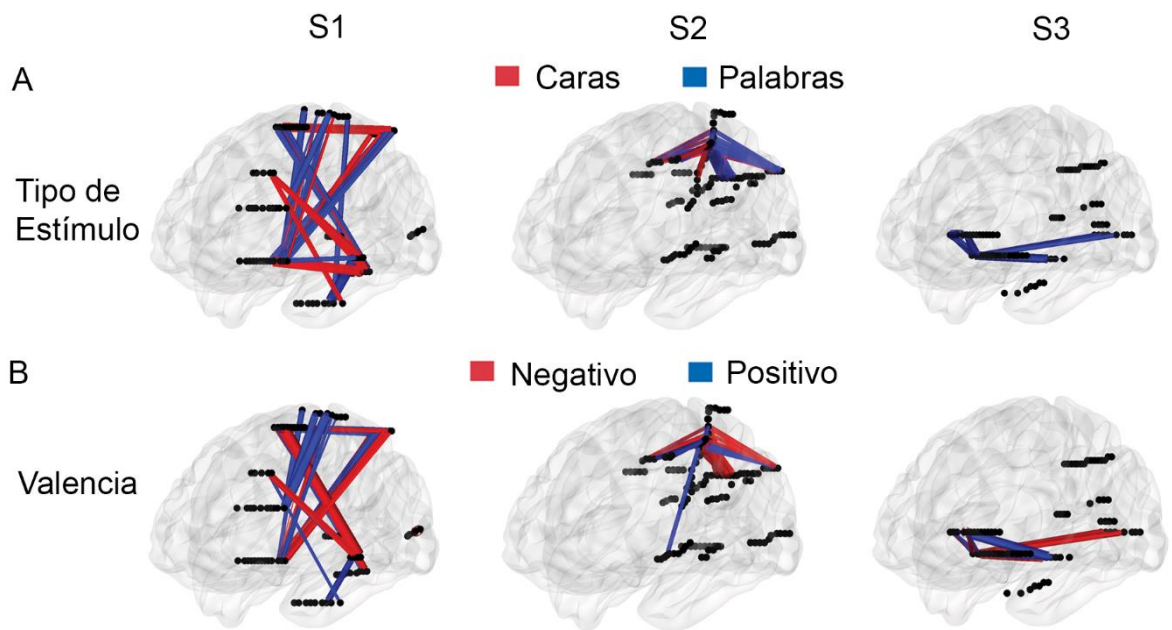


Figura Adicional II.6. Conexiones significativas de wSMI ($p < .05$) entre 0 y 1 segundo post-estímulo. La sensibilidad de frecuencias de la métrica se fijó para 13-45 Hz. Las líneas y el ancho de ellas reflejan los valores t y sus magnitudes absolutas, respectivamente. *Arriba*: Tipo de estímulo (caras vs. palabras). *Abajo*: Valencia (negativa vs. positiva).

2.2 TABLAS ADICIONALES

Tabla Adicional II.1. Estadísticas Bayesianas para cada sujeto y su grupo control correspondiente.

	S1		S2		S3	
	Estimación Puntual	95% CI	Estimación Puntual	95% CI	Estimación Puntual	95% CI
General	92.12	[63.1, 99.96]	96.68	[76.16, 99.99]	99.96	[99.98, 100]
Caras	87.46	[54.79, 99.7]	96.61	[75.85, 99.99]	99.99	[99.99, 100]
Palabras	94.02	[67.54, 99.99]	96.59	[75.79, 99.99]	99.9	[99.56, 100]
Negativo	91.25	[61.3, 99.94]	93.54	[66.34, 99.99]	99.98	[99.99, 100]
Positivo	91.59	[61.99, 99.95]	98.06	[82.91, 100]	98.94	[89.17, 100]

Resultados estadísticos (estimación puntual y intervalos de confianza de 95%) obtenidos mediante análisis Bayesianos para casos únicos entre cada sujeto y su grupo control. Las estimaciones puntuales representan estimaciones del porcentaje de la población control que obtendría una puntuación menor –indicando una mayor eficiencia.

Tabla Adicional II.2. Demografía y desempeño conductual de S1 y su grupo control para cada dimensión de la tarea. Porcentaje del promedio de precisión y desvío estándar por sujeto para las condiciones intencionales y no intencionales.

	Grupo control			S1	Estadística		
	N	M	SD		p	t	zcc
Edad	5	26.4	2.19	29	.34	1.08	1.19
Educación	5	17.8	0.45	18	.71	0.41	0.45
RT (ms)							
Caras	5	727.62	112.27	886.93	.26	1.30	1.41
Palabras	5	784.53	106.90	965.61	.20	1.55	1.69
Negativo	5	797.91	145.68	1023.71	.23	1.41	1.55
Positivo	5	694.02	96.54	857.64	.20	1.55	1.69
Precisión (%)							
Caras	5	89.86	5.75	87.78	.79	-0.28	-0.35
Palabras	5	86.56	4.72	86.67	.98	0.02	0.02
Negativo	5	85	7.61	77.5	.42	-0.90	-0.98
Positivo	5	93.27	2.84	91.60	.62	-0.54	-0.59

Resultados estadísticos (valores *p*, *t*, y tamaño del efecto representado por *zcc*) obtenidos a través de las pruebas *t* de Crawford de dos colas entre S1 y su grupo control correspondiente.

Tabla Adicional II.3. Demografía y desempeño conductual de S2 y su grupo control para cada dimensión de la tarea. Porcentaje del promedio de precisión y desvío estándar por sujeto para las condiciones intencionales y no intencionales.

	Grupo control			S2	Estadística		
	N	M	SD		p	t	zcc
Edad	5	31.4	2.19	33	.75	0.34	0.37
Educación	5	15.8	0.45	12	.36	-1.04	-1.14
RT (ms)							
Caras	5	674.29	168.80	1054.65	.11	2.06	2.25
Palabras	5	725.55	200.92	1136.61	.14	1.87	2.05
Negativo	5	757.04	210.76	1117.10	.19	1.56	1.71
Positivo	5	624.19	178.31	1028.48	.11	2.07	2.27
Precisión (%)							
Caras	5	90.22	3.55	81.11	.07	-2.34	-2.57
Palabras	5	88.11	5.98	78.33	.21	-1.49	-1.64
Negativo	5	85.83	3.39	76.67	.07	-2.47	-2.70
Positivo	5	96.13	2.02	80.67	.002	-6.97	-7.65

Resultados estadísticos (valores *p*, *t*, y tamaño del efecto representado por *zcc*) obtenidos a través de las pruebas *t* de Crawford de dos colas entre S2 y su grupo control correspondiente.

Tabla Adicional II.4. Demografía y desempeño conductual de S3 y su grupo control para cada dimensión de la tarea. Porcentaje del promedio de precisión y desvío estándar por sujeto para las condiciones intencionales y no intencionales.

	Grupo control			S3	Estadística		
	N	M	SD		p	t	zcc
Edad	5	62.4	10.45	57	.66	-0.47	-0.52
Educación	5	17.4	1.34	18	.10	0.41	0.45
RT (ms)							
Caras	5	746.63	228.75	1841.48	.01	4.37	4.77
Palabras	5	747.29	274.95	1710.26	.03	3.20	3.50
Negativo	5	764.25	262.02	1963.32	.01	4.18	4.60
Positivo	5	724.74	279.09	1450.44	.08	2.37	2.60
Precisión (%)							
Caras	5	73.56	16.64	74.44	.96	0.05	0.05
Palabras	5	76.44	21.89	82.12	.82	0.24	0.26
Negativo	5	74.5	25.18	70.83	.90	-0.13	-0.15
Positivo	5	81.34	20.11	84.03	.91	0.12	0.13

Resultados estadísticos (valores *p*, *t*, y tamaño del efecto representado por *zcc*) obtenidos a través de las pruebas *t* de Crawford de dos colas entre S3 y su grupo control correspondiente.

Tabla Adicional II.5. Número de electrodos en regiones comunes, para cada sujeto. La columna “Comunes” se refiere a la cantidad total de electrodos comunes en cada sujeto.

	Comunes	Giro Fusiforme	Amígdala	Giro Temporal Superior	Giro Poscentral
S1	17	5	3	5	4
S2	19	5	3	4	7
S3	22	6	5	3	8

Tabla Adicional II.6. TAUC de todas las regiones comunes, y de cada región en forma individual (ver Fig. 4.3).

Sujeto	Comunes	Giro Fusiforme	Amígdala	Giro Temporal Superior	Giro Poscentral
S1	0.182	0.169	0.063	0.057	0.017
S2	0.155	0.136	0.0469	0.037	0.025
S3	0.0619	0.051	0.0227	0.019	0.033

Tabla Adicional II.7. Clasificación de RTs rápidos vs. lentos. Se muestran las áreas con valores más altos de TAUC en todas las dimensiones (tipo de estímulo, valencia, valencia de caras y valencia de palabras), junto con el correspondiente valor de TAUC (0.5 es el valor máximo posible, en caso de que el proceso de clasificación presente un valor del 100% a lo largo de todo el tiempo).

	Tipo de estímulo	Valencia	Valencia de caras	Valencia de palabras
S1	Giro Fusiforme 0.0398	Giro Orbitofrontal 0.0459	Giro Fusiforme 0.0398	Giro Orbitofrontal 0.0386
S2	Giro Fusiforme 0.0392	Giro Precentral 0.0342	Giro Fusiforme 0.0392	Giro Angular 0.0308
S3	Opérculo Frontal 0.0253	Surco Temporal Superior 0.0282	Opérculo Frontal 0.0253	Corteza Cingulada Anterior 0.0091

ANEXO III

1. FIGURAS Y TABLAS ADICIONALES

1.1 FIGURAS ADICIONALES

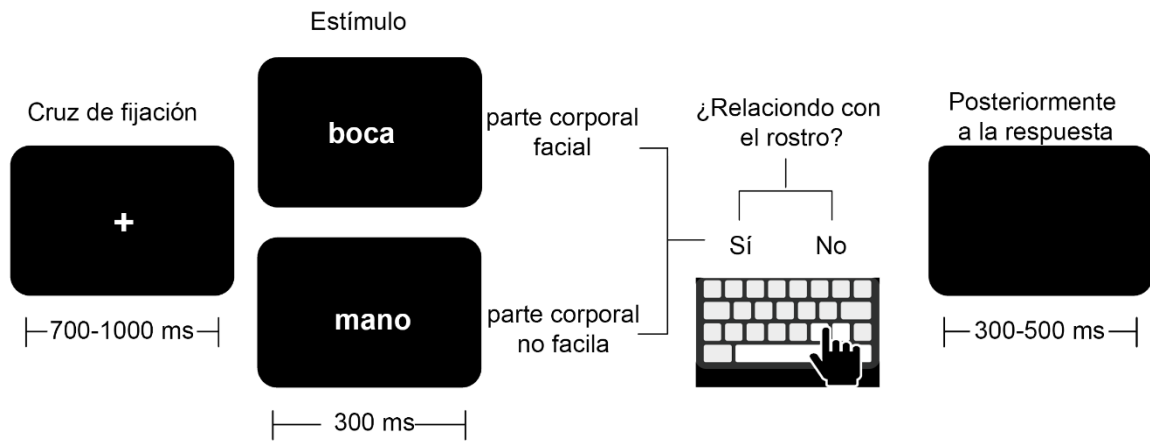


Figura Adicional III.1. Tarea de decisión semántica. En cada ensayo, los participantes tuvieron que presionar una tecla "Sí" si la palabra denota una parte del cuerpo facial (por ejemplo, *boca*) o una tecla "No" si denota una entidad que no es parte de la cara (por ejemplo, *mano*).

1.2 TABLAS ADICIONALES

Tabla Adicional III.1. Datos psicolingüísticos para palabras de partes del cuerpo faciales y no faciales.

Variable / Bloque	Palabras FBP	Palabras nFBP
Frecuencia logarítmica	1.32 (0.53)	1.26 (0.55)
Familiaridad	5.82 (1.04)	5.82 (0.63)
Imagineabilidad	5.97 (0.68)	5.77 (0.64)
Concretud	5.94 (0.61)	5.88 (0.66)
Número de letras	5.95 (1.56)	5.43 (1.50)
Número de fonemas	5.81 (1.47)	5.38 (1.60)
Longitud silábica	2.48 (0.60)	2.38 (0.59)
Vecinos ortográficos	3.52 (5.74)	4.28 (5.10)

Vecinos fonológicos	5.28 (8.52)	6.33 (7.40)
---------------------	-------------	-------------

Los datos se presentan como media (*SD*), extraído de B-PAL [255].

Tabla Adicional III.2. Localización anatómica de los electrodos profundos de iEEG.

Sujeto	Región	Electrodo	Áreas de Brodmann	x	y	z
1	Giro Fusiforme	TBP5	19	21	-59	-4
1	Giro Fusiforme	TBP6	19	23	-59	-4
1	Giro Fusiforme	TBP7	19	25	-59	-4
1	Giro Fusiforme	TBP8	19	27	-59	-4
1	Giro Lingual	OI1	18	9	-75	2
1	Giro Lingual	OI2	18	11	-75	2
1	Giro Lingual	OI3	18	13	-75	2
1	Giro Lingual	OI4	18	15	-75	2
1	Giro Lingual	OI5	18	17	-75	2
1	Giro Lingual	OI6	18	19	-75	2
1	Giro Lingual	OI7	19	21	-75	2
2	Corteza Supra-calcarina	SC11	31	25	-73	27
2	Corteza Supra-calcarina	SC12	31	27	-72	27
2	Corteza Supra-calcarina	SC14	31	33	-71	27
2	Corteza Supra-calcarina	SC15	19	37	-71	27
2	Cuño	SC1	18	1	-73	23
2	Cuño	SC2	18	4	-73	23
2	Cuño	SC3	18	8	-75	23
2	Cuño	SC4	18	11	-75	23

2	Cuño	SC5	18	14	-75	23
1	Giro Angular	P7	40	32	-46	45
1	Giro Angular	P8	40	34	-46	45
1	Giro Angular	P9	40	38	-46	45
1	Giro Angular	P10	40	42	-46	45
1	Giro Supramarginal	GCP9	39	41	-38	29
1	Giro Supramarginal	GCP10	39	46	-38	28
1	Giro Supramarginal	GCP11	39	50	-38	28
1	Giro Supramarginal	GCP12	39	54	-38	28
2	Lóbulo Parietal Posterior Medial	PS1	40	4	-42	40
2	Lóbulo Parietal Posterior Medial	PS2	40	8	-42	40
2	Lóbulo Parietal Posterior Medial	PS3	40	11	-44	40
2	Lóbulo Parietal Posterior Medial	PS4	40	15	-44	40
2	Lóbulo Parietal Posterior Medial	PS5	40	19	-44	40
2	Giro Supramarginal	PS11	40	42	-46	39
2	Giro Supramarginal	PS12	40	46	-46	39
2	Giro Supramarginal	PS13	40	50	-46	39
2	Giro Supramarginal	PS14	40	54	-46	39
2	Giro Supramarginal	PS15	40	58	-46	39

La tabla enumera detalles de los electrodos en el procesamiento facial y redes multimodales del hemisferio derecho. La información para cada electrodo incluye el sujeto en el que se implantó, su región anatómica, la etiqueta utilizada para identificar el electrodo, su área de Brodmann y las coordenadas MNI correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kandel, E.R., *Principles of neural science*. 5th ed 2013, New York: McGraw-Hill. 1, 1709 p.
2. Gazzaniga, M.S., *Handbook of cognitive neuroscience* 2014: Springer.
3. Bargmann, C., et al., *BRAIN 2025: a scientific vision*. Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN) Working Group Report to the Advisory Committee to the Director, NIH, 2014.
4. Huster, R.J., et al., *Methods for simultaneous EEG-fMRI: an introductory review*. J Neurosci, 2012. **32**(18): p. 6053-60.
5. Freeman, W. and R.Q. Quiroga, *Imaging brain function with EEG: advanced temporal and spatial analysis of electroencephalographic signals* 2012: Springer Science & Business Media.
6. Huettel, S.A., A.W. Song, and G. McCarthy, *Functional magnetic resonance imaging* 2004, Sunderland, Mass.: Sinauer Associates, Publishers. xviii, 492 p.
7. Paradiso, M.A., M.F. Bear, and B.W. Connors, *Neuroscience: exploring the brain*. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. **718**.
8. Parvizi, J. and S. Kastner, *Promises and limitations of human intracranial electroencephalography*. Nat Neurosci, 2018. **21**(4): p. 474-483.
9. Engel, A.K., et al., *Invasive recordings from the human brain: clinical insights and beyond*. Nat Rev Neurosci, 2005. **6**(1): p. 35-47.
10. Kwan, P., S.C. Schachter, and M.J. Brodie, *Drug-resistant epilepsy*. N Engl J Med, 2011. **365**(10): p. 919-26.
11. Engel, J., Jr., *Surgery for seizures*. N Engl J Med, 1996. **334**(10): p. 647-52.
12. Lachaux, J.P., D. Rudrauf, and P. Kahane, *Intracranial EEG and human brain mapping*. J Physiol Paris, 2003. **97**(4-6): p. 613-28.
13. Jacobs, J. and M.J. Kahana, *Direct brain recordings fuel advances in cognitive electrophysiology*. Trends Cogn Sci, 2010. **14**(4): p. 162-71.
14. Dubois, J. and R. Adolphs, *Building a Science of Individual Differences from fMRI*. Trends Cogn Sci, 2016. **20**(6): p. 425-443.
15. Gordon, E.M., et al., *Individual Variability of the System-Level Organization of the Human Brain*. Cereb Cortex, 2017. **27**(1): p. 386-399.
16. Langs, G., et al., *Identifying Shared Brain Networks in Individuals by Decoupling Functional and Anatomical Variability*. Cereb Cortex, 2016. **26**(10): p. 4004-14.
17. Laumann, T.O., et al., *Functional System and Areal Organization of a Highly Sampled Individual Human Brain*. Neuron, 2015. **87**(3): p. 657-70.
18. Wang, X., et al., *How Visual Is the Visual Cortex? Comparing Connectional and Functional Fingerprints between Congenitally Blind and Sighted Individuals*. J Neurosci, 2015. **35**(36): p. 12545-59.
19. Harrison, S.J., et al., *Large-scale probabilistic functional modes from resting state fMRI*. Neuroimage, 2015. **109**: p. 217-31.
20. Brovelli, A., et al., *High gamma frequency oscillatory activity dissociates attention from intention in the human premotor cortex*. Neuroimage, 2005. **28**(1): p. 154-64.
21. Crone, N.E., et al., *Electrocorticographic gamma activity during word production in spoken and sign language*. Neurology, 2001. **57**(11): p. 2045-53.
22. De Lucia, M., et al., *Decoding sequence learning from single-trial intracranial EEG in humans*. PLoS One, 2011. **6**(12): p. e28630.

23. Hammer, J., et al., *The role of ECoG magnitude and phase in decoding position, velocity, and acceleration during continuous motor behavior*. Front Neurosci, 2013. **7**: p. 200.
24. Kahana, M.J., et al., *Human theta oscillations exhibit task dependence during virtual maze navigation*. Nature, 1999. **399**(6738): p. 781-4.
25. Kawasaki, H., et al., *Single-neuron responses to emotional visual stimuli recorded in human ventral prefrontal cortex*. Nat Neurosci, 2001. **4**(1): p. 15-6.
26. Lachaux, J.P., et al., *Intracerebral dynamics of saccade generation in the human frontal eye field and supplementary eye field*. Neuroimage, 2006. **30**(4): p. 1302-12.
27. Naccache, L., et al., *A direct intracranial record of emotions evoked by subliminal words*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(21): p. 7713-7.
28. Parvizi, J., et al., *Electrical stimulation of human fusiform face-selective regions distorts face perception*. J Neurosci, 2012. **32**(43): p. 14915-20.
29. Parvizi, J., et al., *The will to persevere induced by electrical stimulation of the human cingulate gyrus*. Neuron, 2013. **80**(6): p. 1359-67.
30. Penny, W.D., et al., *Testing for nested oscillation*. J Neurosci Methods, 2008. **174**(1): p. 50-61.
31. Pourtois, G., et al., *Temporal precedence of emotion over attention modulations in the lateral amygdala: Intracranial ERP evidence from a patient with temporal lobe epilepsy*. Cogn Affect Behav Neurosci, 2010. **10**(1): p. 83-93.
32. Sedley, W., et al., *Neural signatures of perceptual inference*. Elife, 2016. **5**: p. e11476.
33. Tanji, K., et al., *High-frequency gamma-band activity in the basal temporal cortex during picture-naming and lexical-decision tasks*. J Neurosci, 2005. **25**(13): p. 3287-93.
34. Lachaux, J.P., et al., *Measuring phase synchrony in brain signals*. Hum Brain Mapp, 1999. **8**(4): p. 194-208.
35. Keller, C.J., et al., *Mapping human brain networks with cortico-cortical evoked potentials*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2014. **369**(1653).
36. Friston, K.J., *Functional and effective connectivity: a review*. Brain Connect, 2011. **1**(1): p. 13-36.
37. Bassett, D.S. and O. Sporns, *Network neuroscience*. Nat Neurosci, 2017. **20**(3): p. 353-364.
38. Power, J.D., et al., *Functional network organization of the human brain*. Neuron, 2011. **72**(4): p. 665-78.
39. Kriegeskorte, N., et al., *Matching categorical object representations in inferior temporal cortex of man and monkey*. Neuron, 2008. **60**(6): p. 1126-41.
40. Treadway, M.T., et al., *Corticolimbic gating of emotion-driven punishment*. Nat Neurosci, 2014. **17**(9): p. 1270-5.
41. Decety, J., K.J. Michalska, and K.D. Kinzler, *The Contribution of Emotion and Cognition to Moral Sensitivity: A Neurodevelopmental Study*. Cerebral Cortex, 2011.
42. Ames, D.L. and S.T. Fiske, *Perceived intent motivates people to magnify observed harms*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. **112**(12): p. 3599-605.
43. Pessoa, L. and R. Adolphs, *Emotion processing and the amygdala: from a 'low road' to 'many roads' of evaluating biological significance*. Nat Rev Neurosci, 2010. **11**(11): p. 773-83.

44. Ibanez, A., et al., *Facial and semantic emotional interference: a pilot study on the behavioral and cortical responses to the Dual Valence Association Task*. Behav Brain Funct, 2011. **7**: p. 8.
45. Ibanez, A., et al., *From neural signatures of emotional modulation to social cognition: individual differences in healthy volunteers and psychiatric participants*. Soc Cogn Affect Neurosci, 2014. **9**(7): p. 939-50.
46. Haxby, J.V., E.A. Hoffman, and M.I. Gobbini, *The distributed human neural system for face perception*. Trends Cogn Sci, 2000. **4**(6): p. 223-233.
47. Hoffman, E.A. and J.V. Haxby, *Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception*. Nat Neurosci, 2000. **3**(1): p. 80-4.
48. Kanwisher, N., J. McDermott, and M.M. Chun, *The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception*. J Neurosci, 1997. **17**(11): p. 4302-11.
49. Puce, A., et al., *Temporal cortex activation in humans viewing eye and mouth movements*. J Neurosci, 1998. **18**(6): p. 2188-99.
50. Rossion, B., et al., *A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing*. Brain, 2003. **126**(Pt 11): p. 2381-95.
51. Halgren, E., et al., *Location of human face-selective cortex with respect to retinotopic areas*. Hum Brain Mapp, 1999. **7**(1): p. 29-37.
52. Price, C.J., *The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging*. J Anat, 2000. **197 Pt 3**: p. 335-59.
53. Demonet, J.F., G. Thierry, and D. Cardebat, *Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging*. Physiol Rev, 2005. **85**(1): p. 49-95.
54. Fiez, J.A. and S.E. Petersen, *Neuroimaging studies of word reading*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(3): p. 914-21.
55. Jobard, G., F. Crivello, and N. Tzourio-Mazoyer, *Evaluation of the dual route theory of reading: a metaanalysis of 35 neuroimaging studies*. Neuroimage, 2003. **20**(2): p. 693-712.
56. Kragel, P.A. and K.S. LaBar, *Decoding the Nature of Emotion in the Brain*. Trends Cogn Sci, 2016. **20**(6): p. 444-55.
57. Adolphs, R., *Neural systems for recognizing emotion*. Curr Opin Neurobiol, 2002. **12**(2): p. 169-77.
58. Fusar-Poli, P., et al., *Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies*. J Psychiatry Neurosci, 2009. **34**(6): p. 418-32.
59. Kensinger, E.A. and D.L. Schacter, *Processing emotional pictures and words: effects of valence and arousal*. Cogn Affect Behav Neurosci, 2006. **6**(2): p. 110-26.
60. Kuchinke, L., et al., *Incidental effects of emotional valence in single word processing: an fMRI study*. Neuroimage, 2005. **28**(4): p. 1022-32.
61. Klopp, J., et al., *Early widespread cortical distribution of coherent fusiform face selective activity*. Hum Brain Mapp, 2000. **11**(4): p. 286-93.
62. Liu, H., et al., *Timing, timing, timing: fast decoding of object information from intracranial field potentials in human visual cortex*. Neuron, 2009. **62**(2): p. 281-90.
63. Kawasaki, H., et al., *Processing of facial emotion in the human fusiform gyrus*. J Cogn Neurosci, 2012. **24**(6): p. 1358-70.

64. Tsuchiya, N., et al., *Decoding face information in time, frequency and space from direct intracranial recordings of the human brain*. PLoS One, 2008. **3**(12): p. e3892.
65. Mainy, N., et al., *Cortical dynamics of word recognition*. Hum Brain Mapp, 2008. **29**(11): p. 1215-30.
66. Vidal, J.R., et al., *Long-distance amplitude correlations in the high gamma band reveal segregation and integration within the reading network*. J Neurosci, 2012. **32**(19): p. 6421-34.
67. Pei, X., et al., *Spatiotemporal dynamics of electrocorticographic high gamma activity during overt and covert word repetition*. Neuroimage, 2011. **54**(4): p. 2960-72.
68. Wu, H.C., et al., *gamma-oscillations modulated by picture naming and word reading: intracranial recording in epileptic patients*. Clin Neurophysiol, 2011. **122**(10): p. 1929-42.
69. Rotshtein, P., et al., *Amygdala damage affects event-related potentials for fearful faces at specific time windows*. Hum Brain Mapp, 2010. **31**(7): p. 1089-105.
70. Wang, S., et al., *Neurons in the human amygdala selective for perceived emotion*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. **111**(30): p. E3110-9.
71. Guillory, S.A. and K.A. Bujarski, *Exploring emotions using invasive methods: review of 60 years of human intracranial electrophysiology*. Soc Cogn Affect Neurosci, 2014. **9**(12): p. 1880-9.
72. Zwaan, R.A., *Embodiment and language comprehension: reframing the discussion*. Trends Cogn Sci, 2014. **18**(5): p. 229-34.
73. Ralph, M.A., et al., *The neural and computational bases of semantic cognition*. Nat Rev Neurosci, 2017. **18**(1): p. 42-55.
74. Seghier, M.L., *The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions*. Neuroscientist, 2013. **19**(1): p. 43-61.
75. Pulvermuller, F., *Brain mechanisms linking language and action*. Nat.Rev.Neurosci., 2005. **6**(7): p. 576-582.
76. Pulvermuller, F., *Neural reuse of action perception circuits for language, concepts and communication*. Prog Neurobiol, 2018. **160**: p. 1-44.
77. Pulvermuller, F., *How neurons make meaning: brain mechanisms for embodied and abstract-symbolic semantics*. Trends Cogn Sci, 2013. **17**(9): p. 458-70.
78. Bedny, M. and A. Caramazza, *Perception, action, and word meanings in the human brain: the case from action verbs*. Ann N Y Acad Sci, 2011. **1224**: p. 81-95.
79. Lotto, A.J., G.S. Hickok, and L.L. Holt, *Reflections on mirror neurons and speech perception*. Trends Cogn Sci, 2009. **13**(3): p. 110-4.
80. Hickok, G., *The motor system's contribution to perception and understanding actions: clarifying mirror neuron myths and misunderstandings*. Language and Cognition, 2015. **7**(3): p. 476-484.
81. Jordan, M.I. and T.M. Mitchell, *Machine learning: Trends, perspectives, and prospects*. Science, 2015. **349**(6245): p. 255-60.
82. Muller, K.R., et al., *Machine learning for real-time single-trial EEG-analysis: from brain-computer interfacing to mental state monitoring*. J Neurosci Methods, 2008. **167**(1): p. 82-90.
83. King, J.R. and S. Dehaene, *Characterizing the dynamics of mental representations: the temporal generalization method*. Trends Cogn Sci, 2014. **18**(4): p. 203-10.

84. Hesse, E., et al., *Early detection of intentional harm in the human amygdala*. Brain, 2016. **139**(Pt 1): p. 54-61.
85. Mikulan-Hesse, E., et al., *Intracranial high-gamma connectivity distinguishes wakefulness from sleep*. Neuroimage, 2018. **169**: p. 265-277.
86. Mikulan, E., et al., *Intracranial high-gamma connectivity distinguishes wakefulness from sleep*. Neuroimage, 2018. **169**: p. 265-277.
87. Birba, A., et al., *Enhanced Working Memory Binding by Direct Electrical Stimulation of the Parietal Cortex*. Front Aging Neurosci, 2017. **9**: p. 178.
88. Garcia-Cordero, I., et al., *Attention, in and Out: Scalp-Level and Intracranial EEG Correlates of Interoception and Exteroception*. Front Neurosci, 2017. **11**: p. 411.
89. Cardona, J.F., et al., *The impact of neuromyelitis optica on the recognition of emotional facial expressions: a preliminary report*. Soc Neurosci, 2014. **9**(6): p. 633-8.
90. Dottori, M., et al., *Towards affordable biomarkers of frontotemporal dementia: A classification study via network's information sharing*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 3822.
91. Melloni, M., et al., *Your perspective and my benefit: multiple lesion models of self-other integration strategies during social bargaining*. Brain, 2016. **139**(11): p. 3022-3040.
92. Melloni, M., et al., *Cortical dynamics and subcortical signatures of motor-language coupling in Parkinson's disease*. Sci Rep, 2015. **5**: p. 11899.
93. Moguilner, S., et al., *Weighted Symbolic Dependence Metric (wSDM) for fMRI resting-state connectivity: A multicentric validation for frontotemporal dementia*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 11181.
94. Young, L., et al., *The neural basis of the interaction between theory of mind and moral judgment*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(20): p. 8235-40.
95. Decety, J. and J.M. Cowell, *The complex relation between morality and empathy*. Trends Cogn Sci, 2014. **18**(7): p. 337-9.
96. Moll, J., et al., *Opinion: the neural basis of human moral cognition*. Nat Rev Neurosci, 2005. **6**(10): p. 799-809.
97. Moll, J. and J. Schulkin, *Social attachment and aversion in human moral cognition*. Neurosci Biobehav Rev, 2009. **33**(3): p. 456-65.
98. Ibanez, A. and F. Manes, *Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia*. Neurology, 2012. **78**(17): p. 1354-62.
99. Huebner, B., S. Dwyer, and M. Hauser, *The role of emotion in moral psychology*. Trends Cogn Sci, 2009. **13**(1): p. 1-6.
100. Boubela, R.N., et al., *fMRI measurements of amygdala activation are confounded by stimulus correlated signal fluctuation in nearby veins draining distant brain regions*. Sci Rep, 2015. **5**: p. 10499.
101. Decety, J. and S. Cacioppo, *The speed of morality: a high-density electrical neuroimaging study*. J Neurophysiol, 2012. **108**(11): p. 3068-72.
102. Escobar, M.J., et al., *Brain signatures of moral sensitivity in adolescents with early social deprivation*. Sci Rep, 2014. **4**(5354).
103. Chen, J., et al., *Human hippocampal increases in low-frequency power during associative prediction violations*. Neuropsychologia, 2013. **51**(12): p. 2344-51.
104. Fell, J., et al., *Phase-locking within human mediotemporal lobe predicts memory formation*. Neuroimage, 2008. **43**(2): p. 410-9.

105. Delorme, A. and S. Makeig, *EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis*. J Neurosci Methods, 2004. **134**(1): p. 9-21.
106. Rangarajan, V., et al., *Electrical stimulation of the left and right human fusiform gyrus causes different effects in conscious face perception*. J Neurosci, 2014. **34**(38): p. 12828-36.
107. Szczepanski, S.M., et al., *Dynamic changes in phase-amplitude coupling facilitate spatial attention control in fronto-parietal cortex*. PLoS Biol, 2014. **12**(8): p. e1001936.
108. Matsuo, T., et al., *Alternating zones selective to faces and written words in the human ventral occipitotemporal cortex*. Cereb Cortex, 2015. **25**(5): p. 1265-77.
109. Krolak-Salmon, P., et al., *Early amygdala reaction to fear spreading in occipital, temporal, and frontal cortex: a depth electrode ERP study in human*. Neuron, 2004. **42**(4): p. 665-76.
110. Engell, A.D. and G. McCarthy, *Selective attention modulates face-specific induced gamma oscillations recorded from ventral occipitotemporal cortex*. J Neurosci, 2010. **30**(26): p. 8780-6.
111. Knight, R., *Contribution of human hippocampal region to novelty detection*. Nature, 1996. **383**(6597): p. 256-9.
112. Cruzat, J., et al., *The dynamics of human cognition: Increasing global integration coupled with decreasing segregation found using iEEG*. Neuroimage, 2018. **172**: p. 492-505.
113. Daitch, A.L. and J. Parvizi, *Spatial and temporal heterogeneity of neural responses in human posteromedial cortex*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018.
114. Ramayya, A.G., I. Pedisich, and M.J. Kahana, *Expectation modulates neural representations of valence throughout the human brain*. Neuroimage, 2015. **115**: p. 214-23.
115. Canolty, R.T., et al., *High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex*. Science, 2006. **313**(5793): p. 1626-8.
116. Axmacher, N., et al., *Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**(7): p. 3228-33.
117. Long, N.M. and M.J. Kahana, *Successful memory formation is driven by contextual encoding in the core memory network*. Neuroimage, 2015. **119**: p. 332-7.
118. Foster, B.L., M. Dastjerdi, and J. Parvizi, *Neural populations in human posteromedial cortex display opposing responses during memory and numerical processing*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(38): p. 15514-9.
119. Foster, B.L., et al., *Intrinsic and task-dependent coupling of neuronal population activity in human parietal cortex*. Neuron, 2015. **86**(2): p. 578-90.
120. Dastjerdi, M., et al., *Differential electrophysiological response during rest, self-referential, and non-self-referential tasks in human posteromedial cortex*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108**(7): p. 3023-8.
121. Merkow, M.B., J.F. Burke, and M.J. Kahana, *The human hippocampus contributes to both the recollection and familiarity components of recognition memory*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. **112**(46): p. 14378-83.
122. Winawer, J., et al., *Asynchronous broadband signals are the principal source of the BOLD response in human visual cortex*. Curr Biol, 2013. **23**(13): p. 1145-53.
123. Dastjerdi, M., et al., *Numerical processing in the human parietal cortex during experimental and natural conditions*. Nat Commun, 2013. **4**: p. 2528.

124. Winawer, J. and J. Parvizi, *Linking Electrical Stimulation of Human Primary Visual Cortex, Size of Affected Cortical Area, Neuronal Responses, and Subjective Experience*. *Neuron*, 2016. **92**(6): p. 1213-1219.
125. Jiang, H., et al., *Theta Oscillations Rapidly Convey Odor-Specific Content in Human Piriform Cortex*. *Neuron*, 2017. **94**(1): p. 207-219 e4.
126. Voytek, B., et al., *Oscillatory dynamics coordinating human frontal networks in support of goal maintenance*. *Nat Neurosci*, 2015. **18**(9): p. 1318-24.
127. Li, Y., et al., *The neural dynamics of reward value and risk coding in the human orbitofrontal cortex*. *Brain*, 2016. **139**(Pt 4): p. 1295-309.
128. Gross, J., *Analytical methods and experimental approaches for electrophysiological studies of brain oscillations*. *J Neurosci Methods*, 2014. **228**: p. 57-66.
129. Ibanez, A., et al., *Motor-language coupling: direct evidence from early Parkinson's disease and intracranial cortical recordings*. *Cortex*, 2013. **49**(4): p. 968-84.
130. Garcia-Cordero, I., et al., *Stroke and Neurodegeneration Induce Different Connectivity Aberrations in the Insula*. *Stroke*, 2015. **46**(9): p. 2673-7.
131. Amoruso, L., et al., *Time to Tango: expertise and contextual anticipation during action observation*. *Neuroimage*, 2014. **98**: p. 366-85.
132. Couto, B., et al., *The man who feels two hearts: the different pathways of interoception*. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2014. **9**(9): p. 1253-60.
133. Garcia-Cordero, I., et al., *Feeling, learning from and being aware of inner states: interoceptive dimensions in neurodegeneration and stroke*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2016. **371**(1708).
134. Tukey, J.W., *Exploratory data analysis*. Addison-Wesley series in behavioral science 1977, Reading, Mass.: Addison-Wesley Pub. Co. xvi, 688 p.
135. King, J.R., et al., *Information sharing in the brain indexes consciousness in noncommunicative patients*. *Curr Biol*, 2013. **23**(19): p. 1914-9.
136. Xia, M., J. Wang, and Y. He, *BrainNet Viewer: a network visualization tool for human brain connectomics*. *PLoS One*, 2013. **8**(7): p. e68910.
137. Omigie, D., et al., *An Intracranial EEG Study of the Neural Dynamics of Musical Valence Processing*. *Cereb Cortex*, 2014.
138. Janak, P.H. and K.M. Tye, *From circuits to behaviour in the amygdala*. *Nature*, 2015. **517**(7534): p. 284-92.
139. Manning, J.R., et al., *Broadband shifts in local field potential power spectra are correlated with single-neuron spiking in humans*. *J Neurosci*, 2009. **29**(43): p. 13613-20.
140. Lim, S.L., S. Padmala, and L. Pessoa, *Segregating the significant from the mundane on a moment-to-moment basis via direct and indirect amygdala contributions*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. **106**(39): p. 16841-6.
141. Oya, H., et al., *Electrophysiological responses in the human amygdala discriminate emotion categories of complex visual stimuli*. *J Neurosci*, 2002. **22**(21): p. 9502-12.
142. Fumagalli, M. and A. Priori, *Functional and clinical neuroanatomy of morality*. *Brain*, 2012. **135**(Pt 7): p. 2006-21.
143. Catenoix, H., et al., *Evoked potential study of hippocampal efferent projections in the human brain*. *Clin Neurophysiol*, 2011. **122**(12): p. 2488-97.
144. Brazdil, M., et al., *Neural correlates of affective picture processing--a depth ERP study*. *Neuroimage*, 2009. **47**(1): p. 376-83.

145. Decety, J., K.J. Michalska, and K.D. Kinzler, *The contribution of emotion and cognition to moral sensitivity: a neurodevelopmental study*. Cereb Cortex, 2012. **22**(1): p. 209-20.
146. Ames, D.L. and S.T. Fiske, *Intentional harms are worse, even when they're not*. Psychol Sci, 2013. **24**(9): p. 1755-62.
147. Hauser, M. and J. Wood, *Evolving the capacity to understand actions, intentions, and goals*. Annu Rev Psychol, 2010. **61**: p. 303-24.
148. Singer, T., et al., *Brain responses to the acquired moral status of faces*. Neuron, 2004. **41**(4): p. 653-62.
149. Yu, H., J. Li, and X. Zhou, *Neural substrates of intention--consequence integration and its impact on reactive punishment in interpersonal transgression*. J Neurosci, 2015. **35**(12): p. 4917-25.
150. Molenberghs, P., et al., *Increased Moral Sensitivity for Outgroup Perpetrators Harming Ingroup Members*. Cereb Cortex, 2014.
151. Van Schuerbeek, P., et al., *Does the amygdala response correlate with the personality trait 'harm avoidance' while evaluating emotional stimuli explicitly?* Behav Brain Funct, 2014. **10**: p. 18.
152. Carlson, J.M., K.S. Reinke, and R. Habib, *A left amygdala mediated network for rapid orienting to masked fearful faces*. Neuropsychologia, 2009. **47**(5): p. 1386-9.
153. Bobes, M.A., et al., *Linkage of functional and structural anomalies in the left amygdala of reactive-aggressive men*. Soc Cogn Affect Neurosci, 2013. **8**(8): p. 928-36.
154. Finger, E.C., et al., *Caught in the act: the impact of audience on the neural response to morally and socially inappropriate behavior*. Neuroimage, 2006. **33**(1): p. 414-21.
155. Akitsuki, Y. and J. Decety, *Social context and perceived agency affects empathy for pain: an event-related fMRI investigation*. Neuroimage, 2009. **47**(2): p. 722-34.
156. Kohno, S., et al., *Emotional discrimination during viewing unpleasant pictures: timing in human anterior ventrolateral prefrontal cortex and amygdala*. Front Hum Neurosci, 2015. **9**: p. 51.
157. Lungu, O., et al., *Sex differences in effective fronto-limbic connectivity during negative emotion processing*. Psychoneuroendocrinology, 2015. **62**: p. 180-188.
158. Toller, G., et al., *Right mesial temporal lobe epilepsy impairs empathy-related brain responses to dynamic fearful faces*. J Neurol, 2015. **262**(3): p. 729-41.
159. Huijgen, J., et al., *Amygdala processing of social cues from faces: an intracerebral EEG study*. Soc Cogn Affect Neurosci, 2015.
160. Liu, C.C., et al., *Cross-frequency coupling in deep brain structures upon processing the painful sensory inputs*. Neuroscience, 2015. **303**: p. 412-21.
161. Fruhholz, S., et al., *Asymmetrical effects of unilateral right or left amygdala damage on auditory cortical processing of vocal emotions*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. **112**(5): p. 1583-8.
162. Levens, S.M., O. Devinsky, and E.A. Phelps, *Role of the left amygdala and right orbital frontal cortex in emotional interference resolution facilitation in working memory*. Neuropsychologia, 2011. **49**(12): p. 3201-12.
163. Edith Frank, J. and C. Tomaz, *Lateralized impairment of the emotional enhancement of verbal memory in patients with amygdala-hippocampus lesion*. Brain Cogn, 2003. **52**(2): p. 223-30.

164. Angrilli, A., et al., *Startle reflex and emotion modulation impairment after a right amygdala lesion*. Brain, 1996. **119** (Pt 6): p. 1991-2000.
165. Labudda, K., et al., *Lesion side matters - an fMRI study on the association between neural correlates of watching dynamic fearful faces and their evaluation in patients with temporal lobe epilepsy*. Epilepsy Behav, 2014. **31**: p. 321-8.
166. Van Horn, J.D., S.T. Grafton, and M.B. Miller, *Individual Variability in Brain Activity: A Nuisance or an Opportunity?* Brain Imaging Behav, 2008. **2**(4): p. 327-334.
167. Pessoa, L., et al., *Neural processing of emotional faces requires attention*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(17): p. 11458-63.
168. Halgren, E., et al., *Spatio-temporal stages in face and word processing. I. Depth-recorded potentials in the human occipital, temporal and parietal lobes [corrected]*. J Physiol Paris, 1994. **88**(1): p. 1-50.
169. Halgren, E., et al., *Spatio-temporal stages in face and word processing. 2. Depth-recorded potentials in the human frontal and Rolandic cortices*. J Physiol Paris, 1994. **88**(1): p. 51-80.
170. Ibanez, A., et al., *Cortical deficits of emotional face processing in adults with ADHD: its relation to social cognition and executive function*. Soc Neurosci, 2011. **6**(5-6): p. 464-81.
171. Ibanez, A., et al., *The face and its emotion: right N170 deficits in structural processing and early emotional discrimination in schizophrenic patients and relatives*. Psychiatry Res, 2012. **195**(1-2): p. 18-26.
172. Eichele, T., et al., *Assessing the spatiotemporal evolution of neuronal activation with single-trial event-related potentials and functional MRI*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(49): p. 17798-803.
173. Wilkinson, D. and P. Halligan, *The relevance of behavioural measures for functional-imaging studies of cognition*. Nat Rev Neurosci, 2004. **5**(1): p. 67-73.
174. Xiong, J., et al., *Intersubject variability in cortical activations during a complex language task*. Neuroimage, 2000. **12**(3): p. 326-39.
175. Lachaux, J.P., et al., *High-frequency neural activity and human cognition: past, present and possible future of intracranial EEG research*. Prog Neurobiol, 2012. **98**(3): p. 279-301.
176. Allison, T., et al., *Face recognition in human extrastriate cortex*. J Neurophysiol, 1994. **71**(2): p. 821-5.
177. Allison, T., et al., *Human extrastriate visual cortex and the perception of faces, words, numbers, and colors*. Cereb Cortex, 1994. **4**(5): p. 544-54.
178. Townsend, J.T. and F.G. Ashby, *Stochastic modeling of elementary psychological processes*, 1983, CUP Archive.
179. Hesse, E., et al., *Early detection of intentional harm in the human amygdala*. Brain, 2015: p. awv336.
180. Ibanez, A., et al., *Early Neural Markers of Implicit Attitudes: N170 Modulated by Intergroup and Evaluative Contexts in IAT*. Front Hum Neurosci, 2010. **4**: p. 188.
181. Petroni, A., et al., *The cortical processing of facial emotional expression is associated with social cognition skills and executive functioning: a preliminary study*. Neurosci Lett, 2011. **505**(1): p. 41-6.
182. Casimo, K., et al., *Regional Patterns of Cortical Phase Synchrony in the Resting State*. Brain Connect, 2016. **6**(6): p. 470-81.
183. Weaver, K.E., et al., *Directional patterns of cross frequency phase and amplitude coupling within the resting state mimic patterns of fMRI functional connectivity*. Neuroimage, 2016. **128**: p. 238-51.

184. Jacques, C. and B. Rossion, *Early electrophysiological responses to multiple face orientations correlate with individual discrimination performance in humans*. *Neuroimage*, 2007. **36**(3): p. 863-76.
185. Kennett, S., et al., *Tactile-visual links in exogenous spatial attention under different postures: convergent evidence from psychophysics and ERPs*. *J Cogn Neurosci*, 2001. **13**(4): p. 462-78.
186. Khng, K.H. and K. Lee, *The relationship between Stroop and stop-signal measures of inhibition in adolescents: influences from variations in context and measure estimation*. *PLoS One*, 2014. **9**(7): p. e101356.
187. Mevorach, C., G.W. Humphreys, and L. Shalev, *Opposite biases in salience-based selection for the left and right posterior parietal cortex*. *Nat Neurosci*, 2006. **9**(6): p. 740-2.
188. Jacquet, P.O. and A. Avenanti, *Perturbing the action observation network during perception and categorization of actions' goals and grips: state-dependency and virtual lesion TMS effects*. *Cereb Cortex*, 2015. **25**(3): p. 598-608.
189. Brozzoli, C., et al., *Touch perception reveals the dominance of spatial over digital representation of numbers*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. **105**(14): p. 5644-8.
190. Townsend, J.T. and F.G. Ashby, *The stochastic modeling of elementary psychological processes* 1983, Cambridge Cambridgehire ; New York: Cambridge University Press. xix, 501 p.
191. Joshi, R.B., et al., *Regional and network relationship in the intracranial EEG second spectrum*. *Clin Neurophysiol*, 2016. **127**(11): p. 3485-3491.
192. Gramfort, A., et al., *MNE software for processing MEG and EEG data*. *Neuroimage*, 2014. **86**: p. 446-60.
193. King, J.R., et al., *Single-trial decoding of auditory novelty responses facilitates the detection of residual consciousness*. *Neuroimage*, 2013. **83**: p. 726-38.
194. Sitt, J.D., et al., *Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state*. *Brain*, 2014. **137**(Pt 8): p. 2258-70.
195. Dimitriadis, S.I., et al., *Aberrant resting-state functional brain networks in dyslexia: Symbolic mutual information analysis of neuromagnetic signals*. *Int J Psychophysiol*, 2018. **126**: p. 20-29.
196. Dimitriadis, S.I., et al., *Data-Driven Topological Filtering Based on Orthogonal Minimal Spanning Trees: Application to Multigroup Magnetoencephalography Resting-State Connectivity*. *Brain Connect*, 2017. **7**(10): p. 661-670.
197. Dalal, S.S., et al., *Simultaneous MEG and intracranial EEG recordings during attentive reading*. *Neuroimage*, 2009. **45**(4): p. 1289-304.
198. Gaillard, R., et al., *Converging intracranial markers of conscious access*. *PLoS Biol*, 2009. **7**(3): p. e61.
199. Klopp, J., et al., *Face-selective spectral changes in the human fusiform gyrus*. *Clin Neurophysiol*, 1999. **110**(4): p. 676-82.
200. Klopp, J., et al., *Timing and localization of movement-related spectral changes in the human peri-Rolandic cortex: intracranial recordings*. *Neuroimage*, 2001. **14**(2): p. 391-405.
201. Sieger, T., et al., *Distinct populations of neurons respond to emotional valence and arousal in the human subthalamic nucleus*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015. **112**(10): p. 3116-21.
202. Vidal, J.R., et al., *Category-Specific Visual Responses: An Intracranial Study Comparing Gamma, Beta, Alpha, and ERP Response Selectivity*. *Front Hum Neurosci*, 2010. **4**: p. 195.

203. Chennu, S., et al., *Spectral signatures of reorganised brain networks in disorders of consciousness*. PLoS Comput Biol, 2014. **10**(10): p. e1003887.
204. Honey, C.J., et al., *Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(24): p. 10240-5.
205. Crawford, J.R. and P.H. Garthwaite, *Investigation of the single case in neuropsychology: confidence limits on the abnormality of test scores and test score differences*. Neuropsychologia, 2002. **40**(8): p. 1196-208.
206. Crawford, J.R., P.H. Garthwaite, and D.C. Howell, *On comparing a single case with a control sample: an alternative perspective*. Neuropsychologia, 2009. **47**(13): p. 2690-5.
207. Crawford, J.R., P.H. Garthwaite, and K. Ryan, *Comparing a single case to a control sample: testing for neuropsychological deficits and dissociations in the presence of covariates*. Cortex, 2011. **47**(10): p. 1166-78.
208. Crawford, J.R. and D.C. Howell, *Comparing an Individual's Test Score Against Norms Derived from Small Samples*. The Clinical Neuropsychologist, 1998. **12**(4): p. 482-486.
209. Maslov, S. and K. Sneppen, *Specificity and stability in topology of protein networks*. Science, 2002. **296**(5569): p. 910-3.
210. Chadwick, M.J., H.M. Bonnici, and E.A. Maguire, *Decoding information in the human hippocampus: a user's guide*. Neuropsychologia, 2012. **50**(13): p. 3107-21.
211. Varoquaux, G., et al., *Assessing and tuning brain decoders: Cross-validation, caveats, and guidelines*. Neuroimage, 2017. **145**(Pt B): p. 166-179.
212. Abraham, A., et al., *Machine learning for neuroimaging with scikit-learn*. Front Neuroinform, 2014. **8**: p. 14.
213. Pedregosa, F., et al., *Scikit-learn: Machine Learning in Python*. Journal of Machine Learning Research, 2011. **12**: p. 2825-2830.
214. Kinnison, J., et al., *Network analysis reveals increased integration during emotional and motivational processing*. J Neurosci, 2012. **32**(24): p. 8361-72.
215. Nguyen, V.T., M. Breakspear, and R. Cunnington, *Fusing concurrent EEG-fMRI with dynamic causal modeling: application to effective connectivity during face perception*. Neuroimage, 2014. **102 Pt 1**: p. 60-70.
216. Heim, S., et al., *Effective connectivity of the left BA 44, BA 45, and inferior temporal gyrus during lexical and phonological decisions identified with DCM*. Hum Brain Mapp, 2009. **30**(2): p. 392-402.
217. Whitwell, J.L. and C.R. Jack, Jr., *Comparisons between Alzheimer disease, frontotemporal lobar degeneration, and normal aging with brain mapping*. Top Magn Reson Imaging, 2005. **16**(6): p. 409-25.
218. Dronkers, N.F., et al., *Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension*. Cognition, 2004. **92**(1-2): p. 145-77.
219. Adolphs, R., *Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms*. Behav Cogn Neurosci Rev, 2002. **1**(1): p. 21-62.
220. Phan, K.L., et al., *Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI*. Neuroimage, 2002. **16**(2): p. 331-48.
221. Vytal, K. and S. Hamann, *Neuroimaging support for discrete neural correlates of basic emotions: a voxel-based meta-analysis*. J Cogn Neurosci, 2010. **22**(12): p. 2864-85.

222. Gander, M. and A. Buchheim, *Attachment classification, psychophysiology and frontal EEG asymmetry across the lifespan: a review*. *Front Hum Neurosci*, 2015. **9**: p. 79.
223. Schutter, D.J., et al., *Parietal electroencephalogram beta asymmetry and selective attention to angry facial expressions in healthy human subjects*. *Neurosci Lett*, 2001. **314**(1-2): p. 13-6.
224. Phelps, E.A. and J.E. LeDoux, *Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior*. *Neuron*, 2005. **48**(2): p. 175-87.
225. Costafreda, S.G., et al., *Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: a meta-analysis of 385 PET and fMRI studies*. *Brain Res Rev*, 2008. **58**(1): p. 57-70.
226. Adolphs, R., et al., *Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala*. *Nature*, 1994. **372**(6507): p. 669-72.
227. Musch, K., et al., *Selective attention modulates high-frequency activity in the face-processing network*. *Cortex*, 2014. **60**: p. 34-51.
228. Pourtois, G., et al., *Modulation of face processing by emotional expression and gaze direction during intracranial recordings in right fusiform cortex*. *J Cogn Neurosci*, 2010. **22**(9): p. 2086-107.
229. Grossberg, S., *How does a brain build a cognitive code?*, in *Studies of mind and brain* 1982, Springer. p. 1-52.
230. Kveraga, K., A.S. Ghuman, and M. Bar, *Top-down predictions in the cognitive brain*. *Brain Cogn*, 2007. **65**(2): p. 145-68.
231. Lee, T.S. and D. Mumford, *Hierarchical Bayesian inference in the visual cortex*. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, 2003. **20**(7): p. 1434-48.
232. Li, Y., R.M. Richardson, and A.S. Ghuman, *Multi-Connection Pattern Analysis: Decoding the representational content of neural communication*. *Neuroimage*, 2017. **162**: p. 32-44.
233. Liang, Y., et al., *Multivariate Pattern Classification of Facial Expressions Based on Large-Scale Functional Connectivity*. *Front Hum Neurosci*, 2018. **12**: p. 94.
234. Ibanez, A., et al., *Implicit emotional awareness in frontotemporal dementia*. *Cogn Neurosci*, 2013. **4**(3-4): p. 204-6.
235. Sajjadi, S.A., et al., *Diffusion tensor magnetic resonance imaging for single subject diagnosis in neurodegenerative diseases*. *Brain*, 2013. **136**(Pt 7): p. 2253-61.
236. Li, M. and B. Lu. *Emotion classification based on gamma-band EEG*. in *2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2009.
237. Wang, X.-W., D. Nie, and B.-L. Lu, *Emotional state classification from EEG data using machine learning approach*. Vol. 129. 2014. 94–106.
238. Zhang, Q. and M. Lee, *Analysis of positive and negative emotions in natural scene using brain activity and GIST*. *Neurocomputing*, 2009. **72**(4): p. 1302-1306.
239. Das, K., B. Giesbrecht, and M.P. Eckstein, *Predicting variations of perceptual performance across individuals from neural activity using pattern classifiers*. *Neuroimage*, 2010. **51**(4): p. 1425-37.
240. Misaki, M., et al., *Comparison of multivariate classifiers and response normalizations for pattern-information fMRI*. *Neuroimage*, 2010. **53**(1): p. 103-18.

241. Bai, O., et al., *Exploration of computational methods for classification of movement intention during human voluntary movement from single trial EEG*. Clin Neurophysiol, 2007. **118**(12): p. 2637-55.
242. Etzel, J.A., J.M. Zacks, and T.S. Braver, *Searchlight analysis: promise, pitfalls, and potential*. Neuroimage, 2013. **78**: p. 261-9.
243. Huth, A.G., et al., *Natural speech reveals the semantic maps that tile human cerebral cortex*. Nature, 2016. **532**(7600): p. 453-458.
244. Binder, J.R. and R.H. Desai, *The neurobiology of semantic memory*. Trends Cogn Sci, 2011. **15**(11): p. 527-36.
245. Shtyrov, Y., et al., *Automatic ultrarapid activation and inhibition of cortical motor systems in spoken word comprehension*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. **111**(18): p. E1918-E1923.
246. Papeo, L., et al., *Effects of TMS on different stages of motor and non-motor verb processing in the primary motor cortex*. PLoS One, 2009. **4**(2): p. e4508.
247. Pulvermüller, F., *Semantic embodiment, disembodiment or misembodiment? In search of meaning in modules and neuron circuits*. Brain Lang, 2013. **127**(1): p. 86-103.
248. Wilson, S.M., et al., *Listening to speech activates motor areas involved in speech production*. Nat Neurosci, 2004. **7**(7): p. 701-2.
249. Rossion, B., *Understanding face perception by means of human electrophysiology*. Trends Cogn Sci, 2014. **18**(6): p. 310-8.
250. Grill-Spector, K., N. Knouf, and N. Kanwisher, *The fusiform face area subserves face perception, not generic within-category identification*. Nat Neurosci, 2004. **7**(5): p. 555-62.
251. Collins, H.R., et al., *Process- and Domain-Specificity in Regions Engaged for Face Processing: An fMRI Study of Perceptual Differentiation*. J Cogn Neurosci, 2012. **24**(12): p. 2428-2444.
252. Nakamura, K., et al., *Functional delineation of the human occipito-temporal areas related to face and scene processing. A PET study*. Brain, 2000. **123** (Pt 9): p. 1903-12.
253. Vukovic, N. and Y. Shtyrov, *Cortical motor systems are involved in second-language comprehension: evidence from rapid mu-rhythm desynchronisation*. Neuroimage, 2014. **102 Pt 2**: p. 695-703.
254. Zion-Golumbic, E., M. Kutas, and S. Bentin, *Neural Dynamics Associated with Semantic and Episodic Memory for Faces: Evidence from Multiple Frequency Bands*. J Cogn Neurosci, 2010. **22**(2): p. 263-277.
255. Davis, C.J. and M. Perea, *BuscaPalabras: a program for deriving orthographic and phonological neighborhood statistics and other psycholinguistic indices in Spanish*. Behav Res Methods, 2005. **37**(4): p. 665-71.
256. Koelsch, S., et al., *Music, language and meaning: brain signatures of semantic processing*. Nature neuroscience, 2004. **7**(3): p. 302.
257. Allison, T., et al., *Electrophysiological studies of human face perception. I: Potentials generated in occipitotemporal cortex by face and non-face stimuli*. Cereb Cortex, 1999. **9**(5): p. 415-30.
258. Rosburg, T., et al., *The effect of face inversion on intracranial and scalp recordings of event-related potentials*. Psychophysiology, 2010. **47**(1): p. 147-57.
259. Hickok, G., *Eight problems for the mirror neuron theory of action understanding in monkeys and humans*. J Cogn Neurosci, 2009. **21**(7): p. 1229-43.

260. Ossandon, T., et al., *Transient suppression of broadband gamma power in the default-mode network is correlated with task complexity and subject performance*. J Neurosci, 2011. **31**(41): p. 14521-30.
261. Kleen, J.K., et al., *Oscillation Phase Locking and Late ERP Components of Intracranial Hippocampal Recordings Correlate to Patient Performance in a Working Memory Task*. Front Hum Neurosci, 2016. **10**: p. 287.
262. He, B.J. and J.M. Zempel, *Average is optimal: an inverted-U relationship between trial-to-trial brain activity and behavioral performance*. PLoS Comput Biol, 2013. **9**(11): p. e1003348.
263. Ghuman, A.S., et al., *Dynamic encoding of face information in the human fusiform gyrus*. Nat Commun, 2014. **5**: p. 5672.
264. Krakauer, J.W., et al., *Neuroscience Needs Behavior: Correcting a Reductionist Bias*. Neuron, 2017. **93**(3): p. 480-490.
265. Tsoi, L., et al., *Distinct neural patterns of social cognition for cooperation versus competition*. Neuroimage, 2016. **137**: p. 86-96.
266. Just, M.A., et al., *Machine learning of neural representations of suicide and emotion concepts identifies suicidal youth*. Nat Hum Behav, 2017. **1**: p. 911-919.
267. Just, M.A., et al., *Identifying autism from neural representations of social interactions: neurocognitive markers of autism*. PLoS One, 2014. **9**(12): p. e113879.
268. Rossum, G.v. and F.L. Drake, *The Python Language Reference Manual* 2011: Network Theory Ltd. 150.
269. Eaton, J.W., D. Bateman, and S. Hauberg, *Gnu octave* 1997: Network theory London.
270. Grova, C., et al., *Intracranial EEG potentials estimated from MEG sources: A new approach to correlate MEG and iEEG data in epilepsy*. Hum Brain Mapp, 2016. **37**(5): p. 1661-83.
271. Kriegeskorte, N., R. Goebel, and P. Bandettini, *Information-based functional brain mapping*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(10): p. 3863-8.
272. Haxby, J.V., A.C. Connolly, and J.S. Guntupalli, *Decoding neural representational spaces using multivariate pattern analysis*. Annu Rev Neurosci, 2014. **37**: p. 435-56.
273. Mukamel, R. and I. Fried, *Human intracranial recordings and cognitive neuroscience*. Annu Rev Psychol, 2012. **63**: p. 511-37.
274. Shum, J., et al., *A brain area for visual numerals*. J Neurosci, 2013. **33**(16): p. 6709-15.
275. Jerbi, K., et al., *Task-related gamma-band dynamics from an intracerebral perspective: review and implications for surface EEG and MEG*. Hum Brain Mapp, 2009. **30**(6): p. 1758-71.
276. Selimbeyoglu, A. and J. Parvizi, *Electrical stimulation of the human brain: perceptual and behavioral phenomena reported in the old and new literature*. Front Hum Neurosci, 2010. **4**: p. 46.
277. Desmurget, M., et al., *Movement intention after parietal cortex stimulation in humans*. Science, 2009. **324**(5928): p. 811-3.
278. Fried, I., et al., *Electric current stimulates laughter*. Nature, 1998. **391**(6668): p. 650.
279. Blanke, O., et al., *Stimulating illusory own-body perceptions*. Nature, 2002. **419**(6904): p. 269-70.
280. Morrell, M.J., *Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy*. Neurology, 2011. **77**(13): p. 1295-304.

281. Parra, M.A., et al., *Short-term memory binding deficits in Alzheimer's disease*. *Brain*, 2009. **132**(Pt 4): p. 1057-66.
282. Parra, M.A., et al., *Visual short-term memory binding deficits in familial Alzheimer's disease*. *Brain*, 2010. **133**(9): p. 2702-13.
283. Parra, M.A., et al., *Memory binding and white matter integrity in familial Alzheimer's disease*. *Brain*, 2015. **138**(Pt 5): p. 1355-69.
284. Jin, B., N.K. So, and S. Wang, *Advances of Intracranial Electroencephalography in Localizing the Epileptogenic Zone*. *Neurosci Bull*, 2016. **32**(5): p. 493-500.
285. van Mierlo, P., et al., *Ictal-onset localization through connectivity analysis of intracranial EEG signals in patients with refractory epilepsy*. *Epilepsia*, 2013. **54**(8): p. 1409-18.
286. Zijlmans, M., et al., *How to record high-frequency oscillations in epilepsy: A practical guideline*. *Epilepsia*, 2017. **58**(8): p. 1305-1315.
287. van Mierlo, P., et al., *Functional brain connectivity from EEG in epilepsy: seizure prediction and epileptogenic focus localization*. *Prog Neurobiol*, 2014. **121**: p. 19-35.
288. Minotti, L., et al., *Indications and limits of stereoelectroencephalography (SEEG)*. *Neurophysiol Clin*, 2018. **48**(1): p. 15-24.
289. Yun, C.H., et al., *Prognostic factors in neocortical epilepsy surgery: multivariate analysis*. *Epilepsia*, 2006. **47**(3): p. 574-9.
290. Decety, J., et al., *Socioemotional processing of morally-laden behavior and their consequences on others in forensic psychopaths*. *Hum Brain Mapp*, 2015. **36**(6): p. 2015-26.
291. Yoder, K.J. and J. Decety, *Spatiotemporal neural dynamics of moral judgment: a high-density ERP study*. *Neuropsychologia*, 2014. **60**: p. 39-45.
292. Yoder, K.J. and J. Decety, *The Good, the bad, and the just: justice sensitivity predicts neural response during moral evaluation of actions performed by others*. *J Neurosci*, 2014. **34**(12): p. 4161-6.
293. Harenski, C.L., et al., *Increased frontotemporal activation during pain observation in sexual sadism: preliminary findings*. *JAMA Psychiatry*, 2012. **69**(3): p. 283-92.
294. Cowell, J.M. and J. Decety, *The neuroscience of implicit moral evaluation and its relation to generosity in early childhood*. *Curr Biol*, 2015. **25**(1): p. 93-7.
295. Cowell, J. and J. Decety, *Precursors to morality in development: A complex interplay between neural, socio-environmental, and behavioral facets*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015. **In press**.
296. Escobar, M.J., et al., *Attachment patterns trigger differential neural signature of emotional processing in adolescents*. *PLoS One*, 2013. **8**(8): p. e70247.
297. Hamlin, J.K., *Failed attempts to help and harm: intention versus outcome in preverbal infants' social evaluations*. *Cognition*, 2013. **128**(3): p. 451-74.
298. Cushman, F., *Crime and punishment: distinguishing the roles of causal and intentional analyses in moral judgment*. *Cognition*, 2008. **108**(2): p. 353-80.
299. Young, L. and R. Saxe, *Innocent intentions: a correlation between forgiveness for accidental harm and neural activity*. *Neuropsychologia*, 2009. **47**(10): p. 2065-72.
300. Darley, J.M. and T.S. Pittman, *The psychology of compensatory and retributive justice*. *Pers Soc Psychol Rev*, 2003. **7**(4): p. 324-36.
301. Meletti, S., et al., *Fear and happiness in the eyes: an intra-cerebral event-related potential study from the human amygdala*. *Neuropsychologia*, 2012. **50**(1): p. 44-54.

302. Sato, W., et al., *Rapid amygdala gamma oscillations in response to eye gaze*. PLoS One, 2011. **6**(11): p. e28188.
303. Leonard, C.M., et al., *Neurons in the amygdala of the monkey with responses selective for faces*. Behav Brain Res, 1985. **15**(2): p. 159-76.
304. Nakamura, K., A. Mikami, and K. Kubota, *Activity of single neurons in the monkey amygdala during performance of a visual discrimination task*. J Neurophysiol, 1992. **67**(6): p. 1447-63.
305. Cornwell, B.R., et al., *Evoked amygdala responses to negative faces revealed by adaptive MEG beamformers*. Brain Res, 2008. **1244**: p. 103-12.
306. Redcay, E. and T.A. Carlson, *Rapid neural discrimination of communicative gestures*. Soc Cogn Affect Neurosci, 2015. **10**(4): p. 545-51.
307. Senkowski, D., et al., *Emotional facial expressions modulate pain-induced beta and gamma oscillations in sensorimotor cortex*. J Neurosci, 2011. **31**(41): p. 14542-50.
308. Ramkumar, P., et al., *Feature-specific information processing precedes concerted activation in human visual cortex*. J Neurosci, 2013. **33**(18): p. 7691-9.
309. Lachat, F., T. Farroni, and N. George, *Watch out! Magnetoencephalographic evidence for early modulation of attention orienting by fearful gaze cueing*. PLoS One, 2012. **7**(11): p. e50499.
310. Palva, S., et al., *Distinct gamma-band evoked responses to speech and non-speech sounds in humans*. J Neurosci, 2002. **22**(4): p. RC211.
311. Rehbein, M.A., et al., *Rapid plasticity in the prefrontal cortex during affective associative learning*. PLoS One, 2014. **9**(10): p. e110720.
312. Catenoix, H., et al., *Hippocampal-orbitofrontal connectivity in human: an electrical stimulation study*. Clin Neurophysiol, 2005. **116**(8): p. 1779-84.
313. Gregoriou, G.G., et al., *High-frequency, long-range coupling between prefrontal and visual cortex during attention*. Science, 2009. **324**(5931): p. 1207-10.
314. Bedo, N., U. Ribary, and L.M. Ward, *Fast dynamics of cortical functional and effective connectivity during word reading*. PLoS One, 2014. **9**(2): p. e88940.
315. Rodriguez, E., et al., *Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity*. Nature, 1999. **397**(6718): p. 430-3.
316. Canales-Johnson, A., et al., *Auditory Feedback Differentially Modulates Behavioral and Neural Markers of Objective and Subjective Performance When Tapping to Your Heartbeat*. Cereb Cortex, 2015. **21**.
317. Hu, L., Z.G. Zhang, and Y. Hu, *A time-varying source connectivity approach to reveal human somatosensory information processing*. Neuroimage, 2012. **62**(1): p. 217-28.
318. Couto, B., et al., *Insular networks for emotional processing and social cognition: comparison of two case reports with either cortical or subcortical involvement*. Cortex, 2013. **49**(5): p. 1420-34.
319. Ovadia-Caro, S., et al., *Reduction in inter-hemispheric connectivity in disorders of consciousness*. PLoS One, 2012. **7**(5): p. e37238.
320. Straube, T., et al., *No impairment of recognition and experience of disgust in a patient with a right-hemispheric lesion of the insula and basal ganglia*. Neuropsychologia, 2010. **48**(6): p. 1735-41.
321. Garcia, A.M., et al., *The cerebellum and embodied semantics: evidence from a case of genetic ataxia due to STUB1 mutations*. J Med Genet, 2016.
322. De Martino, B., C.F. Camerer, and R. Adolphs, *Amygdala damage eliminates monetary loss aversion*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**(8): p. 3788-92.

323. Maguire, E.A., R. Nannery, and H.J. Spiers, *Navigation around London by a taxi driver with bilateral hippocampal lesions*. *Brain*, 2006. **129**(Pt 11): p. 2894-907.
324. Novick, J.M., et al., *A case for conflict across multiple domains: memory and language impairments following damage to ventrolateral prefrontal cortex*. *Cogn Neuropsychol*, 2009. **26**(6): p. 527-67.
325. Piccione, F., et al., *P300-based brain computer interface: reliability and performance in healthy and paralysed participants*. *Clin Neurophysiol*, 2006. **117**(3): p. 531-7.
326. Sedeño, L., et al., *How do you feel when you can't feel your body? Interoception, functional connectivity and emotional processing in depersonalization-derealization disorder*. *PLoS One*, 2014. **9**(6): p. e98769.
327. Crawford, J.R. and P.H. Garthwaite, *Comparison of a single case to a control or normative sample in neuropsychology: development of a Bayesian approach*. *Cogn Neuropsychol*, 2007. **24**(4): p. 343-72.
328. Dubois, M., et al., *Fractionating the multi-character processing deficit in developmental dyslexia: Evidence from two case studies*. *Cortex*, 2010. **46**(6): p. 717-38.
329. Facoetti, A., et al., *Multisensory spatial attention deficits are predictive of phonological decoding skills in developmental dyslexia*. *J Cogn Neurosci*, 2010. **22**(5): p. 1011-25.
330. Sharon, T., M. Moscovitch, and A. Gilboa, *Rapid neocortical acquisition of long-term arbitrary associations independent of the hippocampus*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. **108**(3): p. 1146-51.
331. Chang, C.-C. and C.-J. Lin, *LIBSVM: a library for support vector machines*. *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology (TIST)*, 2011. **2**(3): p. 27.
332. King, J.R., et al., *Two distinct dynamic modes subtend the detection of unexpected sounds*. *PLoS One*, 2014. **9**(1): p. e85791.
333. Platt, J., *Probabilistic outputs for support vector machines and comparisons to regularized likelihood methods*. *Advances in large margin classifiers*, 1999. **10**(3): p. 61-74.
334. Quitadamo, L.R., et al., *Support vector machines to detect physiological patterns for EEG and EMG-based human-computer interaction: a review*. *J Neural Eng*, 2017. **14**(1): p. 011001.
335. Vapnik, V.N., *An overview of statistical learning theory*. *IEEE transactions on neural networks*, 1999. **10**(5): p. 988-999.
336. Dehaene, S. and J.R. King, *Decoding the Dynamics of Conscious Perception: The Temporal Generalization Method, in Micro-, Meso- and Macro-Dynamics of the Brain*, G. Buzsaki and Y. Christen, Editors. 2016: Cham (CH). p. 85-97.
337. Guntekin, B. and E. Basar, *Emotional face expressions are differentiated with brain oscillations*. *Int J Psychophysiol*, 2007. **64**(1): p. 91-100.
338. Rousselet, G.A., et al., *Single-trial EEG dynamics of object and face visual processing*. *Neuroimage*, 2007. **36**(3): p. 843-62.
339. Engell, A.D. and G. McCarthy, *The relationship of gamma oscillations and face-specific ERPs recorded subdurally from occipitotemporal cortex*. *Cereb Cortex*, 2011. **21**(5): p. 1213-21.
340. Engell, A.D. and G. McCarthy, *Face, eye, and body selective responses in fusiform gyrus and adjacent cortex: an intracranial EEG study*. *Front Hum Neurosci*, 2014. **8**: p. 642.

341. Aftanas, L.I., et al., *Time-dependent cortical asymmetries induced by emotional arousal: EEG analysis of event-related synchronization and desynchronization in individually defined frequency bands*. Int J Psychophysiol, 2002. **44**(1): p. 67-82.
342. Almeida, P.R., et al., *Perceived arousal of facial expressions of emotion modulates the N170, regardless of emotional category: Time domain and time-frequency dynamics*. Int J Psychophysiol, 2016. **99**: p. 48-56.
343. Balconi, M., E. Brambilla, and L. Falbo, *BIS/BAS, cortical oscillations and coherence in response to emotional cues*. Brain Res Bull, 2009. **80**(3): p. 151-7.
344. Balconi, M. and G. Mazza, *Brain oscillations and BIS/BAS (behavioral inhibition/activation system) effects on processing masked emotional cues. ERS/ERD and coherence measures of alpha band*. Int J Psychophysiol, 2009. **74**(2): p. 158-65.
345. Balconi, M. and U. Pozzoli, *Event-related oscillations (ERO) and event-related potentials (ERP) in emotional face recognition*. Int J Neurosci, 2008. **118**(10): p. 1412-24.
346. Onoda, K., et al., *Anticipation of affective images and event-related desynchronization (ERD) of alpha activity: an MEG study*. Brain Res, 2007. **1151**: p. 134-41.
347. Perdikis, D., et al., *Brain synchronization during perception of facial emotional expressions with natural and unnatural dynamics*. PLoS One, 2017. **12**(7): p. e0181225.
348. Balconi, M. and C. Cobelli, *Motivational mechanisms (BAS) and prefrontal cortical activation contribute to recognition memory for emotional words. rTMS effect on performance and EEG (alpha band) measures*. Brain Lang, 2014. **137**: p. 77-85.
349. Bartsch, F., et al., *Oscillatory brain activity in the alpha range is modulated by the content of word-prompted mental imagery*. Psychophysiology, 2015. **52**(6): p. 727-35.
350. Wang, L. and M. Bastiaansen, *Oscillatory brain dynamics associated with the automatic processing of emotion in words*. Brain Lang, 2014. **137**: p. 120-9.
351. Lachaux, J.P., et al., *The many faces of the gamma band response to complex visual stimuli*. Neuroimage, 2005. **25**(2): p. 491-501.
352. Garvert, M.M., et al., *Subcortical amygdala pathways enable rapid face processing*. Neuroimage, 2014. **102 Pt 2**: p. 309-16.
353. Matsumoto, R., et al., *Functional connectivity in the human language system: a cortico-cortical evoked potential study*. Brain, 2004. **127**(Pt 10): p. 2316-30.
354. Poldrack, R.A., et al., *Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex*. Neuroimage, 1999. **10**(1): p. 15-35.
355. Rand, D.G., J.D. Greene, and M.A. Nowak, *Spontaneous giving and calculated greed*. Nature, 2012. **489**(7416): p. 427-30.