

**CENTRO DE NEUROCIENCIAS DE CUBA
SUBDIRECCIÓN DE NEUROINFORMÁTICA
DEPARTAMENTO DE DINÁMICA CEREBRAL**

**MODELOS BAYESIANOS PARA EL ANÁLISIS
DE NEUROIMÁGENES FUNCIONALES**

Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Físicas.

Autor: Lic. NELSON JESÚS TRUJILLO BARRETO
Tutor: Inv. Tit., Dr. Pedro Antonio Valdés Sosa, Dr. C

**La Habana
2006**

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a todos los que de una forma u otra han puesto un grano de arena en la confección de este trabajo. Agradezco a mi tutor el Dr. Pedro A. Valdés Sosa por su guía científica a lo largo de todos estos años desde mi ingreso al centro de Neurociencias de Cuba (CNEURO) en 1995. Al Laboratorio de Imágenes Funcionales del Wellcome Department of Imaging Neuroscience de la University College of London y en especial a los profesores William D. Penny y Karl J. Friston por su colaboración y valiosos consejos. A todos mis compañeros de trabajo y amigos de los departamentos de Neuroimágenes, Neuroinformática, Neuroingeniería y Neuroimágenes Clínicas de CNEURO. A mis amigos del Instituto de Cibernética Matemática y Física. A Lídice Galán por su ayuda desinteresada para lograr llevar esta tesis a buen término. A la Dr. C Ana María Riverón por sus valiosos consejos. A mi familia tanto de La Rana como de La Habana por todos estos años de amor y apoyo. A mi esposa Karen por su apoyo, comprensión y aliento en momentos difíciles, por soportar largas charlas de mis “ecuacioncitas” y por su valiosísima ayuda en la confección de esta tesis.

A mis hijos

Arturo y Abel

SÍNTESIS

Las técnicas de neuroimágenes no invasivas constituyen herramientas muy poderosas para el estudio del cerebro humano en vivo. Las imágenes de resonancia magnética funcional (IRMf), que miden el cambio de oxigenación en sangre asociado a una activación neuronal, es una de las más populares por su alta resolución espacial (orden de milímetros). Sin embargo, debido a la lentitud de la actividad hemodinámica (orden de segundos) comparada con la escala temporal de los procesos mentales (milisegundos), técnicas topográficas más antiguas como la magneto/electroencefalografía (M/EEG) basadas en la medición de la actividad electromagnética cerebral, siguen siendo fundamentales para el análisis complementario de la dinámica de las funciones cerebrales. El presente trabajo aprovecha entonces las potencialidades de la Teoría Bayesiana y propone un marco teórico común para estas dos técnicas neuroimagenológicas, que sienta las bases para el análisis de datos combinados (M/EEG-IRMf) que permiten obtener una alta resolución espacio-temporal. En particular, (i) se introduce por vez primera el concepto de promediación y comparación Bayesiana de modelos en el campo de la tomografía electromagnética, (ii) se extienden los modelos generativos espaciales tradicionales de M/EEG con una componente temporal y (iii) los modelos temporales de IMRf con una componente espacial, y (iv) se proponen métodos Bayesianos variacionales para la inversión de estos modelos, permitiendo una deconvolución espacio-temporal eficiente de la actividad cerebral subyacente. En todos los casos, se usan tanto simulaciones como datos reales para estudiar las propiedades de los modelos propuestos.

ÍNDICE

<i>INTRODUCCIÓN GENERAL</i>	10
<i>CAPÍTULO 1</i>	
<i>MÉTODOS BAYESIANOS APROXIMADOS</i>	19
1.1 Introducción	19
1.2 Enfoque de la Evidencia	20
1.2.1 Inferencia condicional de los parámetros e hiperparámetros.....	22
1.2.2 Inferencia del modelo	23
1.2.3 Ventanas de Occam	25
1.3 Bayes Variacional o Aproximación de la Energía Libre Negativa	25
1.3.1 Energía Libre Negativa y divergencia de Kullback-Leibler	26
1.3.2 Aproximación de Campo Medio.....	27
1.3.3 Inferencia del modelo	28
1.4 Contrastes	30
1.5 Mapas de Probabilidad a Posteriori	31
<i>CAPÍTULO 2</i>	
<i>RECONSTRUCCIÓN DE FUENTES DEL M/EEG CON RESTRICCIONES</i> <i>ESPACIALES ANATÓMICAS</i>	33
2.1 Introducción	33

2.2 Problema directo y Ecuación de Observación	34
2.3 Modelo Generativo Probabilístico.....	36
2.3.1 Verosimilitud	37
2.3.2 Distribución a priori espacial para la Densidad de Corriente Primaria	37
2.3.3 Distribuciones a priori no informativas para las precisiones	40
2.4 Problema Inverso: Enfoque de la evidencia	40
2.4.1 Cálculo de la DCP para una restricción anatómica dada	40
2.4.2 Cálculo de las precisiones bajo una restricción anatómica dada	41
2.4.3 Promediación Bayesiana para múltiples restricciones anatómicas	42
2.5 Aplicación	43
2.6 Análisis de datos simulados.....	44
2.6.1 Descripción de las simulaciones	44
2.6.2 Error de localización y resolución espacial	47
2.6.3 Dos ejemplos ilustrativos.....	49
2.7 Análisis de datos experimentales	52
2.7.1 Respuesta de estado-estable visual	52
2.7.2 Respuesta de estado-estable somato-sensorial.....	53
2.7.3 Respuesta de estado-estable auditiva.....	54
2.8. Discusión	56

CAPÍTULO 3

RECONSTRUCCIÓN DE FUENTES DEL M/EEG CON RESTRICCIONES

<i>ESPACIO-TEMPORALES</i>	59
--	-----------

3.1 Introducción	59
3.2 Problema Directo y Ecuación de Observación.....	60
3.2.3 Modelos temporales para la Densidad de Corriente Primaria	61
3.2.3 Dimensionalidad	62
3.3 Modelo Generativo Probabilístico.....	62
3.3.1 Verosimilitud	63
3.3.2 Distribución a priori temporal para la Densidad de Corriente Primaria	64
3.3.3 Distribución a priori espacial para los coeficientes de regresión.....	64
3.3.4 Distribuciones a priori conjugadas para las precisiones	65
3.4 Problema inverso: Enfoque Bayesiano Variacional	66
3.4.1 Aproximación de Campo Medio.....	67
3.4.2 Actualizaciones para la Densidad de Corriente Primaria	67
3.4.3 Actualizaciones de los coeficientes de regresión.....	69
3.4.4 Precisión del modelo temporal para la Densidad de Corriente Primaria	70
3.4.5 Precisión del ruido experimental	70
3.4.6 Precisión de la distribución a priori para los coeficientes de regresión.....	71
3.4.7 Ajuste del modelo usando la Energía Libre Negativa	71
3.5 Resultados.....	72
3.5.1 Simulación de Potenciales Relacionados a Eventos	72
3.5.2 Efecto del modelo temporal para la Densidad de Corriente Primaria	76
3.5.3 Potencial Relacionado a Evento de procesamiento de caras	77
3.6. Discusión	81

CAPÍTULO 4

ANÁLISIS DE IRMf CON RESTRICCIONES ESPACIO-TEMPORALES	85
4.1 Introducción	85
4.2 Ecuación de observación	86
4.3 Modelo generativo Probabilístico.....	87
4.3.1 Función de verosimilitud para los datos	88
4.3.2 Distribución a priori espacial para los coeficientes de regresión.....	88
4.3.3 Distribución a priori espacial para los coeficientes Auto-Regresivos	89
4.3.4 Distribuciones a priori conjugadas para las precisiones	89
4.3.5 Matrices de precisión espacial. Casos particulares.....	91
4.4 Enfoque Bayesiano Variacional. Aproximación de Campo Medio.....	92
4.4.1 Actualizaciones para los coeficientes de regresión.....	93
4.4.2 Actualizaciones para los coeficientes Auto-Regresivos	95
4.4.3 Actualizaciones para las precisiones.....	95
4.4.4 Cálculo de la Energía Libre Negativa o evidencia del modelo.....	96
4.5 Resultados.....	97
4.5.1 Simulación de Gaussianas espaciales.....	97
4.5.2 Análisis de datos auditivos	99
4.5.3 Análisis de datos de procesamiento de caras	101
4.6 Discusión	104
CONCLUSIONES.....	105
RECOMENDACIONES.....	106

<i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	108
<i>ANEXO A</i>	120
<i>ANEXO B</i>	127
<i>ANEXO C</i>	130
<i>ANEXO D</i>	147
<i>ANEXO E</i>	150
<i>ANEXO F</i>	151
<i>ANEXO G</i>	154

INTRODUCCIÓN GENERAL

En la actualidad, el investigador de neuroimágenes, tiene a su disposición una gran variedad de técnicas imagenológicas para el estudio de las funciones del cerebro humano (Frackowiak y *col.*, 2003). Entre estas, el Electroencefalograma (EEG) registra el voltaje de electrodos ubicados en el cuero cabelludo, el Magnetoencefalograma (MEG) registra el campo magnético de sensores ubicados justo por encima de la cabeza y las Imágenes de Resonancia Magnética funcional (IRMf) registra los cambios en la magnetización debido a variaciones en la oxigenación de la sangre.

Sin embargo, dado que el objetivo de las neuroimágenes es obtener información sobre las redes neurales que sustentan el funcionamiento del cerebro, uno debe primero transformar las mediciones obtenidas de los aparatos de imágenes en estimados de actividad intra-cerebral, ya que hasta ahora, la resolución espacial de unas técnicas (EEG y MEG) y la resolución temporal de otras (IRMf), es aún insuficiente. Una tendencia actual para solucionar este problema, consiste en desarrollar tecnologías que permitan el registro simultáneo de actividades electromagnéticas y hemodinámicas. Sin embargo, el análisis de este tipo de datos continúa siendo un reto para la comunidad neuroimagenológica debido a la falta de modelos generativos adecuados para este tipo de situaciones, lo cual tiene su origen en la ausencia en este campo de una teoría que proporcione un marco común para la modelación de datos de naturalezas tan diferentes. Es decir, no basta con mejorar las técnicas y métodos experimentales existentes, sino que se hace necesario un desarrollo complementario de la teoría y la modelación, que posibilite captar cambios en la actividad cerebral a escalas de espacio y tiempo comparables con la de los procesos mentales. Los metodólogos de las neuroimágenes se enfrentan por tanto con un *Problema Inverso* (PI), “*Cómo se pueden hacer inferencias*

sobre los procesos neurales intra-cerebrales a partir de mediciones extra-cerebrales o vasculares?”

En el PI del M/EEG –o reconstrucción de fuentes de corriente-, nos interesa calcular la Densidad de Corriente Primaria (DCP) dentro del cerebro que genera el M/EEG medido fuera del mismo. Este problema se encuentra típicamente mal planteado debido a la no unicidad de la solución, lo cual se debe fundamentalmente a la existencia de fuentes silentes las cuales no pueden ser medidas sobre la superficie del cuero cabelludo. Complicaciones adicionales, que surgen cuando tratamos con datos experimentales, están relacionadas con (i) el número limitado de sensores disponibles, que hacen del PI un problema altamente indeterminado; así como (ii) la alta inestabilidad numérica de la solución producto de su alta sensibilidad a pequeñas variaciones en el dato, las cuales están asociadas al ruido experimental.

En Cabo y *col.* (2001), los autores discuten el problema de la unicidad del PI del EEG cuando la DCP tiene una distribución superficial (la corteza cerebral por ejemplo), y concluyen que para ese caso, la solución del PI es única. Sin embargo, en ese trabajo los autores parten de la suposición de que el EEG se mide sobre una superficie cerrada, lo cual es imposible en la práctica ya que el voltaje en el área del cuello no puede ser determinado. En el caso general el PI del M/EEG continua siendo mal planteado y la solución tradicional ha sido la regularización (Tikhonov y Arsenin, 1977) espacial del problema en cada instante de tiempo (PI instantáneo). Esto se realiza mediante la introducción de restricciones espaciales matemáticas y/o anatómicas, que asumen la pertenencia de la solución a un espacio funcional determinado (de suavidad por ejemplo) y/o a una región específica del cerebro (sustancia gris), respectivamente. La modelación en este sentido ha evolucionado de métodos simples bidimensionales (Hämäläinen e

Ilmoniemi, 1984; Gorodnitzky y *col.*, 1992), a enfoques tridimensionales más sofisticados (Hämäläinen e Ilmoniemi, 1994; Ioannides y *col.*, 1989; Wang y *col.*, 1992; Dale y Sereno, 1993; Pascual-Marqui y *col.*, 1994; Fuchs y *col.*, 1995; Gorodnitzky y *col.*, 1995; Srebro, 1996; Valdés-Sosa y *col.*, 2000), donde cada método asume restricciones diferentes sobre las propiedades espaciales de la DCP. Sin embargo, el uso de restricciones diferentes para un mismo dato da lugar a soluciones del PI esencialmente diferentes entre sí, lo cual origina una incertidumbre asociada con la elección de una restricción matemática o anatómica específica para explicar los datos.

Por otro lado, el uso de restricciones temporales se ha visto limitado a solo unos pocos ejemplos, donde un regularizador espacial se combina con uno temporal de manera totalmente arbitraria (Baillet y Garnero, 1997). Este tipo de procedimiento conduce a calcular la DCP en todos los instantes de tiempo, por lo que el número de incógnitas es el mismo que en el caso del PI instantáneo. Es decir, este tipo de enfoque, aunque sirve para estabilizar la solución del PI con respecto a ruidos en los datos, no aporta mucho desde el punto de vista de la indeterminación del problema.

En el caso del PI de las IRMf, a partir de mediciones de los cambios en la oxigenación de la sangre, se usan varios modelos estadísticos, como el Modelo Lineal General (MLG) (Friston y *col.*, 1995), para hacer inferencias sobre cambios en la actividad neuronal, relacionados con tareas específicas (Frackowiak y *col.*, 2004). Estas activaciones, son dispersadas en tiempo y espacio de acuerdo a una Función de Respuesta Hemodinámica (FRH). En el marco del MLG, las características temporales de esta dispersión se modelan mediante convolución del estímulo, con un conjunto de funciones base hemodinámicas (Friston y *col.*, 1998), así como usando un proceso Auto-Regresivo (AR) para modelar las auto-correlaciones temporales en el ruido

experimental (MLG-AR). Las características espaciales por el contrario, se tienen en cuenta de manera indirecta mediante el suavizamiento “*ad-hoc*” del dato en un paso de pre-procesamiento, usando filtros Gaussianos con un ancho de 4 a 8mm (Frackowiak y col., 2004). Las razones para esta elección provienen del teorema del filtro compensado, (Rosenfeld y Kak, 1982), que establece que cambiando la estructura de frecuencias del dato hacia la de la señal de interés, es posible incrementar la Relación-Señal-Ruido (RSR) de esta. Sin embargo, este “suavizamiento” de los datos introduce una correlación espacial arbitraria que es necesario tener en cuenta para hacer inferencias sobre los efectos de interés.

Como vemos, el estado actual de la modelación tanto del M/EEG como de IRMf, carece de una formulación que tenga en cuenta de manera apropiada las características espacio-temporales de estas mediciones. Los procedimientos “*ad-hoc*” descritos, además de ser insuficientes, hacen imposible el análisis de datos conjuntos que posibilitarían la obtención de imágenes de la actividad cerebral de una alta resolución tanto espacial como temporal.

Aunque no se expresa frecuentemente en estos términos, el presente trabajo sostiene que tanto el PI del M/EEG, como el PI de IRMf se formulan mucho mejor como problemas de deconvolución espacio-temporal basados en el modelo. Por lo tanto, para M/EEG la deconvolución que se realiza es principalmente espacial, y para IRMf es principalmente temporal. Es decir, el conocimiento de los procesos físicos que subyacen en estos tipos de mediciones, puede ser usado de manera muy efectiva para formular un *modelo directo* o *generativo* (convolución), el cual se *invierte* posteriormente durante la deconvolución. En M/EEG, los modelos directos usan las ecuaciones de Maxwell que determinan la propagación de los campos electromagnéticos en el espacio intra y extra

cerebral (Baillet y *col.*, 2001), mientras que en IRMf, los modelos directos comprenden procesos temporales hemodinámicos (Buxton y *col.*, 1998) y vasculares (Friston y *col.*, 2000) que relacionan la actividad neuronal con cambios en el volumen y oxigenación de la sangre. Para implementar entonces una verdadera deconvolución espacio-temporal, los modelos generativos temporales de IRMf, deben ser extendidos con un componente espacial y los modelos generativos espaciales del M/EEG, con un componente temporal. Esto se consigue mediante la introducción de información adicional, ya sea *espacial* o *temporal* sobre las magnitudes de interés en cada caso.

Planteamiento del problema

En resumen, nos enfrentamos al *problema* de hacer inferencias sobre la actividad intracerebral a partir de mediciones de la actividad electromagnética y hemodinámica asociada a la misma, donde los modelos directos o generativos existentes son insuficientes para describir las características espaciales y temporales de dichas mediciones. Al mismo tiempo, dado el desconocimiento actual acerca de muchos aspectos de la naturaleza de la actividad cerebral, nos enfrentamos al problema adicional de tener en cuenta la incertidumbre a la hora de elegir entre toda la gama de suposiciones o restricciones de que disponemos para hacer la inferencia.

Hipótesis

Nuestra hipótesis de trabajo consiste en que la Teoría de Inferencia Bayesiana ofrece una vía eficiente de solución al PI del M/EEG y el PI de IRMf una vez que los modelos generativos espacio-temporales hayan sido convenientemente formulados teniendo en cuenta la incertidumbre en la elección de las suposiciones del modelo dado.

Nos basamos para esta hipótesis en que la Teoría de Inferencia Bayesiana brinda una solución natural al problema de inferencia planteado, ya que permite introducir la

información espacial y/o temporal deseada mediante la especificación de distribuciones de probabilidad *a priori* sobre los parámetros de interés en el modelo generativo. Estas distribuciones a priori son modificadas por la observación del dato a través de la verosimilitud, dando una probabilidad *a posteriori*, basada en la cual la inferencia sobre los parámetros puede entonces proceder. De esta forma quedan definidos *Modelos Generativos Probabilísticos* (MGPs) espacio-temporales que son invertidos eficientemente usando métodos de inferencia aproximados. En el esquema Bayesiano de inferencia descrito la incertidumbre acerca del MGP usado se tiene en cuenta mediante la inclusión del mismo como una variable aleatoria explícita en la jerarquía Bayesiana y la especificación de la probabilidad a priori correspondiente.

Objetivos generales

El objetivo general de la tesis es la extensión de los MGPs implícitos en los métodos actuales de análisis de M/EEG y IRMf, para incorporar respectivamente información temporal y espacial. Adicionalmente, perseguimos la inversión de estos modelos mediante algoritmos de inferencia eficientes que a la vez permitan tener en cuenta la incertidumbre en la selección del MGP específico usado.

Objetivos específicos

Para lograr lo antes expuesto, el trabajo propone una serie de objetivos específicos que se detallan a continuación:

- i. Solución del PI del MEEG bajo restricciones espaciales anatómicas múltiples de manera que la incertidumbre asociada con la elección de la restricción anatómica sea tenida en cuenta.

- ii. Extensión del MGP implícito en los métodos usuales de reconstrucción de fuentes del M/EEG, con un componente adicional que incorpore información a priori sobre las características temporales de la DCP.
- iii. Extensión del MGP implícito en los métodos usuales de análisis de IRMf, mediante la inclusión de un componente adicional que incorpore información a priori sobre las características espaciales de la respuesta hemodinámica.
- iv. Inversión eficiente de los MGPs formulados, usando métodos Bayesianos aproximados, de manera que se garantice la aplicación de los métodos propuestos tanto en la práctica clínica como en la investigación científica.

Los resultados que aquí se presentan son el producto de varios años de trabajo y han sido publicados en varias revistas y eventos internacionales. A continuación se relacionan las publicaciones base para cada capítulo. El Capítulo 1 revisa resultados teóricos ya establecidos en la literatura Bayesiana, haciendo énfasis en los modelos y métodos utilizados en el resto de la tesis. El Capítulo 2 se basa en Trujillo-Barreto y *col.* (2004), y describe la aplicación del esquema de la evidencia y la Promediación Bayesiana a un modelo para la reconstrucción de fuentes del M/EEG con restricciones espaciales anatómicas. En el Capítulo 3 se exponen los resultados de Trujillo-Barreto y *col.* (2006) y Penny y *col.* (2006), donde se formula un MGP para el M/EEG con distribuciones a priori espacio-temporales, y se usan métodos Bayesianos Variacionales para la inversión eficiente del MGP propuesto. Estos mismos métodos se usan en Penny y *col.* (2005a) y Penny y *col.* (2005b) para invertir un MGP para el análisis de IRMf con distribuciones a priori espacio-temporales, lo cual se expone en el Capítulo 4. Adicionalmente, para una mejor lectura de la tesis los Anexos F y G contienen la notación empleada, así como una tabla con todas las abreviaturas que se utilizan.

Muchos de los modelos y métodos que se presentan han sido patentados dentro (Valdés-Sosa y *col.*, 1998) y fuera (Valdés-Sosa y *col.*, 2006) del país, mientras que otros forman parte del paquete de programas SPM (siglas en inglés de Mapeo Paramétrico Estadístico), del Laboratorio de Imágenes Funcionales de la UCL (*University College of London*). Este paquete constituye un punto de referencia a nivel mundial en el análisis de Neuroimágenes funcionales. En este caso, algunos de los métodos que presentamos fueron desarrollados como parte de un proyecto de colaboración científica con el laboratorio mencionado.

CAPÍTULO 1

MÉTODOS BAYESIANOS APROXIMADOS

CAPÍTULO 1

MÉTODOS BAYESIANOS APROXIMADOS

1.1 Introducción

Dada la alta dimensionalidad y la complejidad de los problemas que tratamos, el uso de métodos Bayesianos *exactos* o *analíticos* se hace imposible, por lo que en esta tesis empleamos métodos *aproximados*. Un grupo de métodos aproximados muy usado son los métodos de Monte Carlo por Cadenas de Markov (MCMC), pertenecientes a la familia de métodos aproximados *estocásticos*. Estos métodos permiten implementar la Inferencia Bayesiana para modelos probabilísticos arbitrarios. Sin embargo MCMC comúnmente conduce a algoritmos muy costosos, haciendo impracticable su aplicación en las Neuroimágenes. Esto ha motivado el desarrollo de métodos Bayesianos aproximados *deterministas* cada vez más sofisticados y de fácil implementación. En este Capítulo describiremos dos de estos métodos, los cuales serán usados en las aplicaciones que se muestran en la tesis: (i) el *Enfoque de la Evidencia* (MacKay, 2003) y (ii) *Bayes Variacional* (BV) o *Aproximación de la Energía Libre Negativa* (Peterson y Anderson, 1987; Hinton y Van Camp, 1993), que adquiere su nombre del método de la *Energía Libre Variacional de Feynman y Bogoliubov* desarrollado en la Física Estadística. Finalmente, describimos el procedimiento usado para caracterizar efectos de interés usando Mapas de Probabilidad a Posteriori (MPP).

1.2 Enfoque de la Evidencia

El MGP mostrado en la Figura 1.1 subyace en un gran número de aplicaciones de Neuroimágenes, como las que tratamos en este trabajo.

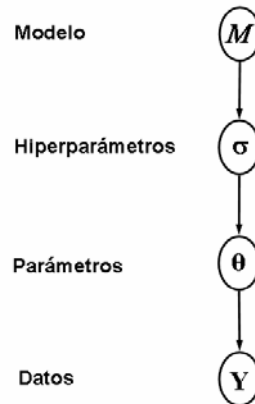


Figura 1.1 Modelo generativo jerárquico en los que miembros de una clase de modelos (M) se consideran como parte de la jerarquía.

Es decir, una vez que un modelo es escogido de la distribución $p(M)$, sus parámetros e hiperparámetros son generados de las a priori $p(\theta|\sigma, M)$ y $p(\sigma|M)$ respectivamente y finalmente el dato es generado a partir de la verosimilitud $p(Y|\theta, \sigma, M)$. Aquí definimos *modelo* en el sentido Bayesiano, lo cual incluye tanto la dependencia funcional entre el dato y los parámetros de interés (esto solo define la forma de la verosimilitud), como las suposiciones adoptadas sobre los parámetros e hiperparámetros (que están dadas por las distribuciones a priori respectivas). De manera que podemos escoger un modelo M_k de la clase de modelos M , adoptando una forma específica para la verosimilitud y las distribuciones a priori. Adicionalmente entendemos por hiperparámetros, el conjunto de cantidades que controlan la variabilidad de los

parámetros. Por ejemplo, en el caso de distribuciones a priori Gaussianas para los parámetros, los hiperparámetros serían la media y la varianza de dichas distribuciones.

En el caso del MGP de la Figura 1.1 la distribución conjunta de se escribe como,

$$p(\mathbf{Y}, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\sigma}, M) = p(\mathbf{Y}|\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\sigma}, M) p(\boldsymbol{\theta}|\boldsymbol{\sigma}, M) p(\boldsymbol{\sigma}|M) p(M) \quad (1.1)$$

A partir de aquí, el marco de la evidencia divide nuestra inferencia en *niveles distintos de inferencia*, mediante aplicación de la regla de Bayes:

Nivel 1: Inferir los parámetros $\boldsymbol{\theta}$ dado un modelo M y dados valores de los hiperparámetros $\boldsymbol{\sigma}$, mediante la maximización de la distribución a posteriori

$$p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{Y}, \boldsymbol{\sigma}, M) = \frac{p(\mathbf{Y}|\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\sigma}, M) p(\boldsymbol{\theta}|\boldsymbol{\sigma}, M)}{p(\mathbf{Y}|\boldsymbol{\sigma}, M)} \quad (1.2)$$

Nivel 2: Inferir los valores de los hiperparámetros $\boldsymbol{\sigma}$ dado el modelo M , mediante la maximización de la distribución a posteriori

$$p(\boldsymbol{\sigma}|\mathbf{Y}, M) = \frac{p(\mathbf{Y}|\boldsymbol{\sigma}, M) p(\boldsymbol{\sigma}|M)}{p(\mathbf{Y}|M)} \quad (1.3)$$

Nivel 3: Inferencia sobre los modelos mediante la consideración de la distribución a posteriori

$$p(M|\mathbf{Y}) = \frac{p(\mathbf{Y}|M) p(M)}{p(\mathbf{Y})} \quad (1.4)$$

Nótese que la verosimilitud en los niveles 2 y 3, es la constante de normalización de los niveles 1 y 2 respectivamente, y se denomina *evidencia* para esos niveles. No hay mucha diferencia en el resultado de los dos primeros niveles cuando comparamos la teoría Bayesiana con los métodos estadísticos frecuentistas. Sin embargo, es en el tercer nivel

donde el formalismo Bayesiano es único en su clase, dado que no existe un método frecuentista general para la solución del problema de la incertidumbre del modelo.

1.2.1 Inferencia condicional de los parámetros e hiperparámetros

Para el caso de modelos no lineales y distribuciones no Gaussianas, el enfoque de la evidencia obtiene inferencias aproximadas sobre los parámetros e hiperparámetros condicionales al modelo M , usando el siguiente procedimiento:

- i. La inferencia en el primer nivel se lleva a cabo usando la aproximación de Laplace para la a posteriori (O’Ruaniadh y Fitzgerald, 1996). Es decir, la a posteriori se aproxima por una Gaussiana centrada en el máximo de la distribución y matriz de covarianzas definida por

$$\Sigma^{-1}(i, j) = -\frac{\partial}{\partial \theta_i \partial \theta_j} \log p(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{Y}, \boldsymbol{\sigma}, M) \quad (1.5)$$

La evidencia $p(\mathbf{Y} | \boldsymbol{\sigma}, M)$ se calcula entonces evaluando el determinante apropiado. Para los modelos lineales bajo suposición de Gaussianidad, esta aproximación es exacta.

- ii. En el nivel 2 usamos una distribución a priori $p(\boldsymbol{\sigma} | M)$ no informativa y se maximiza la verosimilitud $p(\mathbf{Y} | \boldsymbol{\sigma}, M)$ (evidencia del nivel 1), para obtener los valores más probables $\hat{\boldsymbol{\sigma}}$ de los hiperparámetros.
- iii. El estimador $\hat{\boldsymbol{\sigma}}$ se sustituye en el nivel 1. Esto define una distribución de probabilidad $p(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{Y}, \hat{\boldsymbol{\sigma}}, M)$ que se toma como una *buena aproximación* para la distribución a posteriori $p(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{Y}, M)$.

Este procedimiento define entonces un algoritmo iterativo que dado valores iniciales para $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ y $\hat{\boldsymbol{\sigma}}$, converge a valores óptimos de estas cantidades para el modelo dado.

1.2.2 Inferencia del modelo

Este nivel también se conoce como Comparación Bayesiana de Modelos y existen dos formas de llevarla a cabo. Por un lado, la *Selección de Modelos* busca el modelo M_k que maximiza la distribución de probabilidad a posteriori (1.4) (Smith, 1991). Esta aproximación es viable en muchas situaciones, pero en el caso general no es válida ya que no tiene en cuenta la incertidumbre asociada con la selección de un modelo único para describir los datos, lo que puede conllevar a inferencias sesgadas y decisiones demasiado riesgosas.

Por otro lado, la *Promediación Bayesiana de Modelos* (PBM) brinda un método general para la consideración de la incertidumbre del modelo en la inferencia de los parámetros de interés (Hoeting y col., 1999). En este enfoque la inferencia de los parámetros se basa en la distribución a posteriori

$$p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{Y}) = \sum_{M_k} p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{Y}, M_k) p(M_k|\mathbf{Y}), \quad k = 0, \dots, K \quad (1.6)$$

que se obtiene mediante marginalización discreta sobre los modelos. El primer término del miembro derecho en (1.6) es el resultado de los niveles de inferencia 1 y 2, sin embargo, el segundo término que corresponde a las distribuciones a posteriori de los modelos, no es conocido. Para calcularlas, en el presente trabajo adoptamos el punto de vista de Kass y Raftery (1994), mediante el uso de los llamados Factores de Bayes (FB). Es decir, dados $K + 1$ modelos M_0, \dots, M_K , la distribución a posteriori del k -ésimo modelo se calcula como (ver Anexo A)

$$p(M_k | \mathbf{Y}) = \frac{\alpha_k B_{k0}}{\sum_{l=0}^K \alpha_l B_{l0}}, \quad (1.7)$$

Donde $\alpha_k = p(M_k)/p(M_0)$ para todo k , y la cantidad

$$B_{k0} = \frac{p(\mathbf{Y}|M_k)}{p(\mathbf{Y}|M_0)} \quad (1.8)$$

es el FB para los modelos M_k y M_0 . En particular podemos escoger distribuciones a priori no informativas para los modelos ($p(M) = Const$), de donde $\alpha_k = 1$ para todo k . Esto indica que no tenemos preferencia a priori por ninguno de los modelos bajo consideración. Basados en la definición (1.8), el FB puede interpretarse como la evidencia que el dato ofrece a favor de un modelo en comparación con otro. Para especificar completamente el FB, necesitamos entonces calcular las evidencias para los modelos considerados. Para ello, calculamos la constante de normalización en (1.3)

$$p(\mathbf{Y}|M) = \int p(\mathbf{Y}|\boldsymbol{\sigma}, M) p(\boldsymbol{\sigma}|M) d\boldsymbol{\sigma} \quad (1.9)$$

En general esta integral es muy difícil de calcular analíticamente, sin embargo en muchos casos, bajo determinadas condiciones, es posible usar expresiones aproximadas para la misma. Basados en la distribución a posteriori (1.6), obtenemos estimadores para la media y la varianza de los parámetros, independientemente de los modelos asumidos

$$E[\boldsymbol{\theta}|\mathbf{Y}] = \sum_{M_k} E[\boldsymbol{\theta}|\mathbf{Y}, M_k] \cdot p(M_k|\mathbf{Y}) \quad (1.10)$$

$$Var[\mathbf{j}|\mathbf{v}] = \sum_{M_k} \left(Var[\boldsymbol{\theta}|\mathbf{Y}, M_k] + E[\boldsymbol{\theta}|\mathbf{Y}, M_k]^2 \right) \cdot p(M_k|\mathbf{Y}) - E[\boldsymbol{\theta}|\mathbf{Y}]^2 \quad (1.11)$$

donde la media y la covarianza condicionales a cada modelo se obtienen a partir de la distribución a posteriori $p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{Y}, M)$ en los dos niveles de inferencia 1 y 2. Como

podemos ver, la solución PBM en (1.10) es un promedio de los estimados condicionales a cada modelo considerado, pesados por la probabilidad a posteriori de los mismos. Esta solución favorece entonces a los modelos que reciben mayor soporte de los datos y penaliza a aquellos con valores bajos de probabilidad a posteriori. Raftery y Madigan (1997) demuestran que los estimadores PBM poseen un mayor poder de predicción que cuando se usa un modelo en particular para la inferencia.

1.2.3 Ventanas de Occam

Existen varias dificultades para el uso práctico de la ecuación (1.10) cuando el número de modelos a considerar es muy grande, ya que esto conduce al cálculo de valores esperados que son muy costosos computacionalmente. Esto se agrava para problemas de alta dimensionalidad como en las Neuroimágenes, donde el número de variables excede las decenas de miles. La solución más común consiste en construir estrategias de búsqueda para encontrar un conjunto de modelos reducido que vale la pena tener en cuenta en la promediación (Draper, 1995). Una de estas estrategias propone generar una cadena de Markov para explorar el espacio de modelos y después aproximar (1.10) por su versión muestral (Madigan y York, 1992). Sin embargo, este tipo de método, a pesar de mostrar el mayor poder de predicción, consume mucho tiempo de cálculo. En las aplicaciones que describiremos en esta tesis, usaremos un procedimiento determinista mucho menos costoso, conocido como Ventanas de Occam (VO) (Madigan y Raftery, 1994), el cual se describe en el Anexo A.

1.3 Bayes Variacional o Aproximación de la Energía Libre Negativa

El enfoque BV o Aproximación de la Energía Libre Negativa, es un desarrollo relativamente reciente de la comunidad de aprendizaje de máquinas. En las derivaciones

que siguen consideraremos que $\boldsymbol{\theta}$ contiene tanto a los parámetros como a los hiperparámetros y nos referiremos a todos en conjunto como parámetros. Además asumiremos por ahora que solo nos interesa hacer inferencias sobre $\boldsymbol{\theta}$. Como vimos antes, en este caso la distribución de interés es la a posteriori $p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{Y}, M)$ y la tarea consiste entonces en estimar tanto los parámetros, como las incertidumbres asociadas con su estimación. En muchos casos esta distribución puede ser muy complicada incluso para MGPs relativamente simples, haciendo impracticable la estimación según el Enfoque de la Evidencia. Esto se puede conseguir de forma muy eficiente con el enfoque BV que describiremos a continuación. Para simplificar la notación, omitiremos por ahora la dependencia con el modelo M .

1.3.1 Energía Libre Negativa y divergencia de Kullback-Leibler

Dado el MGP que tratamos, el logaritmo de la *evidencia* o *verosimilitud marginal* puede ser escrito como

$$\begin{aligned} \log p(\mathbf{Y}) &= \int q(\boldsymbol{\theta}) \log p(\mathbf{Y}) d\boldsymbol{\theta} = \int q(\boldsymbol{\theta}) \log \left[\frac{p(\mathbf{Y}, \boldsymbol{\theta}) q(\boldsymbol{\theta})}{q(\boldsymbol{\theta}) p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{Y})} \right] d\boldsymbol{\theta} \\ &= F + KL[q(\boldsymbol{\theta}) \| p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{Y})] \end{aligned} \quad (1.12)$$

Por el momento $q(\boldsymbol{\theta})$ se considera como una densidad arbitraria. Aquí

$$F = \int q(\boldsymbol{\theta}) \log \frac{p(\mathbf{Y}, \boldsymbol{\theta})}{q(\boldsymbol{\theta})} d\boldsymbol{\theta} \quad (1.13)$$

se conoce en Física como *Energía Libre Negativa* (ELN) y el segundo término

$$KL[q(\boldsymbol{\theta}) \| p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{Y})] = \int q(\boldsymbol{\theta}) \log \frac{q(\boldsymbol{\theta})}{p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{Y})} d\boldsymbol{\theta} \quad (1.14)$$

es la *divergencia de Kullback-Leibler (divergencia KL)* o *Entropía Relativa* (Cover y Thomas, 1991), entre la densidad $q(\boldsymbol{\theta})$ y la distribución a posteriori $p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{Y})$.

La ecuación (1.12) es la ecuación fundamental del enfoque BV. Nótese que debido a que la divergencia KL cumple la desigualdad de Gibbs (ver Anexo A), F ofrece una cota inferior para la evidencia del modelo. Es decir, la divergencia KL es cero solamente cuando las dos densidades son iguales, por lo que F será igual a la evidencia del modelo cuando $q(\boldsymbol{\theta})$ sea igual a la distribución a posteriori. Por esta razón $q(\boldsymbol{\theta})$ puede ser interpretada como una *distribución a posteriori aproximada*. El enfoque BV entonces permite hacer suposiciones convenientes sobre $q(\boldsymbol{\theta})$ de manera que al maximizar F la distribución a posteriori aproximada se acerca lo más posible a la exacta.

1.3.2 Aproximación de Campo Medio

Para obtener un algoritmo de estimación eficiente debemos también asegurarnos que las integrales en F sean manejables. Un procedimiento genérico para obtener este objetivo es asumir que la densidad aproximada se factoriza sobre grupos de parámetros, lo cual se conoce en Física como *Aproximación de Campo Medio*. Es decir:

$$q(\boldsymbol{\theta}) = \prod_i q(\boldsymbol{\theta}_i) \quad (1.15)$$

donde $\boldsymbol{\theta}_i$ denota el i -ésimo grupo de parámetros. Puede demostrarse mediante el cálculo variacional (Lappalainen y Miskin, 2000), que la familia de funciones que maximiza F en este caso y bajo la condición de normalización es (ver demostración en el Anexo A)

$$q(\boldsymbol{\theta}_i) = \frac{\exp[I(\boldsymbol{\theta}_i)]}{\int \exp[I(\boldsymbol{\theta}_i)] d\boldsymbol{\theta}_i} \quad (1.16)$$

donde

$$I(\boldsymbol{\theta}_i) = \int q(\boldsymbol{\theta}^i | \mathbf{Y}) \log p(\mathbf{Y}, \boldsymbol{\theta}) d\boldsymbol{\theta}^i \quad (1.17)$$

y $\boldsymbol{\theta}^i$ denota todos los parámetros excepto los del i -ésimo grupo. Esto significa que podemos determinar la *forma analítica* óptima de las distribuciones a posteriori aproximadas, usando la ecuación (1.16). En este sentido el enfoque BV generaliza la aproximación de Laplace, en la cual se fija la forma de la distribución a posteriori como Gaussianas alrededor de la solución Máxima A Posteriori (MAP) (O’Ruaniadh y Fitzgerald, 1996). Los principios expuestos, conducen a un conjunto de reglas para la actualización de los parámetros de las distribuciones a posteriori aproximadas, cuya aplicación iterativa conlleva a la maximización de la ELN.

1.3.3 Inferencia del modelo

En el enfoque BV la Comparación Bayesiana de modelos se basa en el valor de la ELN. Esto nos permitiría, en principio, optimizar aspectos de interés de nuestro modelo. Es decir, si hacemos explícita la dependencia con M y aplicamos un razonamiento análogo al del epígrafe anterior, es posible obtener un esquema BV para la distribución a posteriori aproximada del modelo y los parámetros. En este caso, la ELN y la divergencia KL están dadas por

$$F_{\boldsymbol{\theta}, M} = \sum_{M_k} \int q(\boldsymbol{\theta}, M_k) \log \frac{p(\boldsymbol{\theta}, M_k, \mathbf{Y})}{q(\boldsymbol{\theta}, M_k)} d\boldsymbol{\theta} \quad (1.18)$$

$$KL_{\boldsymbol{\theta}, M} = \sum_{M_k} \int q(\boldsymbol{\theta}, M_k) \log \frac{q(\boldsymbol{\theta}, M_k)}{p(\boldsymbol{\theta}, M_k | \mathbf{Y})} d\boldsymbol{\theta} \quad (1.19)$$

Asumiendo ahora la Aproximación de Campo Medio

$$q(\boldsymbol{\theta}, M_k) = q(M_k)q(\boldsymbol{\theta}) \quad (1.20)$$

para todo k , la ELN toma la forma

$$F_{\theta, M} = \sum_{M_k} q(M_k) \left[\log \frac{p(M_k)}{q(M_k)} + F_{\theta|M_k} \right] \quad (1.21)$$

Donde $F_{\theta|M_k}$ denota la energía libre condicional a un modelo específico, según la ecuación (1.13). Podemos maximizar ahora esta expresión para obtener la distribución a posteriori aproximada de los modelos bajo la condición de normalización $\sum_{M_k} q(M_k) = 1$.

$$p(M_k | \mathbf{Y}) \approx \frac{e^{F_{\theta|M_k}} p(M_k)}{\sum_{M_l} e^{F_{\theta|M_l}} p(M_l)} \quad (1.22)$$

Para ver que $F_{\theta|M}$ penaliza la complejidad del modelo, reescribimos la ecuación (1.13), haciendo explícita la dependencia con M . Reagrupando términos tenemos

$$F_{\theta|M} = \int q(\boldsymbol{\theta}) \log p(\mathbf{Y} | \boldsymbol{\theta}, M) d\boldsymbol{\theta} - KL_{\theta, M} \left[q(\boldsymbol{\theta}) \parallel p(\boldsymbol{\theta} | M) \right] \quad (1.23)$$

donde el primer término es la log-verosimilitud promedio de los datos y el segundo es la divergencia KL entre la distribución a posteriori aproximada y la a priori. En esta ecuación el término KL crece con el número de parámetros y penaliza así a los modelos más complejos. Por lo tanto $F_{\theta|M}$ contiene términos tanto de precisión como de complejidad, reflejando los dos requerimientos en conflicto de un buen modelo, es decir, que ajuste los datos y sea al mismo tiempo lo más simple posible. Al igual que en el enfoque de la evidencia, podemos hacer inferencia sobre los parámetros de interés usando el marco PBM, basándonos para ello en la distribución aproximada (1.22), lo cual ya demostramos conduce a estimados que no dependen del modelo asumido.

1.4 Contrastes

Si estamos interesados en realizar pruebas de hipótesis para determinados efectos de interés es necesario primero definir un contraste. Definimos el contraste como una función lineal de los parámetros

$$\mathbf{c} = \mathbf{C}^T \boldsymbol{\theta} \quad (1.24)$$

Donde \mathbf{C} es una matriz o un vector de contrastes. En nuestro caso, la inferencia estadística se basa en la a posteriori aproximada $q(\boldsymbol{\theta})$, lo cual implica una distribución sobre \mathbf{c} , $q(\mathbf{c})$. Debido a que $q(\boldsymbol{\theta})$ se factoriza según (1.15), podemos escribir

$$q(\mathbf{c}) = \prod_{n=1}^N q(\mathbf{c}_n) \quad (1.25)$$

Donde \mathbf{c}_n es el efecto para el grupo de parámetros n . Dado una matriz de contrastes \mathbf{C} , tenemos

$$q(\mathbf{c}_n) = N(\mathbf{c}_n; \mathbf{m}_n, \mathbf{V}_n) \quad (1.26)$$

donde $N(\dots)$ es la distribución normal multivariada, con media y covarianza

$$\begin{aligned} \mathbf{m}_n &= \mathbf{C} \hat{\boldsymbol{\theta}}_n \\ \mathbf{V}_n &= \mathbf{C}^T \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_n \mathbf{C} \end{aligned} \quad (1.27)$$

La inferencia Bayesiana basada en esta distribución a posteriori tiene lugar entonces usando intervalos de confianza. Para contrastes univariados, podemos usar los MPPs, como se describe en Friston y *col.*, (2002). Para contrastes multivariados (\mathbf{c}_n es un vector), la inferencia procede calculando la probabilidad α de que el vector nulo caiga en el intervalo de confianza $1 - \alpha$ de la distribución a posteriori. Esta probabilidad es la misma que la probabilidad de que el vector \mathbf{m}_n está en el borde del intervalo de

confianza $1-\alpha$ de la distribución $N(\mathbf{c}_n; \mathbf{0}, \mathbf{V}_n)$. Esta última se calcula formando el test estadístico

$$d_n = \mathbf{m}_n^T \mathbf{V}_n^{-1} \mathbf{m}_n \quad (1.28)$$

que es la suma de $r_n = \text{rank}(\mathbf{V}_n)$ variables cuadráticas independientes. Por lo tanto, tiene una distribución

$$p(d_n) = \chi^2(r_n) \quad (1.29)$$

Usaremos además este procedimiento para testar efectos de dos colas, es decir, activaciones o desactivaciones. A pesar de que rigurosamente, estos contrastes son univariados, usaremos el término “contraste multivariado” para incluir también estos efectos de dos colas.

1.5 Mapas de Probabilidad a Posteriori

El MPP se construye mediante la aplicación de dos umbrales a las distribuciones a posteriori de los efectos: (i) un umbral para el tamaño del efecto, γ , y (ii) un umbral para la probabilidad p_T . El grupo de parámetros i se incluye entonces en el MPP si $q(\mathbf{c}_n > \gamma) > p_T$, y se plotea la probabilidad a posteriori excedente $q(\mathbf{c}_n > \gamma)$. También es posible plotear el tamaño del efecto en sí.

Para explorar la distribución a posteriori de los efectos, procedemos usando los umbrales $\gamma = 0$ y $p_T = 1 - N^{-1}$, donde N es el número de grupos de parámetros. Entonces, después de una inspección visual del mapa resultante, usamos un $\gamma \neq 0$, el valor del cual refleja el tamaño del efecto en áreas de interés. Es posible entonces reducir el valor de p_T a un valor como por ej. 0.95.

CAPÍTULO 2

RECONSTRUCCIÓN DE FUENTES DEL M/EEG CON RESTRICCIONES ESPACIALES ANATÓMICAS

CAPÍTULO 2

RECONSTRUCCIÓN DE FUENTES DEL M/EEG CON RESTRICCIONES ESPACIALES ANATÓMICAS

2.1 Introducción

Nuestro interés radica en la identificación de los generadores del M/EEG. Es decir, se trata del cálculo de la DCP dentro del cerebro a partir del voltaje o del campo magnético medido en un arreglo de electrodos o sensores MEG distribuidos sobre la superficie del cuero cabelludo. Esto se conoce como PI del M/EEG. Como discutimos en la introducción, este problema es mal planteado debido a que no tiene solución única. La forma tradicional de resolverlo es mediante la inclusión de restricciones espaciales anatómicas y matemáticas sobre la DCP, por lo que dependiendo de la restricción utilizada se obtienen soluciones totalmente diferentes. De esta forma, para hacer inferencias confiables acerca de la DCP, necesitamos tener en cuenta la incertidumbre en la elección de la restricción espacial usada para resolver el PI del M/EEG. En el formalismo Bayesiano, estas restricciones espaciales se introducen en forma de probabilidades a priori sobre la DCP, por lo que el problema de incertidumbre descrito se traduce en un problema de incertidumbre del MGP usado.

En esta situación, la PBM según el enfoque de la evidencia permite hacer inferencias sobre la DCP teniendo en cuenta la incertidumbre del modelo (ver Capítulo 1). Este tipo de soluciones, ya han sido aplicadas con éxito en muchos campos de la investigación

científica (Raftery y *col.*, 1993; Geweke, 1994; Green, 1995; Vidakovic, 1998). Sin embargo, en el campo de las Neuroimágenes, el uso del formalismo Bayesiano se ha limitado a la inferencia del valor de los parámetros e hiperparámetros, y en consecuencia no se explotan sus potencialidades para la prueba de hipótesis y la Comparación de Modelos. En este Capítulo por lo tanto, consideramos el caso donde tenemos diferentes restricciones espaciales candidatas las cuales definen diferentes MGPs a considerar, y aplicamos la PBM según el esquema de la evidencia para obtener estimados de la DCP que no dependen de ninguna de las restricciones asumidas. En nuestro caso se consideran diferentes restricciones espaciales anatómicas candidatas, mientras que la restricción matemática es fija y de tipo Laplaciana, la cual consiste en buscar la DCP que sea suave en el sentido de la segunda derivada. Sin embargo, también podemos aplicar la metodología que proponemos aquí, al caso en que se consideren diferentes restricciones matemáticas.

2.2 Problema directo y Ecuación de Observación

En este Capítulo nos centraremos solo en las características espaciales de los generadores del M/EEG, por lo que el método que proponemos puede usarse para resolver el PI para un solo punto en el tiempo (PI instantáneo) o de la frecuencia. En el caso del tiempo, las distribuciones de probabilidad se toman sobre los números reales, mientras que para la frecuencia, es necesario considerar distribuciones de probabilidad sobre los números complejos (Brillinger, 1975). En este Capítulo desarrollamos el caso complejo ya que analizaremos datos experimentales de Respuestas de Estado Estable (REE), donde nos interesa calcular la DCP para una frecuencia específica. Sin embargo, las derivaciones son totalmente análogas para el caso del tiempo.

El cálculo del M/EEG generado sobre la superficie del cuero cabelludo por una distribución de DCP dentro del cerebro se conoce como Problema Directo (PD) del M/EEG, y está dado por la relación

$$v(\vec{r}_s) = \int K(\vec{r}_s, \vec{r}_g) \cdot \vec{j}(\vec{r}_g) d^3\vec{r}_g \quad (2.1)$$

donde $v(\vec{r}_s)$ es el M/EEG medido sobre la superficie del cuero cabelludo; el núcleo $K(\vec{r}_s, \vec{r}_g)$ se conoce como Campo Guía (CG) eléctrico/magnético, que modela las propiedades geométricas y electromagnéticas del medio conductor (cerebro, cráneo y cuero cabelludo) y establece el vínculo entre el espacio de los generadores y el espacio de los sensores; y $\vec{j}(\vec{r}_g)$ representa la DCP. Los índices s y g toman valores sobre los espacios de los sensores y los generadores, respectivamente. En esta ecuación el CG se considera conocido y puede ser calculado usando el método de potenciales o el teorema de reciprocidad (Plonsey, 1963; Rush y Driscoll, 1969).

La solución del PI a partir de (2.1), tiene solución analítica solo cuando la geometría asumida para el volumen conductor es suficientemente simple (Riera y *col.*, 1997a; Riera y *col.*, 1997b). En el caso más general una aproximación de la ecuación (2.1) se obtiene discretizando el volumen conductor y la integral en el miembro derecho. En este caso, el PI se reduce a la solución de un sistema de ecuaciones lineales algebraicas que define nuestra ecuación de observación

$$\mathbf{v}_{N_s \times 1} = \mathbf{K}_{N_s \times 3N_g} \cdot \mathbf{j}_{3N_g \times 1} + \boldsymbol{\varepsilon}_{N_s \times 1} \quad (2.2)$$

Donde N_s y N_g ($N_s \ll N_g$) son el número total de sensores y generadores, respectivamente. Aquí las $3N_g$ filas del vector \mathbf{j} corresponden a las tres componentes del vector de la DCP para cada punto del volumen conductor. El término $\boldsymbol{\varepsilon}_{N_s}$, representa

el ruido instrumental aditivo que afecta la señal en los sensores. En el dominio del tiempo, el vector \mathbf{v} correspondería al M/EEG medido en un instante dado, mientras que en el dominio de la frecuencia estaría formado por los coeficientes complejos de la transformada de Fourier para una frecuencia específica. El vector \mathbf{j} en este caso puede considerarse como un estimado de los coeficientes de Fourier de la DCP.

2.3 Modelo Generativo Probabilístico

Dado un modelo específico M_k , definido por la elección de la información a priori o restricción que deseamos incluir para resolver el PI, el MGP que subyace en la mayoría de los métodos de reconstrucción de fuentes del M/EEG a partir de (2.2) (Darvas y col., 2004), se representa en la Figura 2.1

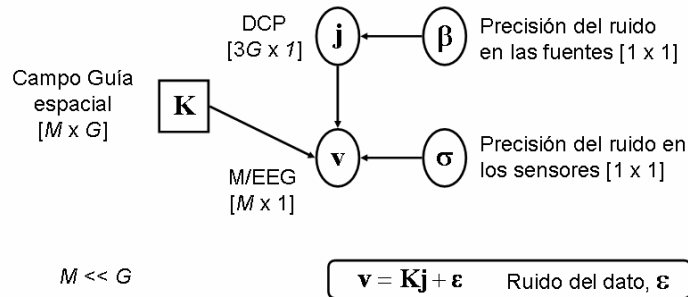


Figura 2.1. Representación gráfica del MGP más usado para la reconstrucción de fuentes de M/EEG.

La distribución de probabilidad conjunta en este caso se escribe como

$$p(\mathbf{v}, \mathbf{j}, \sigma, \beta | M_k) = p(\mathbf{v} | \mathbf{j}, \sigma, M_k) p(\mathbf{j} | \beta, M_k) p(\sigma | M_k) p(\beta | M_k) \quad (2.3)$$

Nótese que aquí hemos hecho explícito el hecho de que la inferencia sobre los parámetros de interés se realiza condicional al modelo M_k , lo cual ha sido omitido por todos los métodos de análisis de M/EEG desarrollados hasta ahora. Esta omisión ha hecho imposible poder considerar la incertidumbre asociada a la elección del modelo

como parte del propio proceso de inferencia. En el presente trabajo este factor es tenido en cuenta al considerar la clase de modelos M ($M_k \in M$, $k = 0, \dots, K$), como parte de la jerarquía Bayesiana, mediante la especificación de una probabilidad a priori $p(M)$ explícita que exprese nuestro grado de convicción o certidumbre acerca de la información a priori usada. A partir de aquí, la distribución conjunta se reescribe como

$$p(\mathbf{v}, \mathbf{j}, \sigma, \beta, M) = p(\mathbf{v}|\mathbf{j}, \sigma, M) p(\mathbf{j}|\beta, M) p(\sigma|M) p(\beta|M) p(M) \quad (2.4)$$

2.3.1 Verosimilitud

Bajo la suposición de Gaussianidad para el ruido experimental y teniendo en cuenta la forma lineal del PD del M/EEG (ecuación (2.2)), podemos definir la verosimilitud como

$$p(\mathbf{v}|\mathbf{j}, \sigma, M) = N_{N_s}^c \left(\mathbf{v}; \mathbf{K}\mathbf{j}, \frac{1}{\sigma} \mathbf{I}_{N_s} \right) \quad (2.5)$$

donde σ es una variable de precisión para el ruido, y $N_{N_s}^c$ representa la distribución multinormal compleja N_s -variada (Anexo B).

2.3.2 Distribución a priori espacial para la Densidad de Corriente Primaria

En el paradigma Bayesiano, hacer suposiciones sobre la DCP implica definir una distribución que resuma el conocimiento a priori que tenemos sobre ella. En este caso, asumimos una distribución a priori multinormal compleja

$$p(\mathbf{j}|\beta, M) = N_{3N_g}^c \left(\mathbf{j}; \mathbf{0}, \frac{1}{\beta} (\mathbf{H}^T \mathbf{H})^{-1} \right) \quad (2.6)$$

Donde β es la variable de precisión. Como vemos, la matriz \mathbf{H} determina la estructura de correlación espacial de la DCP, por lo que puede ser usada para definir nuestro conocimiento a priori sobre las propiedades espaciales de la misma. De esta forma,

diferentes elecciones de esta matriz definirán diferentes distribuciones a priori para la DCP que corresponden a diferentes restricciones espaciales sobre la misma y por lo tanto diferentes soluciones posibles. Algunos ejemplos de \mathbf{H} usados comúnmente en el PI se resumen en Pascual-Marqui (1999). En general existen dos tipos de restricciones espaciales muy comunes:

Restricciones espaciales matemáticas (RM): Se asume que la solución del problema pertenece a un espacio funcional específico de Sobolev por ej.

Restricciones espaciales anatómicas (RA): Se asume que el M/EEG se genera con mayor probabilidad en determinadas zonas del cerebro que en otras.

Un método muy popular conocido como LORETA (siglas en inglés de Tomografía Electromagnética de Baja Resolución) (Pascual-Marqui y *col.*, 1994) por ejemplo, usa $\mathbf{H} = \mathbf{L}$, donde \mathbf{L} es una discretización del operador Laplaciano espacial. Esta elección naturalmente conduce a soluciones que son espacialmente suaves en el sentido de la segunda derivada, por lo que se trata de una RM. En las soluciones LORETA, es común resolver el problema inverso restringido a los puntos del cerebro que pertenecen a la sustancia gris, donde se encuentran los cuerpos neuronales y por lo tanto la mayoría de las sinapsis que constituyen la base de la generación del M/EEG. En este caso se trata de una RA. Para distinguir esta aproximación, del LORETA original, la denotaremos como LORETA_r (LORETA restringido).

En este Capítulo, usaremos la RM de naturaleza Laplaciana, sin embargo, consideraremos diferentes RA para un mismo dato. Se trata entonces de definir modelos de la clase M (ecuación (2.4)) donde en cada uno la actividad se asume que es originada en una región anatómica determinada. Para definir estas regiones, nos basamos en el Atlas Anatómico Probabilístico (AAP) producido por el Instituto Neurológico de Montreal

(Evans y *col.*, 1993), el cual divide el cerebro en 71 regiones anatómicas diferentes (Figura 2.2).

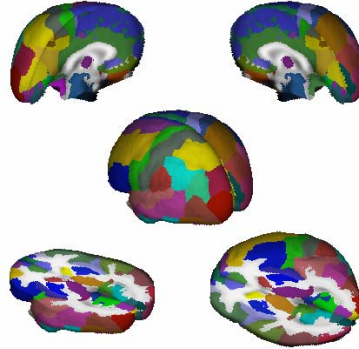


Figura 2.2. Segmentación 3D de las 71 estructuras del AAP.

Dado que la DCP no tiene que estar confinada necesariamente a solo uno de estos compartimentos, definimos los miembros de la clase de modelos M como las RAs determinadas por todas las posibles combinaciones de los 71 regiones del AAP. Estas restricciones las introducimos en nuestro formalismo mediante la siguiente parametrización de la matriz de covarianzas en (2.6)

$$\mathbf{H} = \mathbf{L}[\mathbf{P} \otimes \mathbf{I}_3], \text{ donde } \mathbf{P} = \begin{bmatrix} \frac{1}{p_1} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \frac{1}{p_2} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \frac{1}{p_{N_g}} \end{bmatrix}$$

Aquí p_i ($i = 1, \dots, N_g$) son las probabilidades de los puntos del cerebro de pertenecer a la sustancia gris, y fueron extraídas del AAP. Con esta parametrización, una RA específica se obtiene escogiendo $p_i \ll 1$ para los puntos fuera de la región anatómica de interés. Las diferentes matrices \mathbf{P}_k ($k = 0, \dots, K$) (y por lo tanto \mathbf{H}_k) escogidas de esta forma, definirán entonces diferentes distribuciones a priori sobre la DCP y por lo tanto,

diferentes modelos M_k a tener en cuenta en el marco de la teoría Bayesiana. Nótese que esta parametrización de la covarianza se reduce al método LORETA si tomamos $\mathbf{P} = \mathbf{I}_{N_G}$, donde N_G es el número de puntos que pertenecen a la sustancia gris. Para el caso de LORETA no restringido, se tienen en cuenta todos los puntos del cerebro, incluso aquellos pertenecientes a la sustancia blanca. En este sentido, LORETA y LORETA_r pueden interpretarse como dos de los modelos particulares a ser considerados dentro del paradigma Bayesiano. El AAP utilizado preserva la simetría hemisférica del cerebro e incluye también áreas profundas como el Tálamo, los ganglios basales y el tallo cerebral.

2.3.3 Distribuciones a priori no informativas para las precisiones

Una tarea más difícil consiste en definir la distribución a priori para los hiperparámetros $p(\sigma|M)$ y $p(\beta|M)$, debido a la falta de conocimiento sobre los mismos. Esta falta de información la expresaremos asumiendo una distribución a priori plana no informativa sobre $\log \sigma$ y $\log \beta$. Dado que tanto σ como β son precisiones, son estrictamente positivos y por lo tanto es natural expresarlos en escala logarítmica.

2.4 Problema Inverso: Enfoque de la evidencia

Desde el punto de vista Bayesiano, para resolver el PI del M/EEG, necesitamos invertir el MGP que hemos construido. Para esto, usaremos el enfoque de la evidencia descrito en el Capítulo 1.

2.4.1 Cálculo de la DCP para una restricción anatómica dada

Según el primer nivel de inferencia del enfoque de la evidencia, estimamos la DCP, maximizando la probabilidad a posteriori

$$p(\mathbf{j}|\mathbf{v}, \sigma, \beta, M) \propto N_{3N_s}^c(\mathbf{j}; E[\mathbf{j}|\mathbf{v}, \sigma, \beta, M], \text{Var}[\mathbf{j}|\mathbf{v}, \sigma, \beta, M]) \quad (2.7)$$

donde y

$$E(\mathbf{j}|\mathbf{v}, \sigma, \beta, M) = \sigma \mathbf{A}^{-1} \mathbf{K}^T \mathbf{V} = \hat{\mathbf{j}}_M \quad (2.8)$$

$$\text{Var}[\mathbf{j}|\mathbf{v}, \sigma, \beta, M] = \mathbf{A}^{-1} \quad (2.9)$$

con $\mathbf{A} = \sigma \mathbf{K}^T \mathbf{K} + \beta \mathbf{H}_M^T \mathbf{H}_M$ (ver Anexo B). Hemos usado el subíndice M en (2.8) para indicar explícitamente que el estimador de la DCP depende de la RA usada.

2.4.2 Cálculo de las precisiones bajo una restricción anatómica dada

Hasta ahora hemos asumido que σ y β son dados. Para asignarle valores a estos hiperparámetros, usamos el segundo nivel de inferencia del marco de la evidencia y maximizamos su distribución a posteriori. Dado que hemos asumido una distribución a priori no informativa para las precisiones, el cálculo se resume entonces a maximizar la verosimilitud $p(\mathbf{v}|\sigma, \beta, M)$ (ver ecuación (1.3)). Esta se puede obtener mediante integración de la a posteriori de la DCP con respecto a \mathbf{j} para calcular la evidencia en el primer nivel. En nuestro caso esta integral puede ser calculada analíticamente, ya que la distribución a priori para \mathbf{j} es conjugada a priori (ver Anexo B), de donde

$$p(\mathbf{v}|\sigma, \beta, M) = \left(\frac{\sigma}{\pi}\right)^{N_s} \beta^{3N_s} |\mathbf{A}|^{-1} e^{-\sigma \|\mathbf{v}\|^2 + \|\mathbf{A}^{1/2} \hat{\mathbf{j}}_M\|^2} \quad (2.10)$$

Maximizando esta expresión con respecto a las precisiones, tenemos

$$\begin{aligned} \hat{\beta} \|\mathbf{H}_M \cdot \hat{\mathbf{j}}_M\|^2 &= \gamma \\ \hat{\sigma} \|\mathbf{v} - \mathbf{K} \cdot \hat{\mathbf{j}}_M\|^2 &= N_s - \gamma \end{aligned} \quad (2.11)$$

donde $\gamma = 3N_g - \beta \operatorname{tr}(\mathbf{A}^{-1} \mathbf{H}_M^T \mathbf{H}_M)$ mide el número de parámetros bien determinados por el dato (grados de libertad efectivos).

El sistema de ecuaciones (2.8) y (2.11) define entonces un algoritmo iterativo que, dado valores iniciales de $\hat{\mathbf{j}}_M$, $\hat{\sigma}$ y $\hat{\beta}$, converge a valores óptimos de estas cantidades.

2.4.3 Promediación Bayesiana para múltiples restricciones anatómicas

En nuestro caso nos interesa calcular la DCP cuando consideramos múltiples RA. Como dijimos antes, esto define diferentes distribuciones a priori sobre la DCP y por lo introduce un grado de incertidumbre en el modelo. Según el esquema de la evidencia esta incertidumbre se puede tener en cuenta usando el método PBM. Como vimos en el Capítulo 1, para poder hacer la inferencia, necesitamos calcular la evidencia de los modelos, que está dada por la integral (1.9). En nuestro caso, esta integral es muy difícil de calcular de manera analítica debido a la complicada forma del integrando. Sin embargo, como $-\log p(\mathbf{v}|\mathbf{j}, \sigma, M)$ y $-\log p(\mathbf{j}|\beta, M)$ son formas cuadráticas, la función $p(\mathbf{Y}|\boldsymbol{\sigma}, M)$ tiene un solo máximo en el valor modal $\hat{\boldsymbol{\sigma}}$ (MacKay, 1992), y la integral puede ser aproximada como

$$p(\mathbf{v}|M) \approx p(\mathbf{v}|\hat{\sigma}, \hat{\beta}, M) p(\hat{\sigma}, \hat{\beta}|M) 2\pi \Delta \log \sigma \Delta \log \beta \quad (2.12)$$

donde $\hat{\sigma}$ y $\hat{\beta}$ son los estimados máximos a posteriori de las precisiones, y

$$\begin{aligned} (\Delta \log \sigma)^2 &\approx \frac{1}{\gamma} \\ (\Delta \log \beta)^2 &\approx \frac{1}{N_s - \gamma} \end{aligned} \quad (2.13)$$

son barras de error Gaussianas para $\log \sigma$ y $\log \beta$. A partir de aquí, y usando la ecuación (1.6) obtenemos la distribución a posteriori para la DCP incondicional a los modelos

$$p(\mathbf{j}|\mathbf{v}) = \sum_{M_k} p(\mathbf{j}|\mathbf{v}, M_k) p(M_k|\mathbf{v}) \quad (2.14)$$

La distribución a posteriori de los modelos se calcula usando (1.7) con $\alpha_k = 1$ para todo k ya que asumimos que los modelos son equiprobables a priori. Adicionalmente, dado que hemos asumido una distribución a priori plana sobre $\log \sigma$ y $\log \beta$, esta se cancela al calcular el FB correspondiente a dos modelos cualesquiera usando la ecuación (1.8), donde la evidencia se calcula según (2.12).

La distribución a posteriori (2.14) puede usarse para obtener valores esperados y covarianzas de la forma

$$E[\mathbf{j}|\mathbf{v}] = \sum_{M_k} E[\mathbf{j}|\mathbf{v}, M_k] \cdot p(M_k|\mathbf{v}) \quad (2.15)$$

$$Var[\mathbf{j}|\mathbf{v}] = \sum_{M_k} \left(Var[\mathbf{j}|\mathbf{v}, M_k] + E[\mathbf{j}|\mathbf{v}, M_k]^2 \right) \cdot p(M_k|\mathbf{v}) - E[\mathbf{j}|\mathbf{v}]^2 \quad (2.16)$$

Como podemos ver, la solución PBM resultante es un promedio de las soluciones inversas bajo cada RA considerada, pesadas por la probabilidad a posteriori de los modelos correspondientes a cada RA. Esta solución favorece las RAs que reciben mayor soporte de los datos y penaliza aquellas con valores bajos de probabilidad a posteriori.

2.5 Aplicación

Existen dos problemas importantes que afectan a las soluciones inversas tradicionales:

Soluciones fantasmas: Existen fuentes en la solución estimada que no tienen sentido fisiológico y dificultan la interpretación de los resultados (Pascual-Marqui, 1995; Lütkenhöner y Grave De Peralta, 1997).

Aumento del sesgo con la profundidad: La amplitud de las fuentes profundas se subestima en comparación con otras cercanas a la superficie cortical.

La característica común en estas dos situaciones es la dificultad del método para identificar correctamente las regiones del cerebro que realmente contribuyen a la generación del M/EEG. En el primer caso hay una sobreestimación del número de fuentes, mientras que en el segundo ocurre una subestimación. Sería deseable definir una medida de la “aptitud” de una región dada del cerebro para predecir los datos, y usar esa medida para obtener soluciones que penalicen automáticamente regiones que contengan fuentes fantasmas y favorezcan aquellas que contienen fuentes que realmente contribuyen a la generación del M/EEG. En este sentido, el enfoque PBM ofrece una solución natural al medir esa “aptitud” en base a la probabilidad a posteriori de las RAs. Esto además conlleva a un PI “mejor” planteado al reducir el espacio de los generadores a solo las regiones que reciben soporte de los datos, con lo cual se reduce la indeterminación del problema.

2.6 Análisis de datos simulados

En este epígrafe se usan datos simulados de M/EEG para caracterizar el enfoque PBM propuesto, como método tomográfico, así como demostrar sus potencialidades en el análisis de ambos tipos de mediciones. Los resultados son comparados con los métodos tradicionales LORETA y LORETA_r. Adicionalmente, para la implementación práctica del modelo propuesto, utilizaremos el algoritmo de *Ventanas de Occam*, descrito en el Capítulo 1.

2.6.1 Descripción de las simulaciones

El modelo de volumen conductor consiste de tres esferas concéntricas, cuyo centro y radios se ajustan digitalmente a la piel, el cráneo y la superficie cortical del AAP

respectivamente. Las conductividades usadas para estos tejidos, se dan en unidades relativas a la conductividad de la esfera más externa, y tienen los valores 1 (piel), 0.1 (cráneo) y 1 (cerebro). El espacio de los generadores lo definimos mediante discretización del volumen conductor en una red regular 3D, de 41,850 puntos (distancia entre puntos de 4,25 mm). Esto define elementos de volumen en forma de cubos que se denominan *voxels*. La red se restringe posteriormente a la sustancia gris del AAP (18,905 puntos). El espacio de los sensores estará formado por diferentes arreglos de electrodos/espiras que son colocados digitalmente sobre la esfera de mejor ajuste a la superficie externa del AAP (piel).

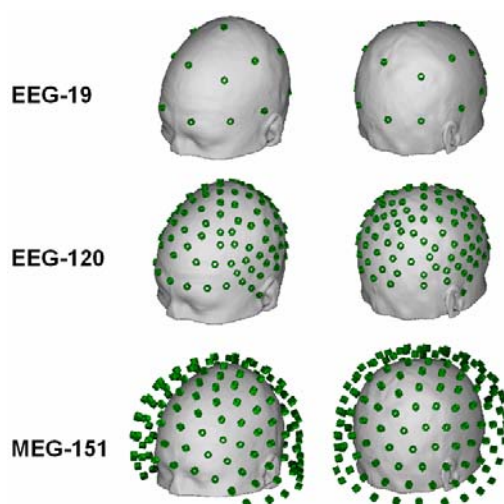


Figura 2.3 *Diferentes arreglos de sensores usados en las simulaciones*

Los tres arreglos de sensores usados en el estudio se muestran en la Figura 2.3. Para EEG, se utiliza primeramente el sistema estándar 10/20 de 19 electrodos (EEG-19: FP1, FP2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz y Pz). Otra configuración de 120 electrodos (EEG-120) se obtiene mediante extensión y refinamiento del sistema 10/20, para investigar la dependencia de los resultados con el número de electrodos. Finalmente, se usa un arreglo denso de 151 sensores MEG (MEG-

151) que se corresponde con la configuración estándar del casco producido por la compañía CTF System Inc. A partir de estos datos, es posible calcular los CGs eléctrico y magnético para cada arreglo de sensores.

Las fuentes simuladas se generan a partir de un dipolo que se coloca en 25 posiciones a diferentes excentricidades (profundidades) que varían entre -55% y 95% a lo largo de la línea vertical que atraviesa el centro de las tres esferas. La excentricidad la hemos expresado en por ciento con respecto al radio de la esfera mas interna (85mm) y el signo negativo indica posiciones por debajo del ecuador de la esfera. La evolución temporal de cada los dipolo fue generada usando una combinación lineal de funciones seno con componentes de frecuencia equiespaciadas dentro de la banda del ritmo alfa (8-12Hz). El perfil de amplitudes es una Gaussiana centrada en 10Hz , es decir,

$$j(t) = \sum_{i=1}^N A_i \sin(2\pi f_i t), \text{ donde } A_i = e^{-8(f_i-10)^2} \text{ } 8Hz \leq f_i \leq 12Hz$$

donde f_i son las componentes de frecuencia y t denota el tiempo. Usamos dipolos radiales y tangenciales, para investigar efectos dependientes de la orientación de la fuente. Generamos un ruido de observación Gaussiano, con media cero y una desviación estándar tal que la RSR para los dipolos más externos fue 10. Estos valores simulan condiciones experimentales observadas en el ritmo alfa. Dado que todos los dipolos tienen la misma amplitud, la RSR obtenida disminuye con la profundidad de la fuente. Con estas especificaciones, se generaron 30 segmentos de M/EEG de 2 segundos de duración y libres de artefactos, con un período de muestreo de 5ms. Esta señal se transformó al dominio de la frecuencia mediante la Transformada Rápida de Fourier (TRF).

2.6.2 Error de localización y resolución espacial

Para evaluar la calidad de las reconstrucciones obtenidas por cada método, se usaron las mismas medidas que Fuchs y *col.* (1999) para medir el Error de Localización (EL) y la resolución del método. El EL lo definimos como las distancias pesadas entre los centros de actividad por encima del 50% del máximo, y la posición \vec{r}_0 del dipolo simulado:

$$EL = \left\| \frac{\sum_i j_i \cdot \vec{r}_i}{\sum_i j_i} - \vec{r}_0 \right\|, \text{ with } j_i > 0.5 j_{\max}$$

donde \vec{r}_i es la posición del i -ésimo punto de la red con actividad por encima del 50% del máximo de activación, y j_i es el valor absoluto de la DCP en ese punto. La resolución por su parte se mide en base al volumen de actividad correspondiente al ancho total a mitad de la altura (conocido como FWHM por sus siglas en inglés), que se calcula multiplicando el número de voxels con intensidades por encima del 50% del máximo, por el volumen de un voxel ($4,25\text{mm} * 4,25\text{mm} * 4,25\text{mm} = 18,06\text{mm}^3$). Por último, tanto el EL como el FWHM se expresan en por ciento con respecto al radio y al volumen de la esfera más interna, respectivamente.

Los gráficos de EL y FWHM en función de la excentricidad de la fuente, se muestran en las Figuras 2.4, 2.5 y 2.6. Puede apreciarse la superioridad del método PBM con respecto a LORETA y LORETA_r tanto en lo referente a EL, como a FWHM. En ambas medidas se observa una relativa independencia del rendimiento del PBM con respecto a la profundidad de la fuente y al número de sensores utilizado. LORETA y LORETA_r en cambio tienden a empeorar en ambos aspectos a medida que las fuentes se alejan de los sensores, o cuando el número de estos disminuye. Finalmente, no se observó ningún efecto significativo relacionado con la orientación de los dipolos.

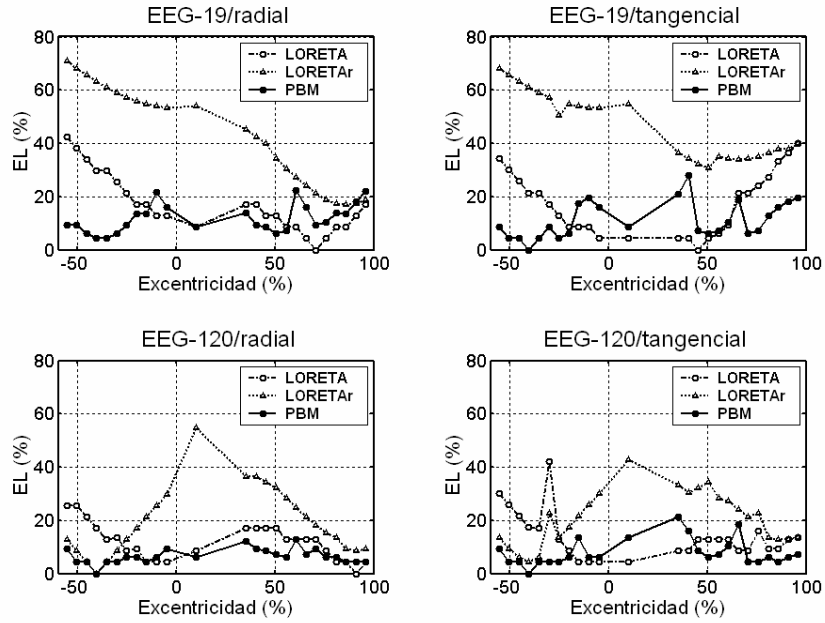


Figura 2.4 Dependencia del error de localización con la excentricidad de la fuente para los métodos LORETA, LORETAr y PBM, en los datos simulados con los sistemas EEG-19 y EEG-120.

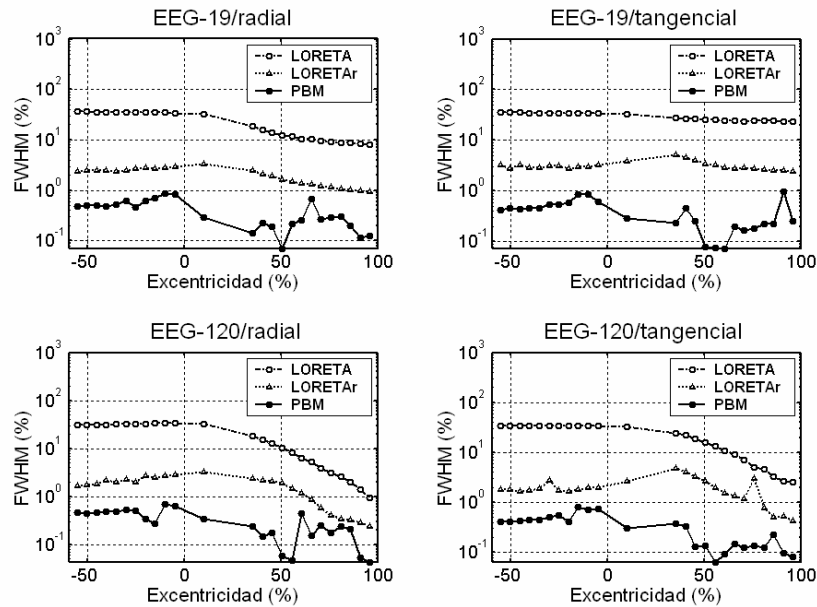


Figura 2.5 Dependencia del FWHM con la excentricidad de la fuente para los métodos LORETA, LORETAr y PBM, en los datos simulados con los sistemas EEG-19 y EEG-120.

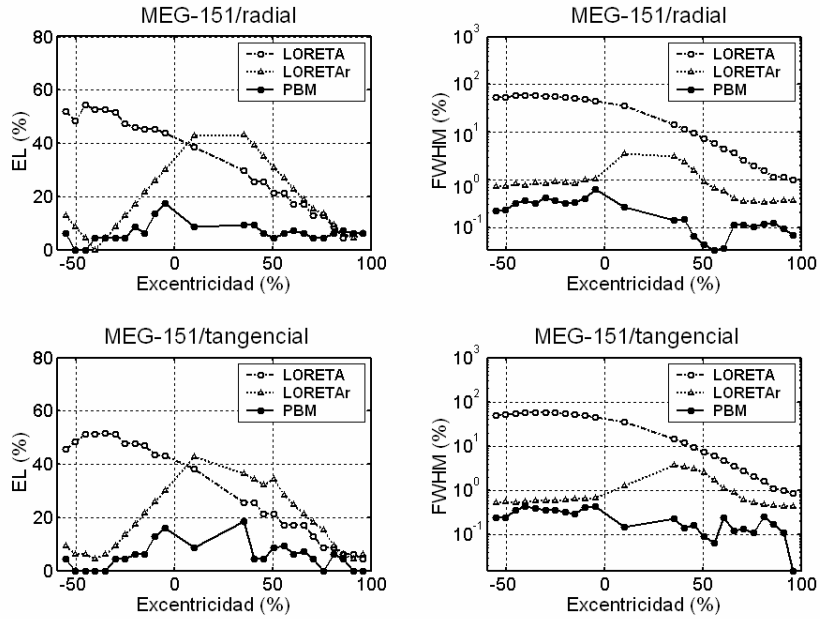


Figura 2.6 Dependencia del EL y el FWHM con la excentricidad de la fuente para los métodos LORETA, LORETA_r y PBM, en los datos simulados con el sistema MEG-151.

2.6.3 Dos ejemplos ilustrativos

Para mostrar de manera más explícita el comportamiento comparativo del método PBM con respecto a los dos problemas que afectan a las soluciones tradicionales (ejemplificado aquí con LORETA_r), utilizamos dos ejemplos ilustrativos de configuraciones de fuentes. En el primer caso generamos la activación simultánea de dos fuentes distribuidas a profundidades diferentes y lo denotamos Pod+Ta (Figura 2.7A). La fuente más externa está localizada en el polo occipital derecho (Pod) y la más profunda en el tálamo (Ta). La evolución temporal de todos los puntos de la red pertenecientes a las regiones escogidas, se genera de la misma forma que en la sección anterior. Esta dinámica se modula espacialmente mediante dos Gaussianas de igual amplitud, cada una con el máximo localizado en el centro de gravedad de la región anatómica correspondiente. En la Figura 2.7B se usa solo Ta para el análisis.

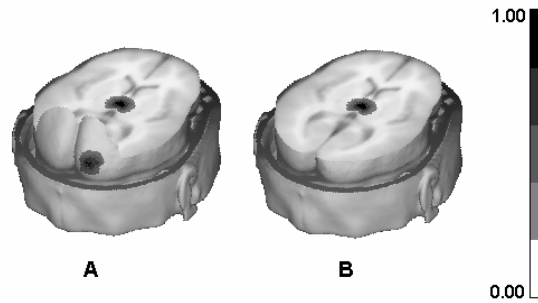


Figura 2.7 Distribución espacial de las DCP simuladas. A) Pod+Ta. B) Ta.

El valor absoluto de las soluciones PBM y LORETA_r para Pod+Ta se muestra en la Figura 2.8. En todos los casos LORETA_r es incapaz de recuperar la fuente talámica. En su lugar se obtienen soluciones difusas y plagadas de fuentes fantasmas, que están dominadas por la influencia de Pod. En cambio, el método PBM muestra soluciones de una exactitud razonable en todos los casos. Nótese que la DCP reconstruida es más concentrada y nítida cuando el número de sensores se incrementa. Este resultado sugiere que el M/EEG parece contener información suficiente para la estimación de fuentes profundas, aún en casos de activaciones corticales simultáneas.

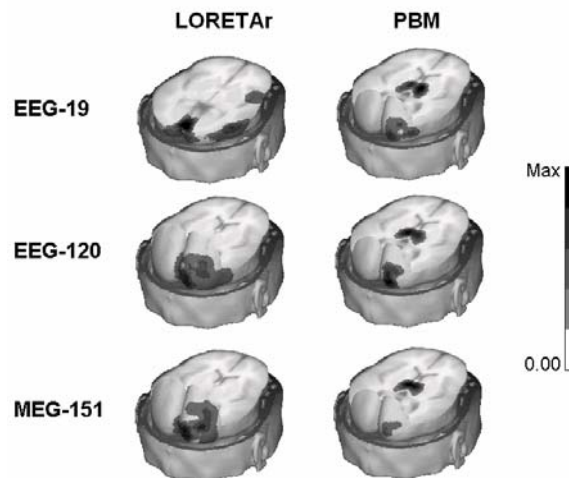


Figura 2.8 Valor absoluto de la DCP calculada usando PBM y LORETA_r, para la simulación Pod+Ta. El máximo de la escala en cada caso es (de arriba hacia abajo): Para LORETA_r 0,21 0,15 y 0,05; para PBM 0,41 0,42 y 0,27.

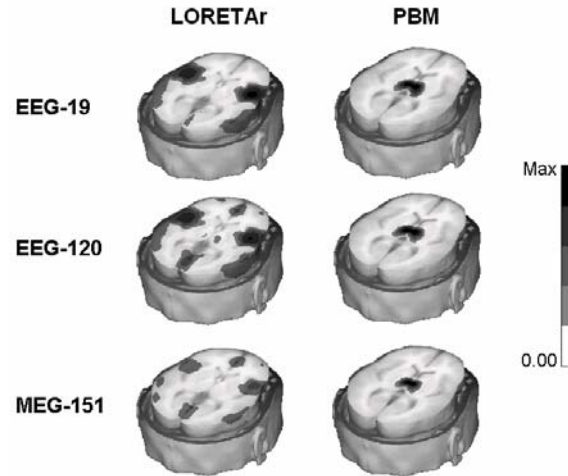


Figura 2.9 Valor absoluto de la DCP calculada usando PBM y LORETA, para la simulación Ta. El máximo de la escala en cada caso es (de arriba hacia abajo): Para LORETA Max = 0,06 0,01 y 0,003; para PBM Max = 0,36 0,37 y 0,33.

Por otro lado, las soluciones inversas para el caso Ta (Figura 2.9) demuestran que el problema del sesgo con la profundidad es intrínseco de LORETA y no debido a un efecto de enmascaramiento producto a fuentes superficiales, inexistentes en este caso. Por su parte la solución PBM muestra nuevamente mejores reconstrucciones de la DCP. Por qué entonces LORETA es incapaz de explotar al máximo la información contenida en el M/EEG? La respuesta de la inferencia Bayesiana es simple: la restricción anatómica asumida por LORETA, no constituye un buen modelo. Esto se verifica en los resultados de la tabla del Anexo E. Como se puede ver, LORETA fue rechazado en todos los casos debido a su baja probabilidad a posteriori. Adicionalmente, se aprecia que el número de modelos dentro de la VO se reduce con el incremento de la cantidad de sensores. Esto es natural, dado que mediciones más precisas implican más información disponible sobre el fenómeno subyacente, y por lo tanto se obtienen distribuciones más localizadas para los modelos. Consecuentemente, la probabilidad del modelo verdadero se incrementa para los arreglos con mayor número de sensores.

La tabla también muestra que el modelo con mayor probabilidad, no es siempre el verdadero. Esto apoya el uso de PBM, en lugar de usar el modelo máximo a posteriori para hacer inferencias. En las simulaciones mostradas esto no es de vital importancia, dado que los ejemplos analizados son muy simples. Sin embargo, pudiera ser un factor determinante cuando se analizan datos en condiciones experimentales reales.

2.7 Análisis de datos experimentales

Al estudiar el comportamiento del método PBM en el análisis de datos reales, es importante encontrar escenarios experimentales donde los resultados sean predecibles y que nos permitan evaluar la calidad del método de análisis. Para esto usamos cuatro juegos de datos correspondientes a REEs. Los experimentos fueron diseñados para evocar respuestas en diferentes regiones anatómicas relacionadas con el sistema sensorial estimulado. De esta forma, se utilizaron estímulos visuales, somato-sensoriales y auditivos a diferentes frecuencias. En todos los casos se usó un arreglo de 47 electrodos (Fp1, Fp2, AF3, Afz, AF4, F7, F3, Fz, F4, F8, FC5, FC6, T7, C3, Cz, C4, T8, CP5, CP1, CP2, CP6, P3, P7, Pz, P4, P8, PO3, PO4, Pz, O1, O2, Cb1, Cb2 y Iz), con Cz usado como electrodo de referencia.

2.7.1 Respuesta de estado-estable visual

El estímulo consistió en un destello lumínico presentado en el ojo izquierdo, a una frecuencia de 19.5Hz. La proyección de máxima intensidad de la solución PBM sobre los tres planos ortogonales se muestra en la Figura 2.10. El máximo de la DCP se localiza en el área de la corteza visual primaria (CVP) de ambos hemisferios cerebrales. Una segunda fuente se encuentra en el tálamo y abarca toda la estructura en los dos

hemisferios. Por último, una tercera fuente se observa los giros fronto-orbital medial y lateral del hemisferio izquierdo.

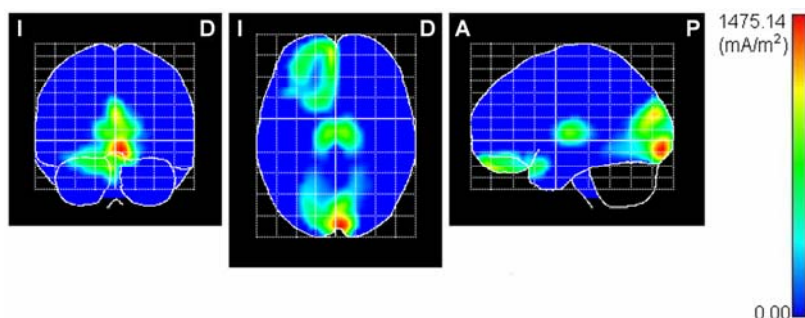


Figura 2.10 Proyecciones de máxima intensidad sobre los planos coronal, axial y sagital de la solución PBM para la REE visual.

Esta distribución espacial de la DCP concuerda con la forma en que el sistema visual procesa la información sensorial. Como se sabe, el campo visual de cada ojo, tiene una representación bilateral en la CVP, por lo que la estimulación del ojo izquierdo en nuestro caso debe evocar una activación de la CVP en ambos hemisferios. De la misma forma, las fibras nerviosas de cada ojo que viajan a corteza, tienen un punto de relevo en las neuronas del geniculado lateral del tálamo en los dos hemisferios, lo que hace pensar en una activación bilateral del mismo. Por último, las fuentes frontales localizadas cerca del ojo estimulado durante las REE visuales, se han asociado comúnmente al Electroretinograma (ERG) y se originan por la activación de los fotorreceptores y las capas medias de la retina.

2.7.2 Respuesta de estado-estable somato-sensorial

La Figura 2.11 muestra la solución PBM durante la estimulación del pulgar derecho con pulsos eléctricos a una frecuencia de 23.4Hz. En este caso, se obtiene una activación en el hemisferio contralateral localizada en el área de la corteza somato-sensorial primaria (CSP), en el giro postcentral. Esta distribución espacial está en correspondencia con la

organización contralateral del sistema somato-sensorial. Es decir, las fibras nerviosas ascendentes que provienen de los receptores periféricos, cruzan casi completamente al lado contralateral a nivel de la médula oblongada y hacen sinápsis en la CSP contralateral. De acuerdo a esta descripción, la CSP izquierda contiene información sobre el lado derecho del cuerpo, lo cual concuerda con la DCP estimada.

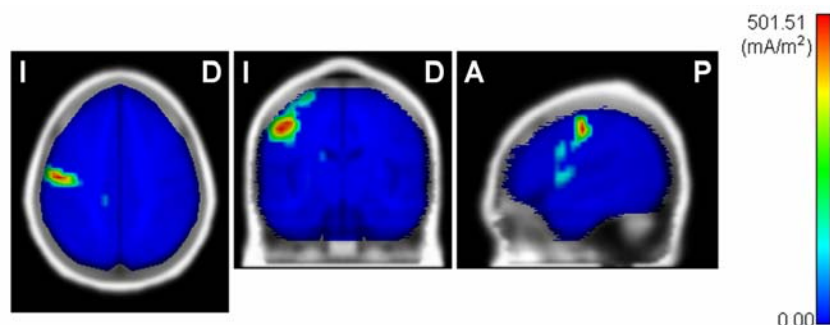


Figura 2.11 Planos ortogonales en el punto mayor de intensidad de la solución PBM para la REE somato-sensorial.

2.7.3 Respuesta de estado-estable auditiva

Las fuentes generadoras de la REE auditiva, no han sido extensamente estudiadas, y constituye un tema actual de debate dentro la comunidad Neurocientífica. Estudios anteriores han mostrado inversiones de la polaridad del mapa topográfico de la respuesta a tonos breves de 40Hz, en la región temporal-medial, lo cual sugiere que la corteza y algunos circuitos tálamo-corticales pudieran estar envueltos en la generación de este tipo de respuesta (Johnson y *col.*, 1998). Estudios más recientes han revelado que tanto el lóbulo temporal, como el tallo cerebral se activan durante las REE a tonos auditivos con frecuencias de modulación entre 12 y 90 Hz (Picton y *col.*, 2003). En estos estudios se ha reportado que la intensidad de la actividad cortical disminuye con el incremento de la frecuencia de modulación y que el máximo de actividad se localiza entonces en etapas más tempranas de la vía auditiva. Para frecuencias mayores de 50Hz por ejemplo, la

fuente predominante se localiza en el tallo cerebral. Es decir, parece haber evidencias de que las REE auditivas tienen generadores tanto en la corteza auditiva, como en estructuras subcorticales, donde la localización del máximo de actividad depende de la frecuencia de modulación del estímulo.

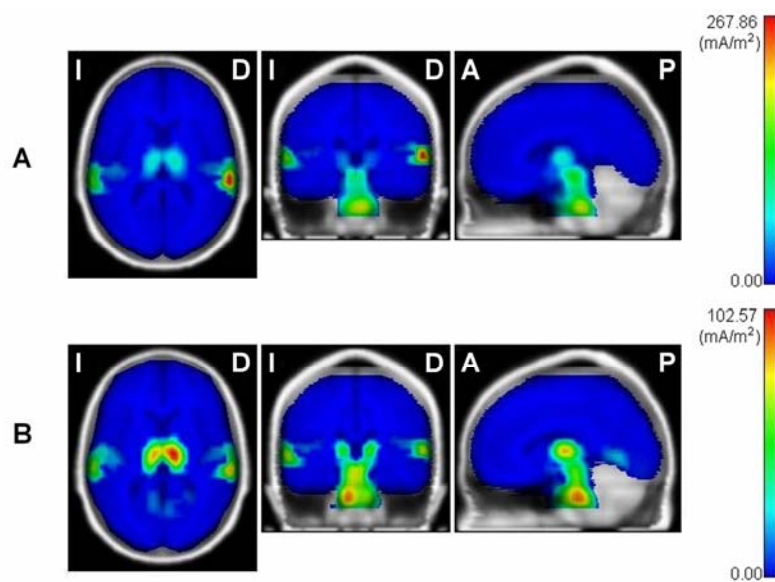


Figura 2.12 Intensidad de la solución PBM para las REEs auditivas con frecuencias de modulación de modulación del estímulo de (A) 12Hz y (B) 90Hz

En el análisis que presentamos a continuación los datos fueron obtenidos mediante estimulación del oído izquierdo con tonos breves modulados a frecuencias de de 12 y 90Hz. Se registraron 10 sujetos diestros con edades entre 17 y 50 años. Una descripción detallada del experimento puede verse en Herdman y *col.*, 2002. El valor absoluto de la solución PBM promediada sobre todos los sujetos, para las dos frecuencias de modulación, se observa en la Figura 2.12. Pueden apreciarse activaciones en el tallo cerebral, el tálamo y el lóbulo temporal. Para ambas frecuencias se obtienen fuentes corticales bilaterales en el giro temporal superior (corteza auditiva primaria), con mayor intensidad en el hemisferio contralateral al oído estimulado. Esta asimetría inter-

hemisférica se obtiene también para la actividad observada a nivel del tálamo. Sin embargo, la fuente que aparece en el tallo tiene un máximo ipsilateral para la frecuencia de 90Hz y muestra a un patrón más simétrico para el caso de 12Hz.

Como se esperaba, el máximo de actividad a 12Hz, se alcanza en corteza, mientras que las fuentes más profundas son dominantes a 90Hz. Sin embargo, existe una diferencia entre los resultados que presentamos aquí y los estudios experimentales descritos más arriba, y está relacionada con la fuente talámica adicional encontrada para las dos frecuencias de modulación. En este sentido, la solución PBM parece mostrar resultados más intuitivos desde el punto de vista fisiológico. Es decir, las tres estructuras que se encontraron activas están envueltas en el procesamiento de la información auditiva. Por lo tanto, si ambos extremos de la vía auditiva (tallo cerebral y corteza) han sido reportadas como generadoras de las REE, es lógico pensar que estructuras intermedias como el tálamo también contribuyan a la generación de este tipo de respuesta.

2.8. Discusión

Como hemos visto en las simulaciones realizadas, la formulación que presentamos aquí parece resolver o al menos aliviar de manera significativa los dos problemas que afectan las soluciones inversas tradicionales: (i) la presencia de fuentes fantasmas en la solución estimada y (ii) la tendencia a subestimar los generadores profundos, en favor de los más externos. Esta conclusión contradice la idea generalizada de que las estructuras subcorticales profundas son incapaces de generar un voltaje medible en la superficie del cuero cabelludo, y por lo tanto imposibles de estimar como solución del PI. En el caso de los datos experimentales analizados, esto se refleja en los altos valores de probabilidad a posteriori obtenidos para modelos que incluyen estructuras profundas

como el tálamo, lo cual sugiere que de alguna forma, el M/EEG contiene la información necesaria para la estimación de fuentes profundas cuando estas existen (Ioannides, 1994; Taylor y col., 1999).

Queremos recalcar que la aplicación particular del método PBM propuesto debe ser interpretado como una forma general de introducir información anatómica a priori en la solución del PI del M/EEG, a través de la consideración de un nivel superior de inferencia Bayesiana. De manera similar pudieran considerarse restricciones espaciales matemáticas en este formalismo, a través de la especificación adecuada de la covarianza a priori para la DCP. Por otro lado, la metodología en nuestro caso se aplicó a las soluciones inversas lineales, pero pudiera ser igualmente aplicada a los métodos no lineales.

La formulación presentada fue descrita para el dominio de la frecuencia y puede ser aplicada a muchos paradigmas experimentales como el estudio del M/EEG espontáneo, o de la repuesta evocada de estado-estable donde, en lugar de la evolución temporal de la señal, estamos más interesados en la distribución espacial de la DCP que genera la actividad del M/EEG a una o varias frecuencias. Sin embargo, el método puede ser aplicado de la misma forma al caso del dominio del tiempo, siempre y cuando tengamos en cuenta la suposición de independencia entre los instantes de tiempo y que las distribuciones de probabilidad en ese caso, serían definidas sobre los números reales. Esta forma de analizar los datos, a pesar de ser muy simplificada para el caso temporal, es ampliamente usada en el análisis de potenciales evocados, donde es de interés la localización de los generadores de la actividad asociada con picos característicos de la señal de voltaje en los electrodos.

CAPÍTULO 3

RECONSTRUCCIÓN DE FUENTES DEL M/EEG CON RESTRICCIONES ESPACIO-TEMPORALES

CAPÍTULO 3

RECONSTRUCCIÓN DE FUENTES DEL M/EEG CON RESTRICCIONES ESPACIO-TEMPORALES

3.1 Introducción

En el Capítulo anterior propusimos un método Bayesiano para la reconstrucción de fuentes del M/EEG en un instante de tiempo o en una frecuencia específica de interés, mediante el uso de restricciones espaciales. En este Capítulo sin embargo estamos interesados en resolver el PI del M/EEG cuando estamos en presencia de toda la serie de tiempo de M/EEG recogida en todos los sensores o cuando disponemos del espectro correspondiente variante en el tiempo. La limitación fundamental del enfoque del Capítulo 2 en este caso consiste en que no tiene en cuenta la información acerca de las características temporales de la actividad, despreciando de esa forma las correlaciones temporales que pudieran estar asociadas al fenómeno fisiológico subyacente.

Por otro lado, cualquiera que sea la elección de la restricción espacial, la mayoría de las aplicaciones de reconstrucción de fuentes actuales en esta situación, siguen una estrategia de procesamiento en serie de una sola pasada. En los enfoques *espacio-temporales*, el procesamiento espacial primero resuelve el PI para cada instante de tiempo. Los modelos temporales son aplicados luego a la DCP obtenida (Darvas y col., 2004, Kiebel y Friston, 2004, Brookes y col., 2004). En los enfoques *temporo-espaciales*, los métodos de series de tiempo se aplican primero en el espacio de los

sensores para identificar componentes de interés usando por ejemplo análisis tiempo-frecuencia o “ventaneo” temporal (Rugg y Coles, 1995). Posteriormente se resuelve el PI basado en estos componentes.

En este Capítulo proponemos una estrategia de múltiples pasadas, donde los estimados de parámetros temporales y espaciales se puedan mejorar de manera iterativa para proporcionar una solución óptima y mutuamente restringida. Para ello, proponemos una generalización del MGP que subyace en el método “instantáneo” de reconstrucción de fuentes del M/EEG descrito en el Capítulo 2, de manera que permita tener en cuenta la información presente en el M/EEG acerca de la evolución temporal de la actividad cerebral. Finalmente el MGP propuesto se puede invertir usando el enfoque BV, y así obtener la DCP deseada.

3.2 Problema Directo y Ecuación de Observación

Como ya vimos en el Capítulo 2 el objetivo del PI del M/EEG es calcular la DCP (\mathbf{J}) dentro del cerebro a partir de la actividad del M/EEG (\mathbf{Y}). Si tenemos $m = 1, \dots, M$ sensores, $g = 1, \dots, G$ posibles generadores y $t = 1, \dots, T$ instantes de tiempo, entonces \mathbf{J} y \mathbf{Y} tienen dimensiones $G \times T$ y $M \times T$, respectivamente. Dado que estamos interesados en la modelación de las características temporales de la actividad cerebral, las aplicaciones de este capítulo usan una RA fija que confina la DCP a la superficie cortical. En este caso el espacio de generadores se define por los G nodos de una triangulación de la corteza cerebral y la orientación de la DCP en cada generador se restringe a ser perpendicular a la superficie cortical. Por lo tanto, cada componente de \mathbf{J} es un escalar que representa la magnitud y signo del vector de la DCP en posiciones e instantes de tiempo específicos. El Problema Directo incorpora entonces dos mapeos:

$$\begin{aligned}\mathbf{J}_{T \times G}^T &= \mathbf{X}_{T \times K} \mathbf{W}_{K \times G} + \mathbf{Z}_{T \times G} \\ \mathbf{Y}_{M \times T} &= \mathbf{K}_{M \times G} \mathbf{J}_{G \times T} + \mathbf{E}_{M \times T}\end{aligned}\tag{3.1}$$

donde \mathbf{K} es el CG eléctrico/magnético; \mathbf{X} contiene K funciones base temporales ($k = 1, \dots, K$) que usamos para modelar la señal de interés dentro del cerebro; y \mathbf{W} son los coeficientes de regresión a estimar que modelan K efectos de interés evocados por el estímulo en cada generador. Además \mathbf{E} y \mathbf{Z} son el ruido experimental y la actividad de fuente no modelada, respectivamente. El primer mapeo especifica un MLG en el dominio del tiempo para la DCP que es muy similar al usado frecuentemente en el análisis de IRMf (Frackowiak y *col.*, 2003). El segundo mapeo representa el PD tradicional del M/EEG, que relaciona la DCP con la señal en los sensores en cada instante de tiempo, usando para ello la matriz del CG eléctrico/magnético.

3.2.3 Modelos temporales para la Densidad de Corriente Primaria

A partir de (3.1) vemos que el éxito del nuevo enfoque dependerá de nuestra habilidad para caracterizar las respuestas neurales usando MLGs. Existe una amplia literatura que sugiere que esto es realmente posible. El tipo de modelo temporal necesario dependerá de la respuesta M/EEG que nos interese. Estos componentes pueden ser (i) realizaciones simples del experimento, (ii) componentes evocados (estado-estable o PREs) o (iii) componentes inducidos (Tallon-Baudry y Bertrand, 1999). En este capítulo nos concentramos en los PREs, por lo que en el Anexo C revisamos brevemente tres enfoques diferentes para seleccionar funciones base temporales apropiadas para los PREs: (i) basados en Componentes Sinusoides Amortiguados (Osborne y Smyth, 1991; Demiralp y *col.*, 1998), (ii) basados en wavelets (Unser y Aldoubri, 1996; Tallon-Baudry y Bertrand, 1999) y (iii) basados en el Análisis de Componentes Principales (ACP)

(Mosher y Leía, 1998; Friston Mosher y Leía, 1998; Friston y *col.*, 2005). Estas funciones base formarán las columnas de la matriz de diseño \mathbf{X} del MLG.

3.2.3 Dimensionalidad

Cualquiera que sea la elección de la base, es crucial que la dimensión del sub-espacio de la señal sea menor que la dimensión de la serie de tiempo original ($K < T$). Esto es necesario para que la información temporal sea efectiva, tanto desde una perspectiva estadística como computacional. Es decir, en teoría uno esperaría que la dimensionalidad de los generadores de los PREs sea bastante pequeña. Esto se debe a las variedades de baja dimensión que surgen durante la sincronización de sistemas dinámicos no lineales acoplados (Breakspear y Terry, 2002). En la práctica, la dimensionalidad óptima puede ser hallada automáticamente usando varios métodos. Para los wavelets esto se puede obtener usando métodos de selección wavelet (Donoho y Johnstone, 1994, Clyde y *col.*, 1998), para ACP usando varios criterios de selección del orden del modelo (Minka, 2000) y para Componentes Sinusoidales Amortiguados (CSAs), se usan criterios de selección de orden para modelos AR (Roberts y Penny, 2002). Adicionalmente, es posible calcular la evidencia o la ELN del modelo de reconstrucción de fuentes que hemos propuesto y usarla para optimizar el conjunto de funciones base.

3.3 Modelo Generativo Probabilístico

El método que proponemos se basa en el MGP de tres niveles que se muestra en la Figura 3.1

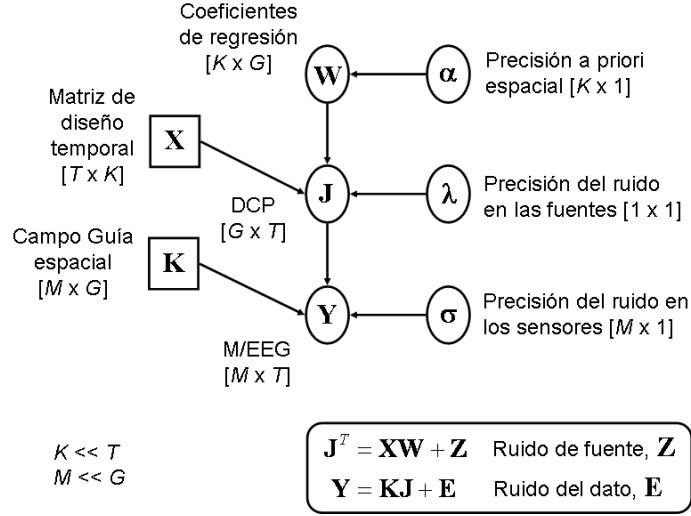


Figura 3.1 Modelo generativo para la reconstrucción de fuentes con restricciones espacio-temporales.

La distribución conjunta correspondiente se escribe de la siguiente forma

$$p(\mathbf{Y}, \mathbf{J}, \mathbf{W}, \boldsymbol{\sigma}, \lambda, \boldsymbol{\alpha}) = p(\mathbf{Y}|\mathbf{J}, \boldsymbol{\sigma}) p(\mathbf{J}|\mathbf{W}, \lambda) p(\mathbf{W}|\boldsymbol{\alpha}) p(\boldsymbol{\sigma}) p(\lambda) p(\boldsymbol{\alpha}) \quad (3.2)$$

Como vemos este modelo extiende el MGP espacial estándar descrito en el Capítulo 2 (Figura 2.1), mediante la inclusión de una distribución de probabilidad a priori sobre la DCP, que incorpora un MLG en el dominio del tiempo en cada generador. El tercer nivel del modelo es una distribución a priori que refleja nuestra incertidumbre a priori sobre los coeficientes de regresión \mathbf{W} .

3.3.1 Verosimilitud

Bajo la suposición de Gaussianidad e independencia del ruido de observación \mathbf{E} en (3.1), la verosimilitud se escribe como

$$p(\mathbf{Y}|\mathbf{J}, \boldsymbol{\sigma}) = \prod_{t=1}^T N(\mathbf{y}_{\cdot,t}; \mathbf{K}\mathbf{j}_{\cdot,t}, \text{diag}(\boldsymbol{\sigma})^{-1}) \quad (3.3)$$

Nótese que a diferencia del modelo estándar del Capítulo 2 (ecuación (2.5)), aquí usamos precisiones diferentes para el ruido en cada sensor, de manera que el m -ésimo elemento de $\boldsymbol{\sigma}$ es la precisión del ruido en el sensor m .

3.3.2 Distribución a priori temporal para la Densidad de Corriente Primaria

Asumiendo que el ruido de fuente \mathbf{Z} es Gaussiano e iid, podemos escribir el primer mapeo en (3.1) en forma de una distribución a priori sobre la DCP

$$p(\mathbf{J}|\mathbf{W}, \lambda) = \prod_{t=1}^T N(\mathbf{j}_t; \mathbf{W}^T \mathbf{x}_{t\cdot}, \lambda^{-1} \mathbf{I}_G) \quad (3.4)$$

Donde la fila t de \mathbf{X} es $\mathbf{x}_{t\cdot}$. Es decir, que la evolución temporal de la DCP en cada generador se restringe usando la matriz $\mathbf{X}_{T \times K}$ de funciones base temporales. La precisión del ruido en las fuentes está dada por λ . En este caso λ es un escalar, pero el modelo puede ser fácilmente extendido para el caso donde λ es un vector, lo que permite considerar diferentes precisiones del ruido para generadores diferentes. Como ya dijimos, en este capítulo analizaremos los PREs (Rugg y Coles, 1995), por lo que el MLG en el dominio del tiempo se usa para describir la DCP relacionada a eventos, mientras que la actividad de fuente restante corresponderá a la actividad espontánea. La cantidad λ^{-1} puede por lo tanto ser interpretada como la varianza de la actividad espontánea en las fuentes.

3.3.3 Distribución a priori espacial para los coeficientes de regresión

Los coeficientes de regresión determinan el peso de las funciones base temporales. En nuestro caso, la distribución a priori para estos coeficientes tiene la forma

$$p(\mathbf{W}|\boldsymbol{\alpha}) = \prod_{k=1}^K N(\mathbf{w}_{k\cdot}; \mathbf{0}, \alpha_k^{-1} \mathbf{D}^{-1}) \quad (3.5)$$

Como vemos, el tercer nivel del modelo es una a priori espacial donde cada imagen de coeficientes de regresión \mathbf{w}_k . (fila de \mathbf{W}) está espacialmente restringido al escoger una forma específica para la matriz de covarianzas \mathbf{D} . Por lo tanto, la distribución a priori espacial que normalmente se escoge directamente sobre la DCP, aparece aquí en un nivel jerárquico superior. Nótese que usamos una precisión espacial α_k diferente para cada efecto de interés.

Dado que la atención de este Capítulo se centra principalmente en la modelación de las características temporales de la señal, las aplicaciones que presentamos usan RM fijas de tipo Laplaciana, por su simplicidad y facilidad de computo. Sin embargo, el formalismo que se propone permite la inclusión de RM más sofisticadas. En nuestro caso entonces $\mathbf{D} = \mathbf{L}^T \mathbf{L}$, donde \mathbf{L} es el Laplaciano superficial definido como

$$L_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{si } i = j \\ -\frac{1}{N_{ij}}, & \text{para } i \text{ y } j \text{ vecinos geodesicos} \\ 0, & \text{de otra forma} \end{cases}$$

donde N_{ij} es la media geométrica del número de vecinos de los generadores i y j . Esta distribución a priori ya ha sido utilizada anteriormente en el contexto de IRMF, con vecinos Euclidianos (Woolrich y col., 2004).

3.3.4 Distribuciones a priori conjugadas para las precisiones

El primer nivel del modelo asume que existe un ruido Gaussiano \mathbf{e}_t en los sensores, con media cero y covarianza $\text{diag}(\boldsymbol{\sigma})^{-1}$. Esta covarianza puede ser estimada partir del período de pre-estímulo o línea de base cuando tales datos están disponibles (Sahani y Nagarajan, 2004). Nuestro enfoque sin embargo provee un esquema para estimar $\boldsymbol{\sigma}$ si

esto fuera necesario. Adicionalmente imponemos distribuciones a priori conjugadas Gamma sobre las variables de precisión $\boldsymbol{\sigma}$, λ y $\boldsymbol{\alpha}$.

$$\begin{aligned}
 p(\boldsymbol{\sigma}) &= \prod_{m=1}^M Ga\left(\sigma_m; b_{\sigma_{prior}}, c_{\sigma_{prior}}\right) \\
 p(\lambda) &= Ga\left(\lambda; b_{\lambda_{prior}}, c_{\lambda_{prior}}\right) \\
 p(\boldsymbol{\alpha}) &= \prod_{k=1}^K Ga\left(\alpha_k; b_{\alpha_{prior}}, c_{\alpha_{prior}}\right)
 \end{aligned} \tag{3.6}$$

Esto permite la inclusión de información a priori adicional. Por ejemplo, en lugar de usar la línea de base para estimar la matriz de covarianzas del ruido, pudiéramos usar estos datos para estimar la varianza en cada sensor. Esta información puede usarse para definir $b_{\sigma_{prior}}$ y $c_{\sigma_{prior}}$, permitiendo que los estimados del ruido durante los períodos de interés, sean restringidos de forma débil por los calculados a partir de la línea de base. De manera similar, pudiéramos imponer restricciones más fuertes o más débiles sobre \mathbf{w}_k , definiendo $b_{\alpha_{prior}}$ y $c_{\alpha_{prior}}$ apropiadamente. Las aplicaciones en este capítulo, sin embargo, usan a prioris Gamma no informativas. Esto significa que $\boldsymbol{\sigma}$, λ y $\boldsymbol{\alpha}$ serán estimadas únicamente a partir de los datos \mathbf{Y} .

3.4 Problema inverso: Enfoque Bayesiano Variacional

Para hacer inferencias sobre las fuentes que subyacen en el M/EEG necesitamos invertir el MGP propuesto, para obtener la distribución a posteriori $p(\mathbf{J}|\mathbf{Y})$. En principio esto es bien sencillo y se puede conseguir usando métodos Bayesianos estándar (Gelman y *col.*, 1995). Esto ha sido implementado eficientemente para soluciones inversas bipolares usando MCMC (Schmidt y *col.*, 1999). Sin embargo, es computacionalmente muy costoso para las soluciones distribuidas (Auranen y *col.*, 2005). En este trabajo

adoptamos el esquema de inferencia aproximado BV o Aproximación de la ELN descrito en el Capítulo 1, debido a su eficiencia computacional.

3.4.1 Aproximación de Campo Medio

Para nuestro modelo de reconstrucción de fuentes tenemos la siguiente factorización de la distribución a posteriori aproximada

$$q(\mathbf{J}, \mathbf{W}, \mathbf{a}, \lambda, \boldsymbol{\sigma}) = \prod_{t=1}^T q(\mathbf{j}_t) \prod_g^G q(\mathbf{w}_{\cdot g}) \prod_{k=1}^K q(\alpha_k) \prod_{m=1}^M q(\sigma_m) q(\lambda) \quad (3.7)$$

En esta expresión, la Aproximación de Campo Medio consiste únicamente en asumir que la distribución a posteriori de los coeficientes de regresión se factoriza sobre los generadores. El resto de las factorizaciones se obtienen automáticamente de la forma de la verosimilitud y de las distribuciones a priori. Esta suposición se debe a que, debido a la distribución a priori espacial (ecuación (3.5)), los coeficientes de regresión en la distribución a posteriori exacta $p(\mathbf{W}|\mathbf{Y})$ estarán correlacionados espacialmente lo cual es demasiado costoso para las computadoras personales actuales. Sin embargo, como veremos más adelante, las actualizaciones para las distribuciones factorizadas $q(\mathbf{w}_{\cdot g})$, estimulan a que las medias a posteriori aproximadas sean similares en generadores vecinos, obteniendo así el efecto deseado de la distribución a priori espacial. La siguiente sección describe entonces la actualización para cada una de las distribuciones a posteriori aproximadas así como para los estimadores de sus parámetros. Los detalles de las derivaciones aparecen en el anexo C.

3.4.2 Actualizaciones para la Densidad de Corriente Primaria

Las actualizaciones para la DCP están dadas por

$$q(\mathbf{j}_{.t}) = N(\mathbf{j}_{.t}; \hat{\mathbf{j}}_{.t}, \hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_{.t}}) \quad (3.8)$$

$$\hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_{.t}} = (\mathbf{K}^T \hat{\Omega} \mathbf{K} + \hat{\lambda} \mathbf{I}_G)^{-1} \quad (3.9)$$

$$\hat{\mathbf{j}}_{.t} = \hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_{.t}} (\mathbf{K}^T \hat{\Omega} \mathbf{y}_{.t} + \hat{\lambda} \hat{\mathbf{W}}^T \mathbf{x}_{.t}) \quad (3.10)$$

donde $\hat{\Omega} = \text{diag}(\hat{\sigma})$, $\hat{\lambda}$ y $\hat{\mathbf{W}}$ son estimadores que se definen en las secciones subsiguientes. La ecuación (3.10) muestra que el estimador de la DCP es el resultado de una deconvolución espacio-temporal. La contribución espacial al estimador es $\mathbf{K}^T \hat{\Omega} \mathbf{y}_{.t}$ y la contribución temporal es $\hat{\lambda} \hat{\mathbf{W}}^T \mathbf{x}_{.t}$. Nótese que cada contribución está pesada por su precisión relativa $\hat{\Omega}$ y $\hat{\lambda}$, las cuales son estimadas a partir de los datos. Esto significa que el estimador de la DCP se deriva de una deconvolución espacio-temporal regularizada automáticamente. Una dificultad práctica con la ecuación (3.10) es que la matriz de covarianzas $\hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_{.t}}$ tiene dimensiones $G \times G$. Esto constituye por lo tanto un problema. En el Anexo C, presentamos una solución factible con el uso de la Descomposición en Valores Singulares y del teorema de inversión matricial.

Una alternativa para este cálculo es ignorar el término de regularización en (3.10).

Vemos entonces que $\hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_{.t}} \mathbf{K}^T \hat{\Omega} = (\mathbf{K}^T \hat{\Omega} \mathbf{K})^+ \mathbf{K}^T \hat{\Omega} = \mathbf{B}_w^T$, lo que es equivalente a los llamados métodos *beamformer* (Robinson y Vrba, 1999). La ecuación (3.10) nos muestra entonces que el estimador de la DCP usa predicciones *beamformer* $\mathbf{B}_w^T \mathbf{y}_{.t}$, que se modifican usando un modelo temporal. Como veremos más adelante, esto nos permitirá estimar fuentes correlacionadas temporalmente, lo cual no es posible con los métodos *beamformer* tradicionales.

3.4.3 Actualizaciones de los coeficientes de regresión

Las actualizaciones para los coeficientes de regresión están dadas por

$$\begin{aligned}
 q(\mathbf{w}_{\cdot g}) &= N(\mathbf{w}_{\cdot g}; \hat{\mathbf{w}}_{\cdot g}, \hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_{\cdot g}}) \\
 \hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_{\cdot g}} &= \left(\hat{\lambda} \mathbf{X}^T \mathbf{X} + d_{gg} \text{diag}(\hat{\mathbf{a}}) \right)^{-1} \\
 \hat{\mathbf{w}}_{\cdot g} &= \hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_{\cdot g}} \left(\hat{\lambda} \mathbf{X}^T \hat{\mathbf{j}}_{g\cdot} + \text{diag}(\hat{\mathbf{a}}) \mathbf{r}_g \right)
 \end{aligned} \tag{3.11}$$

donde $\hat{\lambda}$ y $\hat{\mathbf{a}}$ se definen más adelante, d_{gg} es el g -ésimo elemento diagonal de \mathbf{D} , y \mathbf{r}_g es la suma pesada de los estimadores para los coeficientes de regresión vecinos

$$\mathbf{r}_g = \sum_{g'=1, g' \neq g}^G d_{gg'} \hat{\mathbf{w}}_{\cdot g'} \tag{3.12}$$

Aquí $d_{gg'}$ representa el elemento (g, g') de la matriz \mathbf{D} . La expresión para $\hat{\mathbf{w}}_{\cdot g}$ en (3.11), indica por lo tanto que los estimados de los coeficientes de regresión en un generador dado, dependen de los coeficientes en los generadores vecinos. Este es el efecto deseado de la distribución a priori espacial y se preserva a pesar de la factorización asumida en la distribución a posteriori aproximada. Al igual que para la DCP, esta ecuación puede interpretarse como la combinación de una contribución temporal $\hat{\lambda} \mathbf{X}^T \hat{\mathbf{j}}_{g\cdot}$ y una espacial $\text{diag}(\hat{\mathbf{a}}) \mathbf{r}_g$ dada por la distribución a priori. De nuevo, cada contribución se pesa por su precisión relativa. Por otro lado, el término $\mathbf{X}^T \hat{\mathbf{j}}_{g\cdot}$ implica que los valores de la DCP deben estar disponibles en todos los generadores y para todos los instantes de tiempo. A pesar de que esta información es totalmente asequible (y es de hecho el objetivo central de la reconstrucción de fuentes), es computacionalmente ineficiente almacenar tales datos durante la estimación de los

parámetros. En su lugar, se puede lograr un ahorro computacional al proyectar los datos \mathbf{Y} sobre la matriz de diseño \mathbf{X} como se muestra en el Anexo C.

Finalmente, la actualización para la covarianza en la ecuación (3.11) muestra que las únicas contribuciones fuera de la diagonal se deben a la matriz de diseño. Por lo tanto, si las funciones base temporales se seleccionan ortogonales, entonces esta covarianza a posteriori será diagonal, trayendo consigo un ahorro potencialmente grande de memoria computacional. Un beneficio del enfoque propuesto, sin embargo, es que bases no ortogonales pueden ser consideradas. Esto puede permitir una descripción más natural y compacta de los datos.

3.4.4 Precisión del modelo temporal para la Densidad de Corriente Primaria

Las actualizaciones para la precisión del modelo temporal están dadas por

$$\begin{aligned}
 q(\lambda) &= Ga\left(\lambda; b_{\lambda_{post}}, c_{\lambda_{post}}\right) \\
 \frac{1}{b_{\lambda_{post}}} &= \frac{1}{b_{\lambda_{prior}}} + \frac{1}{2} \sum_{t=1}^T \left(\left\| \hat{\mathbf{j}}_{i,t} - \hat{\mathbf{W}}^T \mathbf{x}_{i,t} \right\|^2 + tr\left(\hat{\Sigma}_{i,t}\right) + \sum_{g=1}^G \mathbf{x}_{i,t}^T \hat{\Sigma}_{w_g} \mathbf{x}_{i,t} \right) \\
 c_{\lambda_{post}} &= c_{\lambda_{prior}} + \frac{GT}{2} \\
 \hat{\lambda} &= b_{\lambda_{post}} c_{\lambda_{post}}
 \end{aligned} \tag{3.13}$$

Dentro del contexto del análisis de los PREs, estas expresiones conducen a un estimado de la varianza de la actividad espontánea en el espacio de fuente ($\hat{\lambda}^{-1}$). El término $tr\left(\hat{\Sigma}_{i,t}\right)$ puede ser computado de manera eficiente como se describe en el Anexo C.

3.4.5 Precisión del ruido experimental

Las actualizaciones para la precisión del ruido en los sensores están dadas por

$$\begin{aligned}
q(\sigma_m) &= Ga(\sigma_m; b_{\sigma_m}, c_{\sigma_m}) \\
\frac{1}{b_{\sigma_m}} &= \frac{1}{b_{\sigma_{prior}}} + \frac{1}{2} \sum_{t=1}^T \left((y_{mt} - \mathbf{k}_m^T \hat{\mathbf{j}}_{\cdot,t})^2 + \mathbf{k}_m^T \hat{\Sigma}_{\cdot,t} \mathbf{k}_m \right) \\
c_{\sigma_m} &= c_{\sigma_{prior}} + \frac{T}{2} \\
\hat{\sigma}_m &= b_{\sigma_m} c_{\sigma_m}
\end{aligned} \tag{3.14}$$

Estas expresiones conducen a un estimado de la varianza del ruido de observación en el sensor m $\hat{\sigma}_m^{-1}$. El término $\mathbf{k}_m^T \hat{\Sigma}_{\cdot,t} \mathbf{k}_m$ puede ser computado de manera eficiente como se describe en el Anexo C.

3.4.6 Precisión de la distribución a priori para los coeficientes de regresión

Las actualizaciones de la distribución a priori espacial están dadas por

$$\begin{aligned}
q(\alpha_k) &= Ga(\alpha_k; b_{\alpha_k}, c_{\alpha_k}) \\
\frac{1}{b_{\alpha_k}} &= \frac{1}{b_{\alpha_{prior}}} + \frac{1}{2} \left\| \mathbf{D} \hat{\mathbf{w}}_{\cdot,k} \right\|^2 + \sum_{g=1}^G d_{gg} s_{gk} \\
c_{\alpha_k} &= c_{\alpha_{prior}} + \frac{G}{2} \\
\hat{\alpha}_k &= b_{\alpha_k} c_{\alpha_k}
\end{aligned} \tag{3.15}$$

donde s_{gk} es k -ésimo elemento diagonal de $\hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_{\cdot,g}}$. Al igual que en los casos anteriores, estas expresiones conducen a un estimado de la varianza espacial de los efectos de interés ($\hat{\alpha}_k^{-1}$) y puede ser calculada de manera eficiente.

3.4.7 Ajuste del modelo usando la Energía Libre Negativa

Para resumir, nuestro modelo de reconstrucción de fuentes se ajusta a los datos al aplicar iterativamente las ecuaciones de actualización anteriores hasta que el cambio en la energía libre negativa F sea menor que una tolerancia dada. La expresión para F en nuestro caso tiene la forma

$$\begin{aligned}
F = L_{av} - KL[q(\mathbf{J})\|p(\mathbf{J})] - KL[q(\mathbf{W})\|p(\mathbf{W})] - \\
- KL[q(\boldsymbol{\alpha})\|p(\boldsymbol{\alpha})] - KL[q(\lambda)\|p(\lambda)] - KL[q(\boldsymbol{\sigma})\|p(\boldsymbol{\sigma})]
\end{aligned}
\tag{3.16}$$

donde L_{av} es la log-verosimilitud promedio y los términos KL son las divergencias o distancias de Kullback-Liebler entre las distribuciones a posteriori aproximadas y las distribuciones a priori. Las expresiones para todos los términos de la ecuación (3.16) se obtienen en el Anexo C. El valor de F puede usarse además para optimizar diferentes aspectos del modelo, como el número de funciones base usadas en el MLG temporal para la DCP.

3.5 Resultados

Esta sección presenta algunos resultados de la aplicación del método propuesto tanto en simulaciones como en datos experimentales de EEG, así como la comparación de los mismos con el método LORETA (ver Capítulo 2). En lo siguiente, nos referimos al nuevo enfoque como “BV-MLG”.

3.5.1 Simulación de Potenciales Relacionados a Eventos

Utilizamos nuestro generativo para simular una actividad similar a un PRE usando los regresores que se muestran en la Figura 3.2. Un regresor imita un componente temprano (azul), mientras que el otro simula un componente tardío (rojo). Nótese que los regresores usados tienen un grado de correlación significativo ($Corr = 0.48$). Estos regresores fueron derivados de un modelo de masa neural que describe actividades en una red de áreas corticales distribuida (David y Friston, 2003). Esto le brinda a las simulaciones un grado de credibilidad biológica.

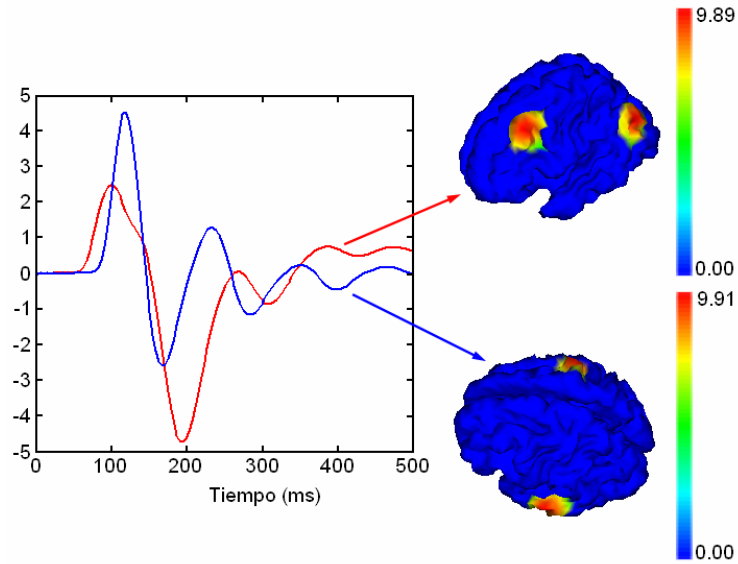


Figura 3.2 Perfiles temporales (izquierda) y espaciales (derecha) de las fuentes simuladas.

Las distribuciones espaciales de los dos coeficientes de regresión usados se muestran también en la Figura 3.2, y consisten de funciones Gaussianas espaciales, con una amplitud máxima de 10, y un FWHM de 20mm, localizadas en diferentes regiones de la corteza cerebral. Como resultado se obtienen dos configuraciones espaciales de DCP, con evoluciones temporales diferentes.

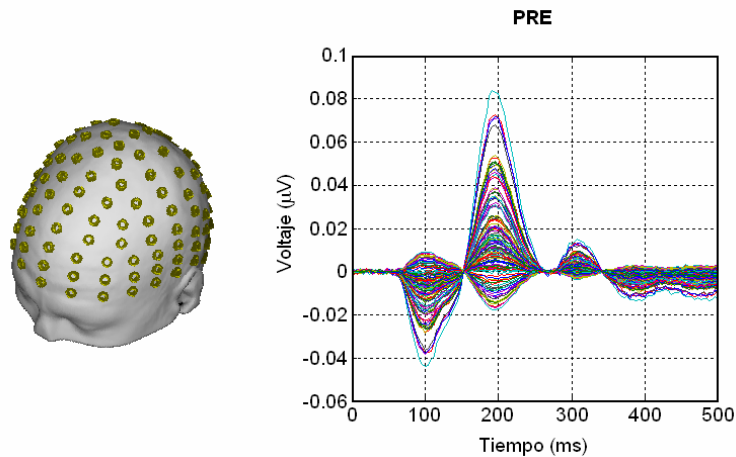


Figura 3.3 Arreglo de 128 electrodos correspondiente al sistema BioSemi ActiveTwo (izquierda) y PRE simulado (derecha).

El espacio de los sensores se definió usando $M = 128$ electrodos del sistema BioSemi ActiveTwo que se muestra en la Figura 3.3. Usamos el modelo de tres esferas concéntricas para calcular el CG eléctrico (Rush y Driscoll, 1969). Las esferas fueron ajustadas al cuero cabelludo, el cráneo y el tejido cerebral de un cerebro “típico” de la base de datos del Instituto Neurológico de Montreal (Evans y *col.*, 1993). El espacio de fuente consistió de una malla de $G = 10,242$ puntos correspondientes a los vértices de triángulos obtenidos mediante el teselado de la superficie correspondiente a la interface entre la corteza y la sustancia blanca del propio cerebro.

Generamos entonces 10 repeticiones de datos sensoriales usando una RSR de 10 y 40 en los sensores y en los generadores respectivamente. Aquí definimos la RSR como la relación entre la desviación estándar de la señal y la desviación estándar del ruido. Cada repetición consistió de un segmento de señal de 500ms de duración producido con un período de muestreo de 5ms, resultando un total de 5000ms de EEG. Los datos fueron luego promediados sobre todos los ensayos (segmentos) para calcular el PRE que se muestra en la Figura 3.3.

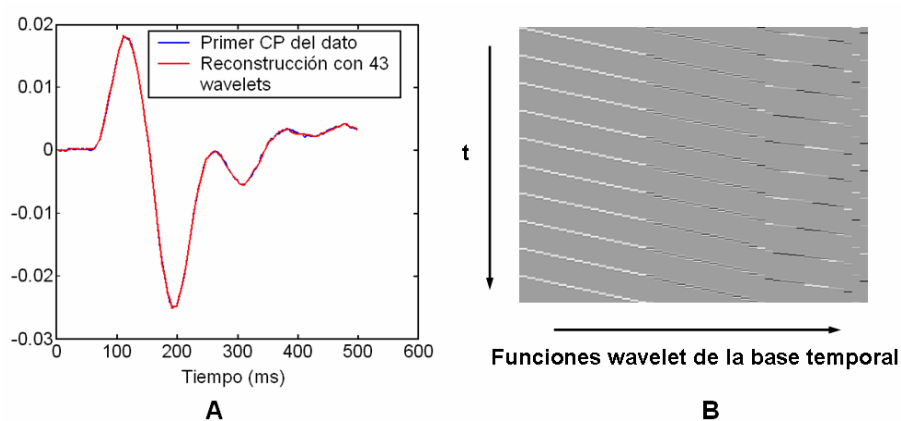


Figura 3.4 (A) Ajuste del primer CP del dato simulado con la base wavelet de Dabechies de 43 elementos. (B) Matriz de diseño del MLG temporal usado para modelar la DCP.

Para definir el MLG temporal de la DCP, extrajimos el primer Componente Principal (CP) de los datos en los sensores y ajustamos una base de funciones wavelet de Daubechies a esta serie de tiempo, usando un método de selección wavelet. Como resultado del ajuste se obtuvieron $K = 43$ funciones base. El ajuste del CP y la matriz de diseño construida a partir de las funciones base obtenidas se muestran en la Figura 3.4. Finalmente, los datos simulados se analizaron entonces usando el método BV-MLG.

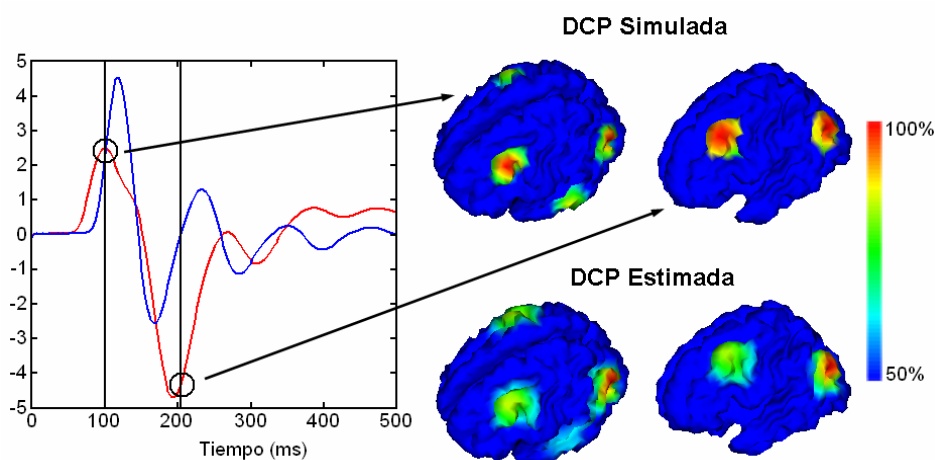


Figura 3.5 DCP simuladas y estimadas para los instantes $t=100ms$ y $t=205ms$ del dato simulado.

Es imposible representar los mapas tomográficos de la DCP obtenida para todos los instantes de tiempo, por lo que nos limitaremos a visualizar solo la DCP para los instantes de tiempo de interés. En este sentido, la práctica usual en el análisis de PREs consiste en calcular la DCP para determinados picos de la forma de onda que tienen un significado fisiológico en términos del proceso neural subyacente. Como se muestra en el PRE de la Figura 3.3, existen dos picos de interés alrededor de las latencias $t = 100ms$ y $t = 205ms$. Las DCPs simuladas para estas latencias, se representan en la Figura 3.5. Como se puede apreciar, el primer pico está asociado con la activación simultánea de las dos configuraciones de fuentes, mientras que al segundo contribuye solo una (Figura

3.5). Esto es compatible con la DCPs estimadas en ambos casos, las cuales también se muestran en la figura 3.5.

3.5.2 Efecto del modelo temporal para la Densidad de Corriente Primaria

Para evaluar el aporte de la información temporal al cálculo de la DCP en el dato simulado, necesitamos reducir el método BV-MLG al caso instantáneo. Esto se logra si asumimos $\mathbf{X} = \mathbf{I}_T$ y $\mathbf{Z} = \mathbf{0}$ en el segundo nivel de nuestro MGP, con lo cual significa que la DCP es idénticamente igual a los coeficientes de regresión. Esto reduce el MGP de tres niveles que hemos propuesto, a un modelo de dos niveles del tipo descrito en el Capítulo 2. En el nivel superior se genera la DCP a partir de la distribución a priori espacial (3.5) sobre los coeficientes de regresión y en el nivel inferior los datos son generados entonces a partir de la función de verosimilitud (3.3). Además, tendremos tantos coeficientes de regresión a estimar en cada generador como número de instantes de tiempo en la señal ($K = T$), por lo que el cálculo se reduce a estimar la DCP en cada instante de tiempo de manera independiente.

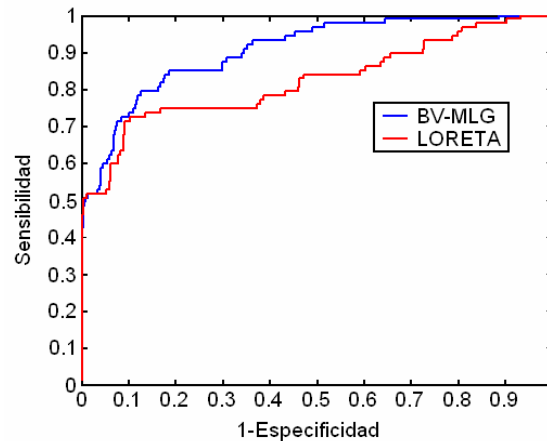


Figura 3.6 Curva ROC de las soluciones BV-MLG y LORETA para $t=100ms$ del dato simulado.

Dada la RM de tipo Laplaciana y la RA cortical asumidas para los coeficientes de regresión en nuestro modelo, la inversión del MGP de dos niveles descrito es

equivalente a calcular la solución LORETA restringida a la superficie cortical en cada instante de tiempo. La Figura 3.6 muestra entonces las curvas ROC (siglas en inglés de Característica Operativa del Receptor) de las soluciones BV-MLG y LORETA para el instante $t = 100ms$. Este es un gráfico de *Sensibilidad* contra $1 - Especificidad$ y fue generado declarando un generador como activado si el módulo de la solución normalizada era mayor que un umbral arbitrario. El umbral se varió de 0.1 a 1 para producir cada punto de la curva. Como podemos ver, la consideración de las características temporales de la actividad se traduce en estimaciones más sensibles de la DCP para cualquier nivel de especificidad.

3.5.3 Potencial Relacionado a Evento de procesamiento de caras

Esta sección presenta un análisis de datos de procesamiento de caras con EEG obtenidos por Henson *y col.* (2003) (Figura 3.7). El experimento involucra la presentación aleatoria de imágenes de 86 caras normales y 86 caras borrosas. La mitad de las caras pertenecen a celebridades (caras familiares) y la otra mitad son caras nuevas, creando tres condiciones en total. En este capítulo consideramos solo dos condiciones: (i) caras (familiares o no) y (ii) Caras borrosas. Las caras borrosas fueron creadas mediante la permutación aleatoria de las fases correspondientes a la transformada directa de Fourier 2D de la imagen, se calcula después la transformada inversa y se aplica una máscara usando el contorno de la imagen original. Es decir, las caras normales y las borrosas, se corresponden en cuanto a propiedades visuales de bajo nivel, como la frecuencia espacial. El sujeto debe juzgar la simetría de cada imagen con respecto a una línea vertical imaginaria a través del centro de la imagen. Las imágenes fueron presentadas durante 600ms, cada 3600ms.

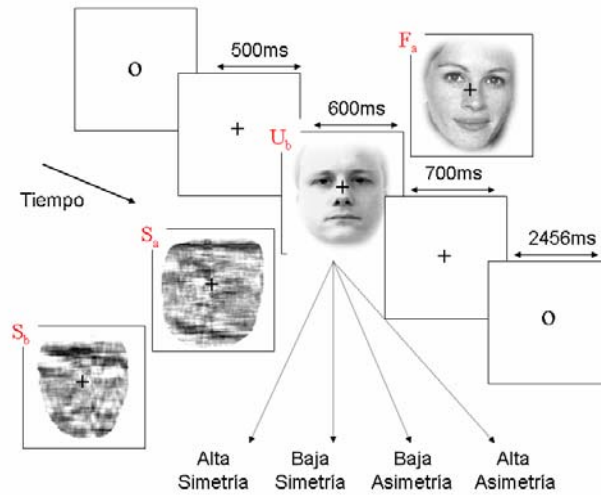


Figura 3.7 Paradigma experimental de procesamiento de caras.

Los datos de EEG se adquirieron con el sistema de 128-canales BioSemi ActiveTwo y una frecuencia de muestreo de 1024 Hz. Posteriormente fueron referenciados al promedio de los electrodos de los lóbulos de las orejas derecha e izquierda y segmentados desde -200ms hasta +600ms.

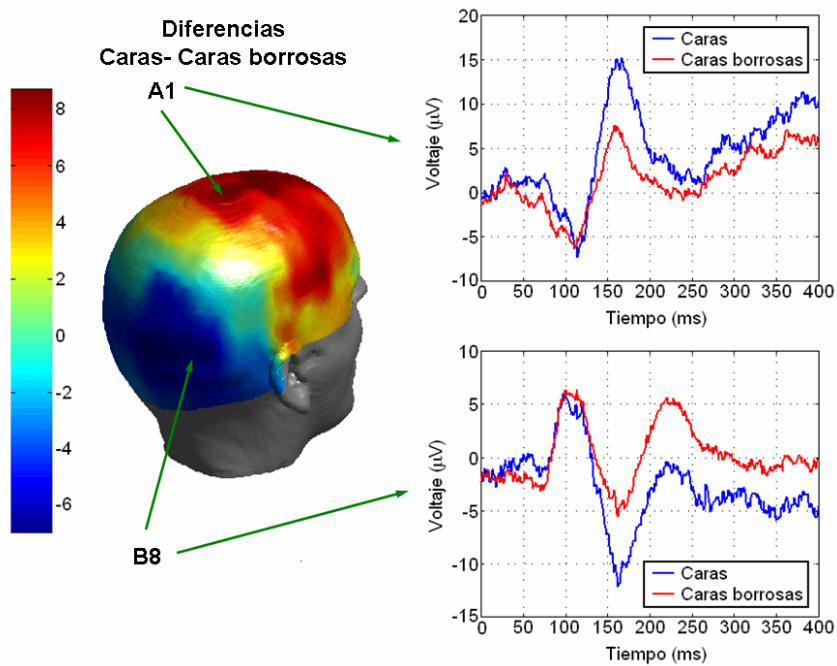


Figura 3.8 Diferencia topográfica entre las condiciones Caras y Caras borrosas en instante $t=160ms$ (izquierda) y PRE correspondientes a los electrodos A1 y B8 en las dos condiciones.

Estos segmentos fueron examinados luego en busca de artefactos, definidos como puntos en el tiempo que excedieran un umbral absoluto de $120\mu V$. Un total de 29 de los 172 segmentos fueron rechazados. Se promediaron después los segmentos restantes para producir PREs específicos a cada condición en cada electrodo.

La primera diferencia clara entre caras normales y borrosas tiene un máximo alrededor de los 160ms, apareciendo como una ampliación de un componente negativo (N160) en los canales occipito-temporales (ej. canal B8) o aumento de un pico positivo en Cz (ej. canal A1). Estos efectos se muestran en forma de un mapa topográfico de diferencias y en forma de series de tiempo en la Figura 3.8.

Antes de aplicar el modelo los datos fueron submuestreados y se extrajeron los 128 instantes que siguieron al inicio del estímulo. Estos pasos previos se realizaron ya que usamos el paquete de programas WaveLab para generar las bases wavelets. Este paquete usa un algoritmo piramidal para computar los coeficientes wavelets, por lo que requiere que la cantidad de instantes de tiempo sea una potencia de dos.

Extrajimos entonces el primer CP de los datos en los sensores y se ajustó luego un modelo temporal a esta serie de tiempo usando el método de selección wavelet, basados en wavelets de Battel-Lemarie. Como resultado del ajuste se obtuvieron $K = 23$ funciones base. Los PREs de caras y de caras borrosas se concatenaron entonces para formar un vector de 256 elementos en cada electrodo. La matriz de diseño, se creó usando dos elementos diagonales de bloques idénticos, que contienen la base Battle-Lemarie correspondiente al modelo temporal de las dos condiciones experimentales analizadas (Figura 3.9). El espacio de fuente se definió de la misma forma que para las simulaciones.

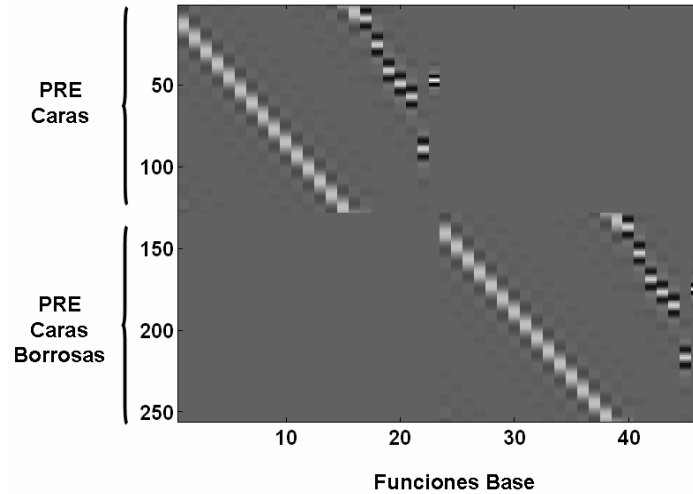


Figura 3.9 Matriz de diseño del MLG temporal usado para modelar la DCP del dato de procesamiento de caras

Aplicamos luego el algoritmo BV-MLG y obtuvimos la solución después de 20 minutos de procesamiento.

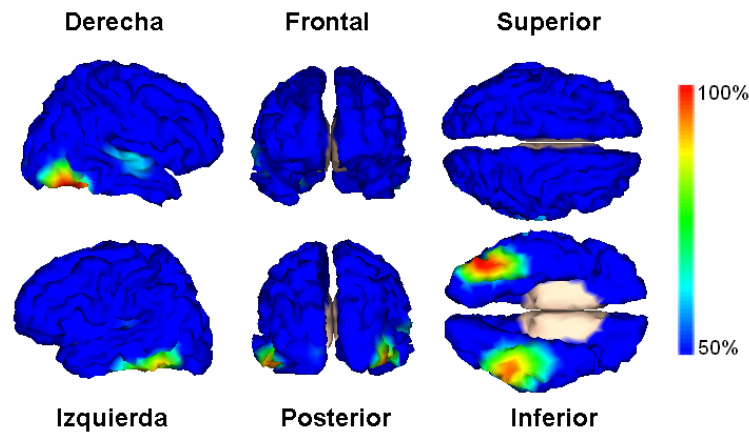


Figura 3.10 Diferencias entre las DCP correspondientes a las condiciones de Caras y Caras borrosas en el instante $t=160ms$ del dato de procesamiento de caras.

La Figura 3.10 representa los mapas tomográficos de la diferencia caras menos caras borrosas, para $t = 160ms$. Las imágenes muestran diferencias en el valor absoluto de la DCP en cada generador. Se usó un umbral del 50% de la diferencia máxima en este instante de tiempo. Con este umbral aparecen tres regiones principales de activación en

(i) el área fusiforme derecha, (ii) área fusiforme izquierda y (iii) temporal derecha. La región de mayores diferencias se obtiene en el área fusiforme derecha. Estas activaciones son consistentes con análisis anteriores de IRMf (Henson y *col.*, 2003) y MEG, donde resultó que el procesamiento de caras se encuentra lateralizado en el hemisferio derecho y especialmente en la corteza fusiforme. Adicionalmente, las activaciones en la región temporal, aunque no resulta significativa en análisis de efectos aleatorios grupal, son sin embargo compatibles con la variabilidad entre-sujetos observada en este tipo de tarea (Rik Henson, comunicación personal). Un paradigma similar para el IRMf, será analizado en el Capítulo 4.

3.6. Discusión

En este capítulo hemos descrito un nuevo método de reconstrucción de fuentes del M/EEG que usa un enfoque de deconvolución espacio-temporal basado en el modelo. Las fuentes se reconstruyen al invertir un MGP que comprende un proceso temporal y un proceso espacial. Este enfoque se basa en el hecho de que las señales de M/EEG se dispersan tanto en tiempo como en espacio. Esto proviene de la noción de que, de manera general, el M/EEG refleja la actividad neuronal de un sistema dinámico distribuido espacialmente. En dependencia de la naturaleza de la tarea experimental, esta actividad puede estar muy localizada o muy distribuida, y su dinámica puede ser más o menos compleja. En un extremo, al escuchar por ejemplo estímulos auditivos simples, se producen actividades cerebrales que se encuentran muy localizadas en tiempo y espacio. Esta actividad se describe muy bien a través de un dipolo localizado en el tallo cerebral y que refleja una única explosión de actividad neural a $t = 20ms$ post estímulo. Tareas más complicadas, tales como el paradigma de procesamiento de caras, provocan

respuestas espacialmente distribuidas y con dinámicas más complicadas, que aparecen en el PRE en forma de respuestas sinusoidales amortiguadas. En este capítulo hemos adoptado la posición de que, al modelar explícitamente esta evolución temporal, podemos obtener mejores reconstrucciones de fuente.

Este punto de vista no es único dentro de la comunidad de reconstrucción de fuentes. De hecho, ya existen un número de enfoques que también usan restricciones temporales. Baillet y Garnero (1997), además de considerar RAs, han propuesto restricciones temporales que penalizan diferencias cuadráticas entre instantes de tiempo vecinos (suavidad temporal). Schmidt y *col.* (2000) han extendido los métodos dipolares usando una distribución a priori que favorece la correlación en latencias vecinas. Galka y *col.* (2004). han propuesto un modelo de filtraje de Kalman espacio-temporal que se implementa usando modelos AR lineales con relaciones de vecindad. Este trabajo lo ha extendido Yamashita y *col.* (2004), quien ha desarrollado un algoritmo LORETA dinámico donde el paso de filtraje de Kalman se aproxima usando una variante recursiva de mínimos cuadrados penalizados.

En comparación con estos enfoques, nuestro algoritmo quizás conlleva a restricciones más fuertes. Sin embargo, la simplicidad computacional del ajuste de MLGs, junto con la eficiencia de la inferencia variacional, da como resultado un algoritmo relativamente rápido. Adicionalmente, el MLG puede acomodar modelos con sinusoides amortiguadas y con wavelets, que son ideales para modelar respuestas transientes y no-estacionarias. Por otra parte, las restricciones temporales implícitas en nuestro modelo ayudan a regularizar la solución. De hecho, con M sensores, G fuentes, T instantes de tiempo y

K regresores temporales usados para modelar un PRE, si $K < \frac{MT}{G}$ el problema inverso

deja de ser sub-determinado. En la práctica, sin embargo, la regularización espacial continuará siendo necesaria para mejorar la exactitud de la estimación.

En nuestro método, hemos incorporado descripciones fenomenológicas bien establecidas de los PREs. La aplicación del método al análisis de respuestas inducidas requeriría una extensión relativamente pequeña del esquema propuesto. Esto pudiera dar continuidad al trabajo de Friston y *col.*, (2005) quienes han extendido el modelo de reconstrucción de fuentes usual de dos niveles, mediante la introducción de un tercer nivel para las respuestas inducidas.

Finalmente, el método propuesto ofrece un marco de análisis para M/EEG que resulta muy similar al usado en IRMf. El diseño experimental puede ser codificado en una matriz de diseño, el modelo ser ajustado a los datos, y varios efectos de interés pueden ser comparados mediante el uso de contrastes (Frackowiak y *col.*, 2003). Estos efectos se pueden analizar luego estadísticamente usando MPPs (Friston y Penny, 2003). Es importante señalar, que el modelo no necesita ser corregido por los efectos de comparaciones múltiples que están potencialmente presentes en cualquier juego de datos; y que las fuentes se estiman una sola vez usando una deconvolución espacio-temporal, en lugar de separadamente para cada componente temporal de interés.

CAPÍTULO 4

ANÁLISIS DE IRMf CON RESTRICCIONES ESPACIO-TEMPORALES

CAPÍTULO 4

ANÁLISIS DE IRMf CON RESTRICCIONES ESPACIO-TEMPORALES

4.1 Introducción

Como discutimos en la introducción general de la tesis, el método tradicional de análisis de IRMf se basa en usar un MLG temporal univariado para explicar la serie de tiempo recogida en cada elemento de volumen de la imagen (*voxel*), mientras que las características espaciales se tienen en cuenta de manera arbitraria mediante suavizamiento espacial de los datos. Por otro lado en el marco del MLG Penny y col. (2003) describen la auto-correlación temporal mediante modelación del ruido de observación usando un modelo AR. Para ello estos autores propusieron un MGP que incorpora tanto el MLG como el modelo AR para el ruido (MLG-AR) y que invierten posteriormente usando el enfoque BV.

En este capítulo describimos las características espaciales de la respuesta hemodinámica usando la inferencia Bayesiana. Para ello, extenderemos el MGP descrito por Penny y col. (2003) y que subyace en el método de análisis tradicional de IRMf, para incluir un componente espacial. Este consiste en imponer distribuciones a priori espaciales tanto sobre los coeficientes de regresión del MLG, como sobre los coeficientes AR del modelo para el ruido. Al igual que en Penny y col. (2003), usamos el enfoque BV para invertir el MGP propuesto. En este sentido, nuestro trabajo es una generalización del

enfoque BV de Penny y col. (2003) para incluir distribuciones a priori espaciales en el análisis de IRMf.

4.2 Ecuación de observación

Denotaremos como la matriz \mathbf{Y} de dimensiones $T \times N$, un conjunto de datos de IRMf que consiste de T instantes de tiempo en N voxels. En el marco del MLG, estos datos son explicados en términos de la matriz de diseño \mathbf{X} de dimensiones $T \times K$ que contiene K regresores en T instantes de tiempo, y de una matriz de coeficientes de regresión \mathbf{W} , de dimensiones $K \times N$ que contiene K coeficientes de regresión en los N voxels. El modelo se escribe como

$$\mathbf{Y}_{T \times N} = \mathbf{X}_{T \times K} \mathbf{W}_{K \times N} + \mathbf{E}_{T \times N} \quad (4.1)$$

donde \mathbf{E} es la matriz de errores de observación, de dimensiones $T \times N$. La n -ésima columna de \mathbf{W} ($\mathbf{w}_{.,n}$) contiene por lo tanto los K coeficientes de regresión en el voxel n y la k -ésima fila de \mathbf{W} ($\mathbf{w}_{k.}$), contiene una imagen del coeficiente de regresión k . En el caso del análisis de IRMf el modelo temporal contenido en la matriz de diseño \mathbf{X} se obtiene mediante convolución del estímulo con la respuesta hemodinámica. Esta última puede ser modelada usando modelos paramétricos basados en combinaciones de funciones Gamma ((Friston y col., 1998) o de semi-cosenos (Woolrich y col., 2004), así como puede ser derivada a partir de un modelo biofísico como el modelo del Balón (Buxton y col., 1998; Friston y col., 2002). En nuestro caso usaremos la primera de las variantes mencionadas. En este contexto los coeficientes de regresión \mathbf{W} se usan entonces para modelar efectos de interés asociados con cambios en la respuesta hemodinámica provocados por la activación neuronal en cada voxel.

Los errores serán de observación en (4.1) serán modelados con un proceso AR de orden P . El modelo MLG-AR en cada voxel se escribe entonces como

$$\begin{aligned} \mathbf{y}_{\cdot n} &= \mathbf{X}\mathbf{w}_{\cdot n} + \mathbf{e}_{\cdot n} \\ \mathbf{e}_{\cdot n} &= \tilde{\mathbf{E}}_n \mathbf{a}_{\cdot n} + \mathbf{z}_n \end{aligned} \quad (4.2)$$

donde para el n -ésimo voxel $\mathbf{a}_{\cdot n}$ es la n -ésima columna de la matriz \mathbf{A} de tamaño $P \times N$ de coeficientes AR; \mathbf{z}_n es un vector $P \times 1$ de variables aleatorias Gaussianas con media cero y precisión λ_n , y $\tilde{\mathbf{E}}_n$ es una matriz $T \times P$ de errores de predicción de los P instantes de tiempo anteriores, es decir, la t -ésima columna de $\tilde{\mathbf{E}}_n$ es

$$\tilde{\mathbf{e}}_n = \left[e_n^{(t-1)}, e_n^{(t-2)}, \dots, e_n^{(t-P)} \right]^T \quad (4.3)$$

4.3 Modelo generativo Probabilístico

Nuestro MGP para el IMRf se muestra gráficamente en la Figura 4.1.

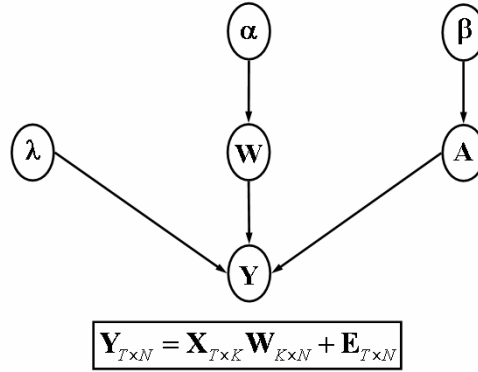


Figura 4.1. Representación gráfica del MGP para datos de IMRf.

A partir de aquí podemos escribir la probabilidad conjunta para los parámetros y el dato como

$$p(\mathbf{Y}, \mathbf{W}, \mathbf{A}, \lambda, \alpha, \beta) = p(\mathbf{Y} | \mathbf{W}, \mathbf{A}, \lambda) p(\mathbf{W} | \alpha) p(\mathbf{A} | \beta) p(\lambda) p(\alpha) p(\beta) \quad (4.4)$$

donde el primer término es la verosimilitud y los demás son las distribuciones a priori para los parámetros e hiperparámetros del modelo. Todos los términos en (4.4) serán definidos a continuación.

4.3.1 Función de verosimilitud para los datos

Bajo suposiciones de Gaussianidad para los ruidos \mathbf{e}_n y \mathbf{z}_n en la ecuación (4.2), la función de verosimilitud para los datos se escribe como

$$p(\mathbf{Y}|\mathbf{W}, \mathbf{A}, \boldsymbol{\lambda}) = \prod_{t=P+1}^T \prod_{n=1}^N N\left(y_m - \mathbf{x}_t^T \mathbf{w}_{\cdot,n}; (\tilde{\mathbf{y}}_m - \tilde{\mathbf{X}}_t \mathbf{w}_{\cdot,n})^T \mathbf{a}_{\cdot,n}, \lambda_n^{-1}\right) \quad (4.5)$$

donde $\tilde{\mathbf{X}}_t$ es una matriz $P \times K$ que contiene las P filas de \mathbf{X} , previas al instante de tiempo t , y $\tilde{\mathbf{y}}_m = [y_{t-1,n}, y_{t-2,n}, \dots, y_{t-P,n}]^T$.

4.3.2 Distribución a priori espacial para los coeficientes de regresión

El primer aporte fundamental de nuestro modelo consiste en la incorporación de restricciones espaciales sobre los coeficientes de regresión del MLG. Para ello, introducimos una distribución a priori espacial similar a la usada en el Capítulo anterior para los coeficientes de regresión del modelo MLG temporal de la DCP (ecuación (3.5)).

Es decir

$$p(\mathbf{W}|\boldsymbol{\alpha}) = \prod_{k=1}^K p(\mathbf{w}_{k\cdot} | \alpha_k) \quad (4.6)$$

$$p(\mathbf{w}_{k\cdot} | \alpha_k) = N(\mathbf{w}_{k\cdot}; \mathbf{0}, \alpha_k^{-1} \mathbf{D}^{-1})$$

donde la matriz de precisión \mathbf{D} la haremos corresponder con la matriz $N \times N$ de un operador espacial y α_k es el parámetro de escala de la precisión espacial para el regresor k . Esto significa que los coeficientes de regresión pueden tener diferentes grados de correlación espacial determinados por el valor de α_k , que en este modelo, se estima a

partir de los datos. La regularización espacial es por lo tanto totalmente automática. Nótese además que la distribución a priori está factorizada sobre los regresores.

4.3.3 Distribución a priori espacial para los coeficientes Auto-Regresivos

El segundo aporte importante de este trabajo consiste en introducir restricciones espaciales adicionales sobre los coeficientes AR del modelo para el ruido de observación. Esto se logra definiendo una distribución a priori espacial análoga a la descrita en el epígrafe anterior, de manera que los coeficientes AR también puedan ser regularizados espacialmente, es decir

$$p(\mathbf{A}|\boldsymbol{\beta}) = \prod_{p=1}^P p(\mathbf{a}_{p\cdot}|\beta_p) \quad (4.7)$$

$$p(\mathbf{a}_{p\cdot}|\beta_p) = N(\mathbf{a}_{p\cdot}; \mathbf{0}, \beta_p^{-1}\mathbf{S}^{-1})$$

donde $\mathbf{a}_{p\cdot}$ son los coeficientes AR de orden p para todos los voxels (p -ésima fila de \mathbf{A}).

Al igual que \mathbf{D} en (4.6), la matriz \mathbf{S} en (4.7) es una matriz de precisión espacial especificada a priori y β_p es el parámetro de escala de la precisión espacial para el p -ésimo coeficiente AR.

4.3.4 Distribuciones a priori conjugadas para las precisiones

Las precisiones espaciales α_k están contenidas en el vector $\boldsymbol{\alpha}$ ($K \times 1$). A pesar de que en este trabajo, cada componente de $\boldsymbol{\alpha}$ se estima únicamente a partir de los datos, muchas veces es conveniente poder restringir estos valores a partir de información a priori sobre los mismos. Para esto, definimos la distribución a priori para $\boldsymbol{\alpha}$ como

$$p(\boldsymbol{\alpha}) = \prod_{k=1}^K p(\alpha_k) \quad (4.8)$$

$$p(\alpha_k) = Ga(\alpha_k; q_1, q_2)$$

Los hiper-parámetros se escogen $q_1 = 10$ y $q_2 = 10^{-1}$. Esto corresponde a una densidad Gamma con media 1 y varianza 100. Esta es por lo tanto una distribución a priori “relativamente” no-informativa (*difusa*), reflejando así nuestra falta de conocimiento acerca de α_k . A medida que se tiene más experiencia aplicando tales distribuciones a priori a datos de IRMf, q_1 y q_2 pueden escogerse de manera que reflejen este conocimiento. El hecho de usar este tipo de distribuciones a priori difusas, en lugar de una distribución a priori no informativa estándar del tipo

$$p(\log \sigma_k) \propto 1 \text{ ó } p(\sigma_k) = \frac{1}{\sigma_k}$$

tiene la ventaja de que al contrario de estas últimas, las distribuciones difusas son propias y conducen a distribuciones a posteriori que también son propias. Esta condición es indispensable para que el cálculo de la energía libre F sea factible.

La distribución a priori para las precisiones λ del error de observación se define análogamente como

$$p(\lambda) = \prod_{n=1}^N p(\lambda_n) \tag{4.9}$$

$$p(\lambda_n) = Ga(\lambda_n; u_1, u_2)$$

Los valores u_1 y u_2 se escogen de manera que $p(\lambda_n)$ sea difusa, como en el caso anterior. La factorización en (4.9) asume que no hay correlación entre las varianzas de voxels vecinos. A pesar de que esto es poco realista, esta es sin embargo la suposición implícita en la mayoría de los análisis que usan el MLG, dado que para estimar λ_n solo se usa el dato en el voxel n (Friston y *col.*, 1995).

Por último, la a priori para las precisiones espaciales β correspondientes a los coeficientes AR, se define como

$$p(\beta) = \prod_{p=1}^P p(\beta_p) \quad (4.10)$$

$$p(\beta_p) = Ga(\beta_p; r_1, r_2)$$

Al igual que en los casos anteriores, los valores r_1 y r_2 se escogen de manera que $p(\beta_p)$ sea difusa. Nótese que hemos escogido distribuciones a priori Gamma para todas las precisiones. Esto se debe a que son distribuciones a priori conjugadas para los modelos con errores Gaussianos, como es nuestro caso.

4.3.5 Matrices de precisión espacial. Casos particulares

Los resultados que mostramos aquí se obtuvieron usando una matriz de precisión espacial $\mathbf{D} = \mathbf{S} = \mathbf{L}^T \mathbf{L}$, donde \mathbf{L} es el operador Laplaciano. Como vimos en los capítulos anteriores, este tipo de distribución a priori impone suavidad espacial penalizando las segundas diferencias entre voxels vecinos. En este capítulo usaremos solo vecinos cardinales. Sin embargo, la extensión a definiciones de vecindad más generales es trivial y se encuentra dentro del alcance del algoritmo de estimación que presentamos.

Por otro lado, el Laplaciano escogido usa una matriz no singular \mathbf{L} (Pascual-Marqui y col. 1994). Esto es debido primariamente a las condiciones de frontera, es decir, para datos 2D, los elementos diagonales de \mathbf{L} son todos iguales a 4 aún cuando el voxel se encuentra en un borde y por lo tanto tiene menos de 4 vecinos. Esta no-singularidad es importante ya que es una condición necesaria para evaluar la energía libre F , la cual es importante para la comparación de modelos. Sin embargo, estas condiciones de frontera que conducen a una sub-estimación del tamaño de los efectos de interés en los bordes de

la imagen. En el presente trabajo usamos este tipo de operador espacial en aras de la simplicidad. Existen sin embargo un número de a priori alternativas en la literatura (Buckley, 1994), las cuales pudieran ser usadas en el futuro.

En este trabajo además comparamos la restricción Laplaciana con algunos casos particulares de matrices de precisión espacial las cuales definen distribuciones a priori utilizadas comúnmente en la literatura.

Distribución a priori global

Si el operador espacial es la matriz identidad, entonces nuestra distribución a priori se reduce a la distribución a priori global propuesta en Friston y Penny (2003). Nuestro algoritmo por lo tanto generaliza el enfoque de ese trabajo.

Distribución a priori no-informativa

También compararemos la distribución a priori Laplaciana, con el uso de una distribución a priori no-informativa aplicada a datos suavizados. Esto posibilita comparar nuestros resultados con el método estándar de tener en cuenta las características espaciales de la señal mediante suavizamiento de los datos; así como nos permite apreciar el efecto del suavizamiento en ausencia de cualquier otro efecto derivado de la distribución a priori informativa. La distribución a priori no-informativa sobre los coeficientes de regresión, la implementamos usando una distribución a priori global ($\mathbf{D} = \mathbf{I}_N$ y/o $\mathbf{S} = \mathbf{I}_N$) con una precisión muy pequeña ($\alpha_k = 10^{-6}$ y/o $\beta_p = 10^{-6}$).

4.4 Enfoque Bayesiano Variacional. Aproximación de Campo Medio

Debido a que la distribución a priori para los coeficientes de regresión tiene en cuenta dependencias entre voxels, la a posteriori también incluirá estas dependencias. De la misma forma, debido a que las matrices de diseño no son ortogonales usualmente, la a

posteriori sobre los coeficientes de regresión también incluirá dependencias entre los regresores en cada voxel. Asumiendo que las dependencias son de naturaleza Gausiana, entonces estas pueden ser descritas mediante una matriz de covarianzas a posteriori. El problema con esto sin embargo es que la matriz tendría dimensiones $KN \times KN$, lo cual es demasiado grande incluso para las computadoras modernas.

Para evitar este problema, usaremos el enfoque BV descrito en el Capítulo 1 y aplicado en el Capítulo 3 a un modelo de M/EEG muy similar al que estamos describiendo. En nuestro caso la distribución a posteriori aproximada tiene la forma

$$q(\mathbf{W}, \mathbf{A}, \boldsymbol{\lambda}, \boldsymbol{\alpha}, \boldsymbol{\beta}) = \prod_{n=1}^N q(\mathbf{w}_{\cdot n}) q(\mathbf{a}_{\cdot n}) q(\lambda_n) \prod_{k=1}^K q(\alpha_k) \prod_{p=1}^P q(\beta_p) \quad (4.11)$$

Hemos propuesto una Aproximación de Campo Medio donde los coeficientes de regresión y los coeficientes AR se factorizan sobre los voxels. Esta es la suposición clave en nuestro modelo y es esencial para la derivación de reglas de actualización eficientes para las distribuciones a posteriori aproximadas. Las demás factorizaciones no constituyen una aproximación, sino que se derivan automáticamente de la forma de la verosimilitud y de las distribuciones a priori.

4.4.1 Actualizaciones para los coeficientes de regresión

La distribución a posteriori aproximada para los coeficientes de regresión en el voxel n está dada por

$$\begin{aligned} q(\mathbf{w}_{\cdot n}) &= N(\mathbf{w}_{\cdot n}; \hat{\mathbf{w}}_{\cdot n}, \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_n) \\ \hat{\mathbf{w}}_{\cdot n} &= \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_{\mathbf{w}_{\cdot n}} \left(\hat{\lambda}_n \tilde{\mathbf{b}}_n + \text{diag}(\hat{\boldsymbol{\alpha}}) \mathbf{r}_n \right) \\ \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_{\mathbf{w}_{\cdot n}} &= \left(\tilde{\mathbf{A}}_n + d_{nn} \text{diag}(\hat{\boldsymbol{\alpha}}) \right)^{-1} \end{aligned} \quad (4.12)$$

Aquí d_{mn} denota los elementos diagonales de la matriz \mathbf{D} . Debido a que la distribución a posteriori se factoriza sobre los voxels, tratamos entonces con N matrices de covarianza $\hat{\Sigma}_{\mathbf{w},n}$ de dimensiones $K \times K$ en lugar de una sola con dimensiones $KN \times KN$. De esta forma, las operaciones matriciales y el almacenamiento se hacen factibles.

En (4.12), $\hat{\lambda}_n$ es la precisión del ruido estimada para el voxel n . Las cantidades $\tilde{\mathbf{A}}_n$ y $\tilde{\mathbf{b}}_n$ son valores esperados relacionados con el proceso AR y el modelo temporal usado (Penny y col., 2003). Por su parte, \mathbf{r}_n es un promedio pesado de los coeficientes de regresión para los voxels vecinos

$$\mathbf{r}_n = - \sum_{n=1, n \neq n'}^N d_{nn'} \hat{\mathbf{w}}_{n'} \quad (4.13)$$

donde $d_{nn'}$ denota el elemento (n, n') de la matriz \mathbf{D} . Nótese que estas expresiones son equivalentes a las actualizaciones de los coeficientes de regresión obtenidas en el Capítulo 3 para el caso del M/EEG, si tomamos como datos a la DCP estimada en cada generador. Esta equivalencia es exacta si despreciamos la auto-correlación temporal del IRMf, ya que en ese caso tendríamos $\tilde{\mathbf{A}}_n = \mathbf{X}^T \mathbf{X}$ y $\tilde{\mathbf{b}}_n = \mathbf{X}^T \mathbf{y}_{n'}$. Es decir, el estimador para los coeficientes de regresión en un voxel dado, es una función de la suma pesada del valor en los voxels vecinos, por lo que se preserva el efecto de la distribución a priori espacial, a pesar de la factorización asumida sobre los voxels. Asimismo, este estimador puede ser interpretado como la combinación de una predicción temporal $\tilde{\mathbf{b}}_n$ y otra espacial \mathbf{r}_n , cada una pesada por su precisión relativa. En este sentido, al igual que en el

Capítulo anterior, BV provee una deconvolución espacio-temporal de los datos de IMRf., regularizada automáticamente.

4.4.2 Actualizaciones para los coeficientes Auto-Regresivos

Para los coeficientes AR, tenemos

$$\begin{aligned}
 q(\mathbf{a}_{\cdot n}) &= N(\mathbf{a}_{\cdot n}; \hat{\mathbf{a}}_{\cdot n}, \hat{\Sigma}_{\mathbf{a}_{\cdot n}}) \\
 \hat{\mathbf{a}}_{\cdot n} &= \hat{\Sigma}_{\mathbf{a}_{\cdot n}} \left(\hat{\lambda}_n \tilde{\mathbf{f}}_n + \text{diag}(\hat{\boldsymbol{\beta}}) \tilde{\mathbf{g}}_n \right) \\
 \hat{\Sigma}_{\mathbf{a}_{\cdot n}} &= \left(\hat{\lambda}_n \tilde{\mathbf{C}}_{\cdot n} + s_{nn} \text{diag}(\hat{\boldsymbol{\beta}}) \right)^{-1} \\
 \tilde{\mathbf{g}}_n &= - \sum_{n'=1, n' \neq n}^N s_{nn'} \hat{\mathbf{a}}_{\cdot n'}
 \end{aligned} \tag{4.14}$$

donde $s_{nn'}$ denota el elemento (n, n') de la matriz \mathbf{S} , mientras que s_{nn} denota los elementos diagonales. Al igual que en la expresión (4.12), las cantidades $\tilde{\mathbf{C}}_n$ y $\tilde{\mathbf{f}}_n$ son valores esperados relacionados con el proceso AR y el MLG temporal usado (Penny y col., 2003). Asimismo, la cantidad $\tilde{\mathbf{g}}_n$ es análoga a \mathbf{r}_n en (4.13). De esta forma, las ecuaciones en (4.14) definen una deconvolución espacio-temporal para los coeficientes AR, regularizada automáticamente.

4.4.3 Actualizaciones para las precisiones

Las distribuciones a posterioris para las precisiones espaciales α_k están dadas por

$$\begin{aligned}
 q(\alpha_k) &= Ga(\alpha_k; \hat{q}_{1k}, \hat{q}_{2k}) \\
 \frac{1}{\hat{q}_{1k}} &= \frac{1}{2} \left[\text{tr}(\hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_k} \mathbf{D}) + \hat{\mathbf{w}}_k^T \mathbf{D} \hat{\mathbf{w}}_k \right] + \frac{1}{q_1} \\
 \hat{q}_{2k} &= \frac{N}{2} + q_2 \\
 \hat{\alpha}_k &= \hat{q}_{1k} \hat{q}_{2k}
 \end{aligned} \tag{4.15}$$

donde $\hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_k}$ es una matriz diagonal de $N \times N$ con el n -ésimo elemento igual a $\hat{\sigma}_{kk}$. Para las precisiones de los coeficientes AR, tenemos

$$\begin{aligned}
q(\beta_p) &= Ga(\beta_p; \hat{r}_{1p}, \hat{r}_{2p}) \\
\frac{1}{\hat{r}_{1p}} &= \frac{1}{2} \left[tr(\hat{\Sigma}_{\mathbf{a}_p} \mathbf{S}) + \hat{\mathbf{a}}_p^T \mathbf{S} \hat{\mathbf{a}}_p \right] + \frac{1}{r_1} \\
\hat{r}_{2p} &= \frac{N}{2} + r_2 \\
\hat{\beta}_k &= \hat{r}_{1p} \hat{r}_{2p}
\end{aligned} \tag{4.16}$$

Por último, para las precisiones del ruido de observación, tenemos

$$\begin{aligned}
q(\lambda_n) &= Ga(\lambda_n; \hat{u}_{1n}, \hat{u}_{2n}) \\
\frac{1}{\hat{u}_{1n}} &= \frac{\tilde{G}_n}{2} + \frac{1}{u_1} \\
\hat{u}_{2n} &= \frac{T}{2} + u_2 \\
\hat{\lambda}_n &= \hat{u}_{1n} \hat{u}_{2n}
\end{aligned} \tag{4.17}$$

4.4.4 Cálculo de la Energía Libre Negativa o evidencia del modelo

La energía libre negativa F o evidencia del modelo, se calcula como se muestra en el Anexo D. Esta cota puede ser usada para la selección y/o promediación de modelos (Capítulo 1). En principio, F puede ser usada para optimizar cualquier aspecto de especial interés en el modelo, como la matriz de diseño o los operadores espaciales. En este trabajo, se usa para comparar distribuciones a priori espaciales contra no espaciales. El algoritmo se inicializa usando estimadores de mínimos cuadrados ordinarios para los coeficientes de regresión y AR que se obtiene omitiendo la distribución a priori espacial, en ambos casos. Posteriormente, todas las cantidades se actualizan de manera iterativa usando las ecuaciones (4.12), (4.14), (4.15), (4.16) y (4.17) hasta la convergencia, la cual se define como un incremento menor de un 1% en F . En la práctica, la

convergencia ocurre frecuentemente después de cuatro iteraciones. El trabajo empírico que presentamos, usa modelos AR de orden $P = 3$. A pesar de que este valor se escoge aquí a priori, este puede ser estimado usando F , como se describe en Penny y *col.* (2003).

4.5 Resultados

4.5.1 Simulación de Gaussianas espaciales

En este conjunto de simulaciones comparamos el uso de la distribución a priori Laplaciana con respecto a la global y a la no-informativa con suavizamiento de los datos. Omitiremos por ahora el aspecto AR del modelo, dado que nos concentraremos solo en el dominio espacial.

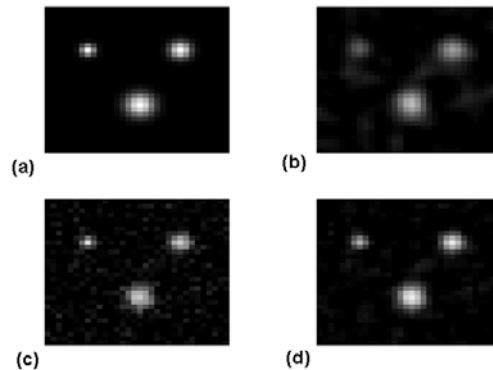


Figura 4.2 (a) Coeficientes de regresión simulados. Estimación usando: (b) distribución a priori no-informativa en datos suavizados, (c) distribución a priori global en datos crudos y (d) distribución a priori Laplaciana en datos crudos.

Usamos una matriz de diseño de dos regresores, el primero es un tren de pulsos con un período de 20 puntos en el tiempo y el segundo una constante. Generamos entonces dos imágenes idénticas de 32×32 de los coeficientes de regresión, cada una formada por Gaussianas espaciales (Figura 4.2a). Esto se construyó, colocando funciones delta en tres

posiciones y suavizando la imagen con filtros Gaussianos con FWHMs de 2, 3 y 4 *pixels* (elemento de área de la imagen 2D). Las imágenes fueron normalizadas con respecto a la altura de los picos. Usamos entonces estos valores con ruido aditivo Gaussiano de precisión $\lambda = 10$, para generar una matriz de datos con $T = 40$ y $N = 1024$. Adicionalmente generamos otro juego de datos, en el que las imágenes en cada instante de tiempo, fueron suavizadas con un filtro Gaussiano ($FWHM = 3$ pixels), para preservar la varianza de la señal.

Procesamos entonces (i) los datos suavizados, con un modelo basado en una distribución a priori no informativa y datos no suavizados con (ii) una distribución a priori global y (iii) una distribución a priori Laplaciana. Las imágenes del primer coeficiente de regresión estimado se muestran en la Figura 4.2 La calidad de los estimados, se cuantificó mediante el error cuadrático entre los parámetros estimados y los reales. La distribución Laplaciana resultó en estimados con 66% menos error que la no informativa y 64% menos error que la global. Comparados con restricción Laplaciana, los demás esquemas tienden a subestimar el tamaño de los efectos en regiones activadas En el centro de la Gaussiana, por ejemplo, el tamaño del efecto es 1, y los tamaños del efecto estimado fueron 0.92 para la Laplaciana, 0.61 para la no informativa y 0.79 para la global. La superioridad de la distribución a priori Laplaciana con respecto a la global, se refleja además en la evidencia del modelo, la cual fue muchos órdenes de magnitud superior (diferencia de 857 en la log-evidencia).

Otra perspectiva de los resultados de esta simulación puede verse en las curvas ROC de la Figura 4.3 (ver Capítulo 3). Aquí el umbral de activación se varió en el rango de 0.1 a 0.7 para producir cada punto de la curva. El predominio de los puntos verdes en la región de alta sensibilidad y alta especificidad (esquina superior izquierda) indica la

superioridad de la distribución a priori Laplaciana. Esto es importante ya que indica que es posible incrementar la sensibilidad, manteniendo una especificidad alta.

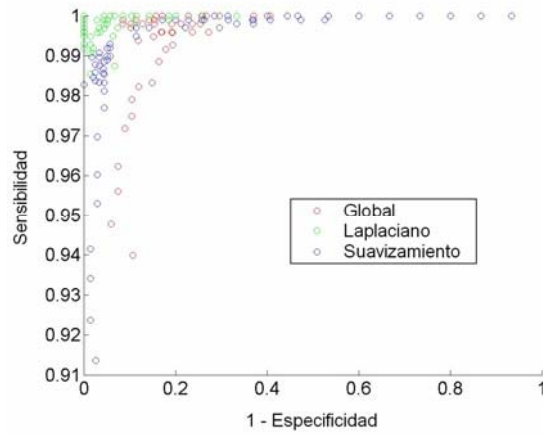


Figura 4.3 Curva ROC para los datos simulados con Gaussianas espaciales

4.5.2 Análisis de datos auditivos

En esta sección, el enfoque propuesto, usando la distribución a priori Laplaciana tanto para los coeficientes de regresión como para los AR, se aplica al análisis de datos auditivos de un experimento de IRMf a bloques, que comprende imágenes BOLD/EPI (siglas en inglés de “Señal Dependiente del Nivel de Oxígeno / Imágenes Eco-Planares) adquiridas de un solo sujeto en un sistema 2T Siemens Vision modificado. Cada adquisición consistió de 64 cortes ($64 \times 64 \times 64$ voxels de $3\text{mm} \times 3\text{mm} \times 3\text{mm}$) y una serie de tiempo de 96 imágenes recogidas con un tiempo de repetición $TR = 7\text{s}$. Los bloques alternaron entre las condiciones de reposo y estimulación auditiva, con palabras bisilábicas presentadas binauralmente a una velocidad de 60 por minuto.

La matriz de diseño utilizada en el análisis con BV se muestra en la Figura 4.4. Para buscar los voxels que incrementan su actividad en respuesta a la estimulación auditiva, usamos el contraste univariado $c = [1, 0]^T$.

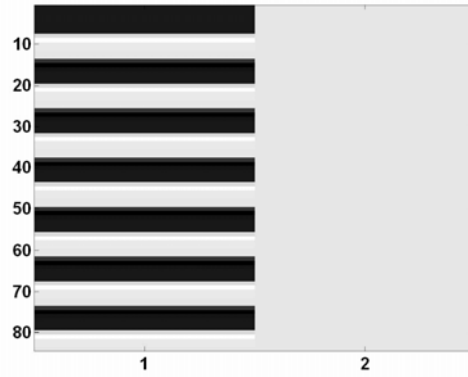


Figura 4.4 Matriz de diseño para el análisis de los datos auditivos..

La Figura 4.5 muestra un MPP de los voxels con efectos por encima del umbral.

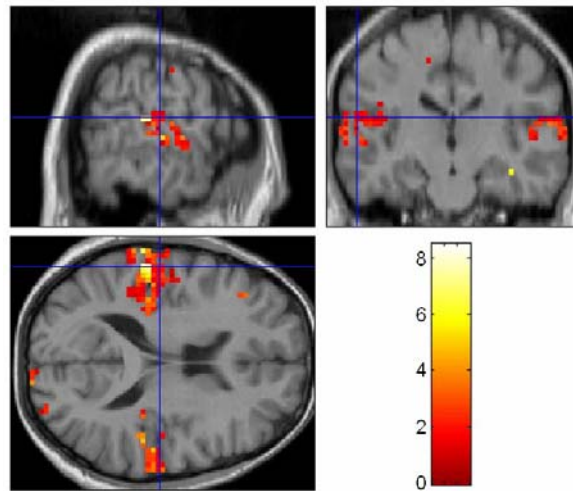


Figura 4.5 MPP para la activación auditiva positiva. Se plotea c_n para los voxels que satisfacen

$$p(c_n > 0) > 1 - 1/N.$$

Para buscar incrementos o decrecimientos de la actividad, usamos el contraste multivariado $c = [1, 0]^T$. Esta inferencia usa el enfoque χ^2 descrito en el Capítulo 1. La Figura 4.6 muestra el MPP correspondiente. Nótese que la actividad se localiza en el giro temporal superior, donde se encuentra la corteza auditiva, y coincide con los generadores primarios de la REE auditiva para bajas frecuencias de modulación del estímulo (11Hz), obtenidos en el Capítulo 2.

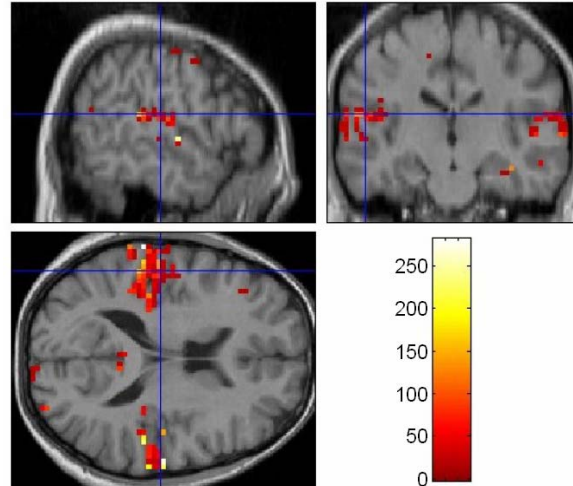


Figura 4.6 MPP para la activación auditiva positiva y no-negativa. Es decir, se plotea χ_n^2 para los voxels que satisfacen $p(c_n > 0) > 1 - 1/N$.

4.5.3 Análisis de datos de procesamiento de caras

Los datos analizados en esta sección así como una descripción detallada del experimento y el pre-procesamiento están disponibles en <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/data>. Este es un estudio de IRMf relacionado a eventos adquirido por Henson y *col.* (2002). El paradigma experimental fue muy similar al descrito en el Capítulo 3 usando EEG. Es decir, el dato fue recogido durante un experimento en procesamiento de imágenes de caras. Se presentaron imágenes de caras en niveles de grises durante 500ms, reemplazando una línea de base formada por un tablero de ajedrez de forma ovalada, que fue presentado durante todo el intervalo ínter estímulo. Algunas caras eran de personas famosas, y eran por lo tanto familiares al sujeto, mientras que otras no lo eran. Cada cara fue presentada dos veces. Las imágenes fueron adquiridas cada dos segundos usando el mismo sistema que en la sección anterior y consistieron de 24 cortes transversales, resultando en un total de $T = 351$ instantes de tiempo. Todas las imágenes funcionales fueron entonces sometidas a un pre-procesamiento estándar para el realineamiento,

normalización y corrección temporal de las mismas, así como el filtraje de las series de tiempo adquiridas.

Los datos fueron analizados entonces con el método BV propuesto usando la matriz de diseño mostrada en la Figura 4.7 y con a priori Laplaciana tanto para los coeficientes de regresión como para los AR. Las primeras 8 columnas de la matriz de diseño contienen regresores relacionados con el estímulo. Esto corresponde a las cuatro condiciones experimentales, donde cada tren de estímulos fue convolucionado con dos bases hemodinámicas diferentes (i) la Función de Respuesta Hemodinámica canónica y (ii) su derivada temporal. Los siguientes 6 regresores describen el movimiento de los sujetos en el equipo y la última columna modela la respuesta media.

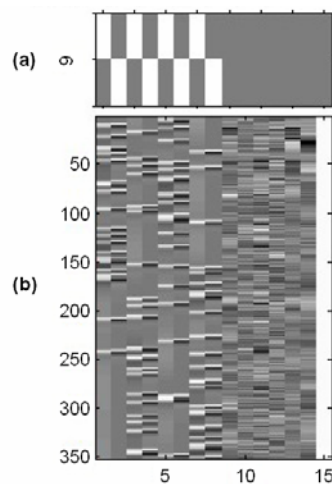


Figura 4.7 (a) Contraste multivariado usado para la prueba de hipótesis de cualquier efecto de caras. (b) Matriz de diseño para el análisis de los datos de procesamiento de caras.

La Figura 4.8 muestra un mapa del estimado para el primer componente AR. Este presenta una alta heterogeneidad, lo que justifica nuestra suposición de que los coeficientes AR varían espacialmente. La variación espacial estimada es suave, debido a la distribución a priori espacial. La Figura 4.9 muestra el MPP correspondiente al efecto

principal de caras, que fue obtenido usando la matriz de contraste multivariado de la Figura 4.7.

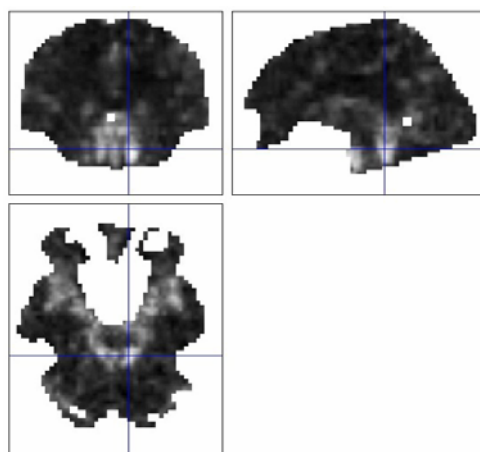


Figura 4.8 Imagen del primer coeficiente AR, estimado para del dato de procesamiento de caras.

Nótese la similitud con los resultados obtenidos en el Capítulo 3 para la reconstrucción de fuentes usando BV-MLG para EEG durante un paradigma experimental muy similar. En ambos casos, el procesamiento de las caras está lateralizado hacia el hemisferio derecho y en particular hacia la corteza fusiforme.

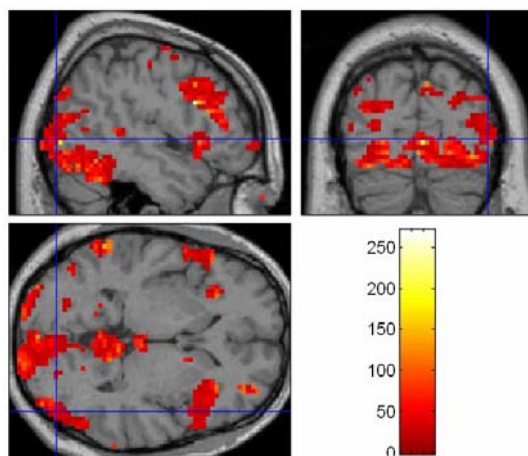


Figura 4.9 MPP que muestra los voxels donde el estadígrafo χ^2 sobrepasa el umbral, para cualquier efecto de caras.

4.6 Discusión

Hemos propuesto un procedimiento de inferencia y estimación Bayesiano para series de tiempo de IRMf, basado en modelos MLG-AR. La contribución novedosa consiste en incorporar distribuciones a priori espaciales sobre los coeficientes de regresión y AR, lo cual encierra nuestro conocimiento de que las respuestas evocadas son espacialmente homogéneas y localmente contiguas. Nuestro modelo generaliza trabajos anteriores sobre la estimación voxel a voxel de modelos MLG-AR, que usan distribuciones a priori no informativas (Penny y *col.*, 2003) y distribuciones a priori globales (Friston y Penny, 2003).

Comparado con el enfoque estándar basado en suavizar los datos, nuestras simulaciones muestran que el algoritmo BV con distribuciones a priori Laplacianas tiene mayor sensibilidad para cualquier nivel dado de especificidad. De nuestros resultados concluimos que actualmente, la mejor forma de estimar el tamaño de los efectos de interés de manera precisa, es mediante el uso de distribuciones a priori Laplacianas.

El presente modelo puede ser extendido en varias direcciones. Un problema de las distribuciones a priori Laplacianas por ejemplo es que mezclan magnitud y suavidad. Es decir, hay un solo parámetro que controla ambos aspectos. Una alternativa prometedora es el uso de distribuciones a priori wavelets donde los niveles gruesos determinan la magnitud, y los niveles de detalle determinan la suavidad. Por otra parte las distribuciones a priori Laplacianas no tienen noción de localización o de frecuencia espacial, por lo que son incapaces de captar variaciones espaciales de suavidad que provienen de diferencias regionales en la vasculatura o la anatomía funcional. De nuevo, los wavelets ofrecen una alternativa prometedora.

CONCLUSIONES

Los modelos y métodos expuestos nos permitieron cumplir los objetivos propuestos inicialmente. En particular:

- i. El método PBM basado en el esquema de la evidencia, permite considerar la incertidumbre asociada con la elección de la RA en la solución del PI del M/EEG.
- ii. El MGP propuesto para la reconstrucción de fuentes del M/EEG con distribuciones a priori espaciales y temporales para la DCP, permite hacer inferencias más sensibles y precisas sobre las fuentes generadoras del M/EEG, comparado con los métodos tradicionales que solo usan distribuciones a priori espaciales.
- iii. La inclusión en el MGP tradicional usado en el análisis de IMRf, de distribuciones a priori espaciales sobre los coeficientes de regresión del MLG y sobre los coeficientes AR del modelo para el ruido de observación, permite realizar inferencias más sensibles y precisas sobre los efectos de interés asociados con un cambio en la respuesta hemodinámica producto a la activación neuronal relacionada a un estímulo.
- iv. El enfoque BV usado para invertir los MGPs propuestos para el análisis de M/EEG y de IMRf, conlleva a una deconvolución espacio-temporal eficiente de estos tipos de actividad, preservando en todos los casos el efecto deseado de las distribuciones a priori sobre los parámetros de interés, a pesar de la Aproximación de Campo Medio asumida sobre las distribuciones a posteriori correspondientes.

RECOMENDACIONES

A partir de los resultados obtenidos es posible hacer varias recomendaciones tanto desde el punto de vista del desarrollo teórico futuro de los métodos propuestos, como desde el punto de vista de la aplicación práctica de los mismos. Desde el punto de vista teórico recomendamos:

- i. En el caso del método PBM presentado en el Capítulo 2, incorporar distribuciones a priori informativas sobre las diferentes RA, que pueden definirse usando las probabilidades de activación calculadas a partir de un estudio previo de IRMf para el mismo paradigma experimental.
- ii. Extender el MGP usado en el Capítulo 2 con un modelo de mezclas sobre la DCP, donde una variable binaria indicaría el estado “activado” o no “activado” de una determinada región anatómica. En el caso límite donde las regiones consideradas sean los voxels de la imagen, esto definiría modelo de clusterización donde las regiones que intervienen en la actividad se obtienen de manera automática a partir del dato, sin necesidad de una segmentación anatómica pre-determinada. Este tipo de MGP pudiera invertirse de manera eficiente usando el enfoque BV.
- iii. Extender el MGP espacio-temporal del M/EEG, para incorporar la optimización de la base temporal utilizada en lugar de pre-definirla a partir de un procesamiento a priori de los datos. Esto pudiera lograrse, incorporando el modelo de selección wavelet como parte de la jerarquía del MGP, de manera que es posible en principio obtener el conjunto minimal de funciones base wavelets del MLG temporal, durante la inversión del MGP.

- iv. Aplicar el MGP espacio-temporal del M/EEG al análisis de la actividad inducida. Esto es factible gracias a la posibilidad que brinda el método propuesto de modelar la variabilidad intra-sujeto mediante la consideración explícita de cada repetición del experimento.
- v. Desarrollar métodos de análisis para datos adquiridos de manera simultánea, aprovechando la similitud entre los modelos generativos espacio-temporales propuestos para el M/EEG y el IRMf.

Finalmente, desde el punto de vista de la aplicación práctica de los resultados del trabajo de tesis, señalaremos que la eficiencia, sensibilidad y especificidad de los métodos propuestos los convierten en una solución prometedora no solo para la investigación científica, sino también para el análisis de datos obtenidos en la práctica clínica para el diagnóstico de diferentes patologías, muchas de las cuales necesitan de un diagnóstico rápido y al mismo tiempo preciso. Adicionalmente, la novedad científica de los métodos propuestos, así como las ventajas que presentan sobre los métodos de análisis existentes, hace que su inclusión como parte integrante de paquetes de programas destinados a la comercialización, le brinde a dichos productos un nivel de competitividad que los convierte en una fuente potencial de ingreso de divisas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Auranen, T., Nummenmaa, A., Hammalainen, M., Jaaskelainen, I., Lampinen, J., Vehtari, A. and Sams, M., 2005. Bayesian analysis of the neuromagnetic inverse problem with l_p norm priors. *Neuroimage*. In Press.
- Baillet, S. and Garnero, L., 1997. A Bayesian approach to introducing anatomofunctional priors in the EEG/MEG inverse problem. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 374–385.
- Baillet, S., Mosher, J. C. and Leahy, R. M., 2001. Electromagnetic Brain Mapping. *IEEE Signal Processing Magazine*, pages 14–30, November.
- Breakspear, M. and Terry, J.R. 2002. Nonlinear interdependence in neural systems: motivation, theory and relevance. *International Journal of Neuroscience*, 112:1263–1284.
- Brillinger, D.R., 1975. Time series: Data analysis and theory. (International Series in Decision Processes) Holt, Rinehart and Winston, Inc. Printed in the USA. ISBN 0-03-076975-2.
- Brookes, M., Gibson, A., Hall, S., Furlong, P., Barnes, G., Hillebrand, A., Singh, K., Halliday, I., Francis, S. and Morris, P., 2004. A general linear model for meg beamformer imaging. *Neuroimage*, 23(3):936–946.
- Buckley, M.J., 1994. Fast computation of a discretized thin-plate spline for image data *Biometrika* 81, 247-258.
- Buxton, R. B., Wong, E. C. and Frank, L. R., 1998. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: The Balloon Model. *Magnetic Resonance in Medicine*, 39:855–864.

- Cabo, A., Handy, C. And Bessis, D., 2001. On the uniqueness of the surface sources of evoked potentials. *Physical Review E*, 64:1-10.
- Clyde, M., Parmigiani, G. and Vidakovic, B. , 1998. Multiple shrinkage and subset selection in wavelets. *Biometrika*, 85:391–402.
- Cover, T. M. and Thomas, J. A., 1991. *Elements of Information Theory*. John Wiley. 22.
- Dale A. and Sereno M. 1993. Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: A linear approach. *J. Cogn. Neurosci.*, 162–176.
- Darvas, F., Pantazis, D., Kucukaltun Yildirim, E. and Leahy, R. , 2004. Mapping human brain function with MEG and EEG: methods and validation. *Neuroimage*.
- David, O. and Friston, K. J., 2003. A neural mass model for MEG/EEG: coupling and neuronal dynamics. *NeuroImage*, 20(3):1743–1755.
- Demiralp, T., Ademoglu, A., Istefanopoulos, Y. and Gulcur, H. O., 1998. Analysis of event-related potentials (ERP) by damped sinusoids. *Biological Cybernetics*, 78:487–493.
- Donoho, D. L. and Johnstone, I. M., 1994. Ideal spatial adaptation by wavelet shrinkage. *Biometrika*, 81:425–455.
- Draper, D. 1995. Assessment and propagation of model uncertainty (with Discussion). *Journal of the Royal Statistical Society B* 57, 45-97.
- Evans, A. C., Collins, D. L., Mills, S. R., Brown, E. D., Kelly, R. L. and Peters, T. M. 1993. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *Proc. IEEE-Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, London: M.T.P Press; 95, 1813-1817.

- Frackowiak, R.S., Friston,K.J., Frith,C.D., Dolan,R., Ashburner,J., Price,C., Penny,W., and Zeki,S., 2004. Human Brain Function. Academic Press.
- Frackowiak, R. S. J., Friston, K. J., Frith, C., Dolan, R., Price, C. J., Zeki, S., Ashburner, J. and Penny, W. D. , 2003. Human Brain Function. Academic Press, 2nd edition.
- Friston, K.J., Fletcher,P., Josephs,O., Holmes,A., Rugg,M.D., and Turner,R., 1998. Event-related fMRI: characterizing differential responses. *Neuroimage*. 7, 30-40.
- Friston, K. J., Glaser, D. E., Henson, R. N. A., Kiebel, S., Phillips, C. and Ashburner, J. 2002. Classical and Bayesian Inference in Neuroimaging: Applications. *Neuroimage* 16, 484-512.
- Friston, K., Henson, R., Phillips, C. and Mattout, J., 2005. Bayesian estimation of evoked and induced responses. Submitted.
- Friston,K.J., Holmes,A.P., Poline,J.B., Grasby,P.J., Williams,S.C., Frackowiak,R.S., and Turner,R., 1995. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*. 2, 45-53.
- Friston, K.J., Mechelli, A., Turner, R. and Price, C.J., 2000. Nonlinear responses in fMRI: The Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics. *Neuroimage* 12, 466–477.
- Friston, K. J. and Penny, W. D, 2003. Posterior probability maps and SPMs. *NeuroImage*, 19(3):1240–1249.
- Fuchs, M., Wagner, M., Kohler, T. and Wischman, H. A., 1999. Linear and nonlinear current density reconstructions. *J. Clin. Neurophysiol.* 16(3), 267-295.
- Fuchs, M., Wagner, M., Wischman, H. A., Dossel, O. 1995. Cortical current imaging by morphologically constrained reconstructions. In: *Biomagnetism: fundamental research and clinical applications*. Baumgartner, C., et al. (Eds.), Amsterdam: Elsevier Science IOS Press, pp. 320-325.

- Galka, A., Yamashita, O., Ozaki, T., Biscay, R. and Valdes-Sosa, P., 2004. A solution to the dynamical inverse problem of EEG generation using spatiotemporal Kalman filtering. *NeuroImage*. In Press. 23
- Gelman, A., Carlin, J. B., Stern, H. S. and Rubin, D. B., 1995. *Bayesian Data Analysis*. Chapman and Hall, Boca Raton.
- Geweke, J. 1994. Bayesian comparison of econometric models. *Econometrica* 57, 1317-1340.
- Gorodnitzky, I., George, J. S. and Rao, B. 1995. Neuromagnetic imaging with FOCUSS: A recursive weighted minimum-norm algorithm. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 95, 231-251.
- Gorodnitzky, I., George, J.S., Schlitt, H.A., Lewis, P.S., 1992. A weighted iterative algorithm for neuromagnetic imaging. *Proc. IEEE Satellite Symp. Neurisci. Technology*. Lyon, France, pp. 60–64.
- Green, P. 1995. Reversible jump Markov chain Monte Carlo computation and Bayesian model determination. *Biometrika* 82, 711-732.
- Hämäläinen, M. S. and Ilmoniemi, R. J. 1984. Interpreting measured magnetic fields of the brain: Estimates of current distributions. *Tech. Rep. TKK-F-A620*, Helsinki Univ., Helsinki, Finland.
- Hämäläinen, M. S. and Ilmoniemi, R.J., 1994. Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Med. Biol. Eng. Comput.* 32, 35– 42.
- Henson, R.N.A., Goshen-Gottstein, Y., Ganel, T., Otten, L.J., Quayle, A. and Rugg, M.D. 2003. Electrophysiological and hemodynamic correlates of face perception, recognition and priming. *Cerebral Cortex*, 13:793–805.

- Henson, R.N., Shallice, T., Gorno-Tempini, M.L., and Dolan, R.J., 2002. Face repetition effects in implicit and explicit memory tests as measured by fMRI. *Cereb. Cortex* 12, 178-186.
- Herdman, A.T., Lins, O., Van Roon, P., Stapells, D.R., Scherg, M., Picton, T.W., 2002. Intracerebral sources of human auditory steady-state responses. *Brain Topogr.* 15 (2), 69– 86.
- Hinton, G. E. and van Camp, D., 1993. Keeping neural networks simple by minimizing the description length of the weights. In *Proceedings of the Sixth Annual Conference on Computational Learning Theory*, pages 5–13.
- Hoeting, J. A., Madigan D., Raftery, A. E. and Volinsky C. T. 1999. Bayesian Model Averaging: A Tutorial. *Statistical Science* 14 (4), 382-417.
- Ioannides, A. A. 1994. Estimates of Brain Activity using Magnetic Field Tomography and large scale communication within the brain. In: *Bioelectrodynamics and Biocommunication*. Ho, M.W., Popp, F.A. and Warnke, U. (Eds.), World Scientific, Singapore, pp. 319-353.
- Ioannides, A. A., Bolton, J. P. R., Hasson, R. and Clarke, C. J. S. 1989. Localized and distributed source solutions for the biomagnetic inverse problem II. In: *Advances in Biomagnetism*. Williamson, S. J. *et al.* (Eds.), New York: Plenum, pp. 591-605.
- Johnson, B. W., Weinberg H., Ribary U., Cheyne D. O. and Ancill R. 1998. Topographic distribution of the 40 Hz auditory evoked-related potential in normal and aged subjects. *Brain Topography* 1, 117-121.
- Kass, R. E. and Raftery, A. E. 1994. Bayes Factors. Technical Report no. 254, Department of Statistics, University of Washington.

- Kiebel, S. J. and Friston, K. J., 2004. Statistical Parametric Mapping for Event-Related Potentials II: A Hierarchical Temporal Model. *NeuroImage*, 22(2):503–520.
- Lappalainen, H. and Miskin, J. W., 2000. Ensemble Learning. In M. Girolami, editor, *Advances in Independent Component Analysis*. Springer-Verlag.
- Lütkenhöner, B. and Grave de Peralta, R. 1997. The resolution-field concept. *Electroenceph. clin. Neurophysiol. Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 102, 326-334.
- MacKay, D.J.C., 1992. Bayesian interpolation. *Neural Computation* 4 (3), 415-447.
- Mackay, D. J. C., 2003. *Information Theory, Inference and Learning Algorithms*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Madigan, D. and Raftery, A. 1994. Model selection and accounting for model uncertainty in graphical models using Occam's window. *Journal of the American Statistical Association* 89, 1535--1546.
- Madigan, D. and York, J. 1992. Bayesian graphical models for discrete data. Technical Report no. 259, Department of Statistics, University of Washington.
- Minka, T. P., 2000. Automatic choice of dimensionality for PCA. Technical Report 514, MIT Media Laboratory, Perceptual Computing Section. 24
- Mosher, J. C. and Leahy, R. M., 1998. Recursive MUSIC: a framework for eeg and meg source localization. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 47:332–340.
- O’Ruanaidh, J. J. K. and Fitzgerald, W. J., 1996. *Numerical Bayesian Methods Applied to Signal Processing*. Springer.
- Osborne, M. R. and Smyth, G. K., 1991. A modified Prony algorithm for fitting functions defined by difference equations. *Journal of Scientific and Statistical Computing*, 12:362–382.

- Pascual-Marqui, R.D., 1995. Reply to comments by Hämäläinen, Ilmoniemi and Nunez. In: Source Localization: Continuing Discussion of the Inverse Problem. Skrandies, W. (Ed.), ISBET Newsletter 6, ISSN 0947-5133, pp. 16-28.
- Pascual-Marqui, R. D., 1999 Review of methods for solving the EEG inverse problem. *International Journal of Bioelectromagnetism* 1 (1), 75-86.
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M. and Lehman, D., 1994. Low resolution electromagnetic tomography: A new method for localizing electrical activity of the brain. *Int. J. Psychophysiol.* 18, 49-65.
- Penny, W. D., Flandin, G. and Trujillo-Barreto, N.J., 2005a. Bayesian comparison of spatially regularised general linear models. *Human Brain Mapping*.
- Penny, W., Kiebel, S., and Friston, K., 2003. Variational Bayesian inference for fMRI time series. *Neuroimage.* 19, 727-741.
- Penny, W.D., Trujillo-Barreto, N.J. and Aubert E., 2006. Spatio-Temporal models for EEG. To appear in Friston et al. (Eds.), *Statistical Parametric Mapping: Models for Brain Imaging*. Elsevier.
- Penny, W. D., Trujillo-Barreto, N. and Friston, K. J., 2005b. Bayesian fMRI time series analysis with spatial priors. *NeuroImage*, 24(2):350–362.
- Peterson, C. and Anderson, J., 1987. A mean field theory learning algorithm for neural networks. *Complex Systems*, 1:995–1019.
- Picton, T. W., John, M. S., Purcell, D. W. and Dimitrijevic, A. 2003. Human auditory steady-state responses. *International Journal of Audiology*, 42, 177-219.
- Plonsey R. 1963. Reciprocity applied to volume conductors and the ECG. *IEEE Trans. Bio-Medical Electronics* 10, 9-12.

- Press, W.H., Teukolsky, S.A., Vetterling, W.T., and Flannery, B.V.P., 1992. Numerical Recipes in C. Cambridge.
- Raftery, A. E., 1995. Bayesian model selection in social research. In Marsden, P. V., Ed., *Sociological Methodology*, Cambridge, Mass.: 111-196.
- Raftery, A. E., and Madigan, D. 1997. Bayesian Model Averaging for linear regression models. *Journal of the American Statistical Association* 92, 179-191.
- Raftery, A. E., Madigan, D. and Hoeting, J. A. 1993. Model selection and accounting for model uncertainty in linear regression models. Technical Report no 262, Department of Statistics, University of Washington.
- Riera J.J., Fuentes M.E., Valdés P.A., Oharriz Y. 1997a. Theoretical basis of the EEG spline inverse solutions for a spherical head model. *Biomedizinische Technik* 42 (1), 219-222.
- Riera, J., Valdés, P., Fuentes, M. E. and Ohárris, Y. 1997b. Explicit Backus and Gilbert EEG inverse solution for a spherical head model. *Biomedizinische Technik* 42 (1), 216-218.
- Roberts, S. J. and Penny, W. D., 2002. Variational Bayes for Generalised Autoregressive models. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 50(9):2245– 2257.
- Robinson, S. and Vrba, J., 1999. Functional neuroimaging by Synthetic Aperture Magnetometry (sam). In *Recent Advances in Biomagnetism*, Sendai, Japan. Tohoku University Press.
- Rosenfeld, A. and Kak, A.C., 1982. *Digital Picture Processing*. Academic Press.
- Rugg, M. D. and Coles, M. G. H., 1995. *Electrophysiology of Mind: Event- Related Potentials and Cognition*. Oxford University Press.

- Rush, S. and Driscoll, D., 1969. EEG electrode sensitivity - an application of reciprocity. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 16(1):15–22. 25
- Sahani, M. and Nagarajan, S. S., 2004. Reconstructing MEG sources with unknown correlations. In L. Saul S. Thrun and B. Schoelkopf, editors, *Advances in Neural Information Processing Systems*, volume 16. MIT, Cambridge, MA.
- Schmidt, D. M., George, J. S. and Wood, C. C., 1999. Bayesian inference applied to the electromagnetic inverse problem. *Human Brain Mapping*, 7:195–212.
- Schmidt, D. M., Ranken, D. M., George, J. S. and Wood, C. C., 2000. Spatialtemporal bayesian inference for meg/eeg. In 12th International Conference on Biomagnetism, Helsinki, Finland, August.
- Smith, A. F. M. 1991 Contribution to the discussion of “Posterior Bayes factors”. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B.* 53, 132-133.
- Srebro, R. 1996 An iterative approach to the solution of the inverse problem. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 98, 349–362.
- Tallon-Baudry, C. and Bertrand, O., 1999. Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in Cognitive Science*, 3:151–162.
- Taylor J. G., Ioannides, A. A., and Müller-Gärtner, H. W. 1999. Mathematical Analysis of Lead Field Expansions, *IEEE Trans. Med. Imag.* 18, 151 - 163
- Tikhonov, A. N. and Arsenin, V. Y. 1977. *Solutions of ill-posed problems.* W.H. Winston, Washington, D.C.
- Trejo, L. and Shensa, M. J., 1999. Feature extraction of event-related potentials using wavelets: an application to human performance monitoring. *Brain and Language*, 66:89–107.

- Trujillo-Barreto, N. J., Aubert, E. and Penny, W., 2006. Bayesian source reconstruction with temporal priors. To appear in C. Ponton et al. (Eds.), *Source Reconstruction*. Academic Press.
- Trujillo-Barreto, N. J., Aubert-Vázquez, E. and Valdés-Sosa, P. A., 2004, “Bayesian Model Averaging in EEG/MEG imaging”, *Neuroimage*, 21(4): 1300-1319.
- Unser, M. and Aldroubi, A., 1996. A review of wavelets in biomedical applications. *Proceedings of the IEEE*, 84:626–638.
- Valdés-Sosa, P. A., Bosch-Bayard, J. B., Aubert-Vázquez, E. F., Virués-Alba, T. Morales-Aguilera, F., Trujillo-Barreto, N. J., Fuentes-Montero M. E., Soler-McCook J. M. Riera-Díaz J. J. 1998, Sistema y método para la tomografía de la corriente eléctrica primaria del cerebro y del corazón. SOLICITANTE: Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Patente No. *CU22550*, 10-11-1998, Oficina Cubana de la Propiedad Industrial.
- Valdés-Sosa, P. A., Bosch-Bayard, J. B., Aubert-Vázquez, E. F., Virués-Alba, T. Morales-Aguilera, F., Trujillo-Barreto, N. J., Fuentes-Montero M. E., Soler-McCook J. M. Riera-Díaz J. J. 2006, System and Method for the primary current tomography of brain and heart. ASSIGNEE: Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Cuba. Patent No. 7 092 748, August 15, 2006, USA patent.
- Valdés-Sosa, P., Marti, F., Garcia, F. and Casanova R. 2000. Variable Resolution Electric-Magnetic Tomography. In *Biomag 96'*: Proceedings of the Tenth International Conference on Biomagnetism. Aine, C. J., Okada, Y., Stroink, G., Swithenby, S. J., Wood, C. C. (Eds.), New York: Springer-Verlag, vol. II, pp. 373-376.

- Vidakovic, B. 1998. Nonlinear wavelet shrinkage with Bayes rules and Bayes factors," J. Amer. Statist. Assoc. 93, 173-179.
- Wang, J. Z., Williamson, S. J. and Kaufman, L. 1992. Magnetic source images determined by a leadfield analysis-the unique minimum-norm least-squares estimation. IEEE Trans. Biomed. Eng. 39, 231-251.
- Woolrich, M.W., Behrens, T.E., and Smith, S.M., 2004. Constrained linear basis sets for HRF modelling using Variational Bayes. Neuroimage. 21, 1748-1761.
- Yamashita, O., Galka, A., Ozaki, T., Biscay, R. and Valdes-Sosa, P., 2004. Recursive penalised least squares solution for dynamical inverse problems of eeg generation. Human Brain Mapping, (21):221–235.

ANEXOS

ANEXO A

A.1. Factores de Bayes y probabilidad a posteriori para los modelos

Asumamos que los datos \mathbf{Y} provienen de una de las dos hipótesis M_0 o M_1 , con densidades de probabilidad $p(\mathbf{Y}|M_0)$ y $p(\mathbf{Y}|M_1)$. La inclusión de probabilidades a priori $p(M_1)$ y $p(M_0)=1-p(M_1)$, produce entonces probabilidades a posteriori $p(M_1|\mathbf{Y})$ y $p(M_0|\mathbf{Y})=1-p(M_1|\mathbf{Y})$ a través de la consideración del dato. Del Teorema de Bayes tenemos

$$p(M_k|\mathbf{Y}) = \frac{p(\mathbf{Y}|M_k)p(M_k)}{p(\mathbf{Y}|M_0)p(M_0) + p(\mathbf{Y}|M_1)p(M_1)} \quad (k=0,1)$$

de donde

$$\frac{p(M_1|\mathbf{Y})}{p(M_0|\mathbf{Y})} = \frac{p(\mathbf{Y}|M_1)p(M_1)}{p(\mathbf{Y}|M_0)p(M_0)}$$

En esta expresión el factor

$$B_{10} = \frac{p(\mathbf{Y}|M_1)}{p(\mathbf{Y}|M_0)}, \quad (\text{A.1})$$

se denomina Factor de Bayes. Basados en esta definición, el Factor de Bayes puede interpretarse como la evidencia que el dato provee en favor de un modelo en comparación con otro. Cuando $B_{ij} > 1$, el dato favorece el modelo i sobre el j y cuando $B_{ij} < 1$, el dato favorece al modelo j . Es decir, de la misma forma que se ha desarrollado una cultura alrededor del uso de los valores p (ej. $p < 0.05$) en la estadística frecuentista, los Bayesianos se han desarrollado alrededor del uso de los Factores de

Bayes. En Raftery (1995) por ejemplo, el autor muestra una interpretación de los Factores de Bayes que se muestra en la tabla A.1. Es decir, dado hipótesis candidatas i y j , un Factor de Bayes de 20 corresponde a una creencia del 95% en la afirmación “la hipótesis i es verdadera”. Esto corresponde a una evidencia fuerte a favor de i .

Tabla A.1 Interpretación de los Factores de Bayes.

B_{ij}	$p(k = i \mathbf{Y})$ (%)	Evidencia a favor del modelo i
1 a 3	50-75	Débil
3 a 20	75-95	Positiva
20 a 150	95-99	Fuerte
≥ 150	≥ 99	Muy Fuerte

Cuando consideramos varios modelos M_0, M_1, \dots, M_K , procedemos calculando el Factor de Bayes para cada uno de los $K+1$ modelos, con respecto a uno de los modelos tomado como referencia (M_0 por ejemplo), obteniendo B_{10}, \dots, B_{K0} . De aquí puede derivarse fácilmente la probabilidad a posteriori de M_k como

$$p(M_k | \mathbf{Y}) = \frac{\alpha_k B_{k0}}{\sum_{r=0}^K \alpha_r B_{r0}} \quad k = 0, \dots, K \quad (\text{A.2})$$

donde $\alpha_k = p(M_k) / p(M_0)$ y $B_{00} = 1$. En general, α_k se usa para incluir información a priori acerca de la plausibilidad relativa de los modelos.

A.2 Ventanas de Occam

Este algoritmo se basa en definir una ventana de probabilidad para los modelos a considerar como parte del método PBM (ecuación (1.6) (1.10)):

- Un modelo no debe ser considerado si es mucho menos probable a posteriori que el más probable de todos, es decir, los modelos que no pertenecen al conjunto

$$A = \left\{ M_k : \frac{\max_{M_l} \{p(M_l | \mathbf{Y})\}}{p(M_k | \mathbf{Y})} \leq N \right\}, \quad (\text{A.3})$$

se excluyen del análisis. La constante N es un número mucho mayor que 1 ($N = 20$ es a una elección usual).

- Apelando a la regla de Occam, modelos compuestos con probabilidad a posteriori menor que la de alguno de sus modelos componentes, también se excluyen. Estos modelos están definidos por el conjunto,

$$B = \left\{ M_k : \exists M_l \in A, M_l \subset M_k, \frac{p(M_l | \mathbf{Y})}{p(M_k | \mathbf{Y})} > 1 \right\}. \quad (\text{A.4})$$

De aquí, la probabilidad a posteriori para los parámetros en el método PBM se reduce a

$$p(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{Y}) = \frac{\sum_{M_k \in C} p(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{Y}, M_k) p(\mathbf{Y} | M_k) p(M_k)}{\sum_{M \in C} p(\mathbf{Y} | M_k) p(M_k)} \quad (\text{A.5})$$

Donde el conjunto C se define como $C = A \setminus B$ (“\” denota exclusión) y se denomina *Ventana de Occam* (VO).

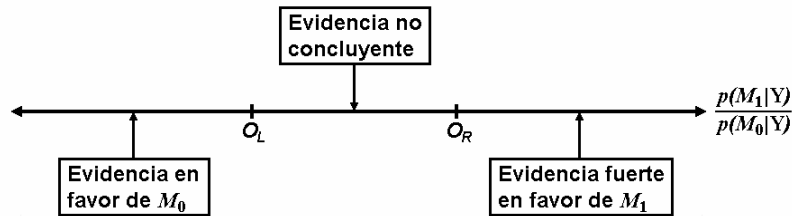


Figura A.1 Ventana de Occam. Interpretación de la relación entre las probabilidades a posteriori.

La idea esencial de la estrategia de búsqueda de los modelos contenidos en C se basa entonces en la implementación de dos principios. El primero se relaciona con la interpretación de la relación $p(M_1|\mathbf{Y})/p(M_0|\mathbf{Y})$, donde M_0 es un modelo anidado dentro de M_1 . La idea esencial se muestra en la Figura A.1. Es decir, si hay evidencia a favor de M_0 entonces M_1 es rechazado, pero para rechazar M_0 se requiere de una evidencia suficientemente fuerte a favor del modelo más complejo M_1 . Si la evidencia no es concluyente (cae dentro de la VO) ninguno de los modelos es rechazado. El segundo principio es que si M_0 es rechazado, igualmente lo son todos los modelos anidados dentro de él. La solución final es independiente del conjunto inicial de modelos, dado que cualquier conjunto inicial que incluya a C dará un resultado similar.

A.3 Divergencia Kullback-Leibler

Para densidades $q(\boldsymbol{\theta})$ y $p(\boldsymbol{\theta})$ la Entropía Relativa o divergencia de Kullback-Leibler entre q y p es (Cover y Thomas, 1991)

$$KL[q\|p] = \int q(\boldsymbol{\theta}) \log \frac{q(\boldsymbol{\theta})}{p(\boldsymbol{\theta})} d\boldsymbol{\theta} \quad (\text{A.6})$$

Esta divergencia satisface la desigualdad de Gibbs (MacKay, 2003)

$$KL[q\|p] \geq 0 \quad (\text{A.7})$$

Donde la igualdad se cumple solo cuando $q \equiv p$. Nótese que en general

$KL[q\|p] \neq KL[p\|q]$, por lo que KL no es una medida de distancia.

A.4 Maximización variacional de la energía libre negativa

Escribiremos la energía libre negativa F de manera conveniente usando la aproximación de campo medio

$$\begin{aligned} F &= \int f(\boldsymbol{\theta}_i) d\boldsymbol{\theta}_i \\ &= \int q(\boldsymbol{\theta}_i) q(\boldsymbol{\theta}^i) \ln p(\mathbf{Y}, \boldsymbol{\theta}) d\boldsymbol{\theta}^i d\boldsymbol{\theta}_i - C^i \int q(\boldsymbol{\theta}_i) \ln q(\boldsymbol{\theta}_i) d\boldsymbol{\theta}_i - H^i \int q(\boldsymbol{\theta}_i) d\boldsymbol{\theta}_i \end{aligned} \quad (\text{A.8})$$

donde

$$\begin{aligned} C^i &= \int q(\boldsymbol{\theta}^i) d\boldsymbol{\theta}^i \\ H^i &= \int q(\boldsymbol{\theta}^i) \ln(q(\boldsymbol{\theta}^i)) d\boldsymbol{\theta}^i \end{aligned}$$

Y por lo tanto,

$$f(\boldsymbol{\theta}_i) = q(\boldsymbol{\theta}_i) \int q(\boldsymbol{\theta}^i) \ln p(\mathbf{Y}, \boldsymbol{\theta}) d\boldsymbol{\theta}^i - C^i q(\boldsymbol{\theta}_i) \ln q(\boldsymbol{\theta}_i) - H^i q(\boldsymbol{\theta}_i) \quad (\text{A.9})$$

Nos interesa encontrar la familia de funciones $q(\boldsymbol{\theta}_i)$ que maximiza el funcional (A.8)

bajo las restricciones

$$\begin{aligned} \int q(\boldsymbol{\theta}_1) d\boldsymbol{\theta}_1 - 1 &= 0 \\ &\vdots \\ \int q(\boldsymbol{\theta}_i) d\boldsymbol{\theta}_i - 1 &= 0 \\ &\vdots \\ \int q(\boldsymbol{\theta}_p) d\boldsymbol{\theta}_p - 1 &= 0 \end{aligned} \quad (\text{A.10})$$

Este conjunto de restricciones puede imponerse introduciendo multiplicadores de Lagrange. El nuevo funcional tiene la forma

$$\tilde{F} = F + \sum_i \lambda_i \left(\int q(\boldsymbol{\theta}_i) d\boldsymbol{\theta}_i - 1 \right) \quad (\text{A.11})$$

Y el integrando en (A.9) se transforma en

$$\tilde{f} = f + \sum_i \lambda_i q(\boldsymbol{\theta}_i) \quad (\text{A.12})$$

Consideremos entonces la maximización variacional de \tilde{F} con respecto a todas las $q(\boldsymbol{\theta}_i)$ y λ_i . La condición de extremal ($\delta\tilde{F} = 0$), aplicando el Lema Fundamental del Cálculo Variacional se cumple si y solo si

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{f}}{\partial q(\boldsymbol{\theta}_i)} &= \frac{\partial f}{\partial q(\boldsymbol{\theta}_i)} + \lambda_i = 0 \\ &, \quad 1 = 1, \dots, P \\ \frac{\partial \tilde{f}}{\partial \lambda_i} &= \int q(\boldsymbol{\theta}_i) d\boldsymbol{\theta}_i - 1 = 0 \end{aligned} \quad (\text{A.13})$$

Aquí hemos considerado que la condición de máximo con respecto a los λ_i es la ordinaria. Resolvamos para una función $q(\boldsymbol{\theta}_i)$ dada y la derivación para las restantes es totalmente análoga. De aquí tenemos que

$$\frac{\partial \tilde{f}}{\partial q(\boldsymbol{\theta}_i)} = I(\boldsymbol{\theta}_i) - C^{\lambda_i} \ln q(\boldsymbol{\theta}_i) - 1 + H^{\lambda_i} + \lambda_i = 0 \quad (\text{A.14})$$

donde

$$I(\boldsymbol{\theta}_i) = \int q(\boldsymbol{\theta}^{\lambda_i}) \log p(\mathbf{Y}, \boldsymbol{\theta}) d\boldsymbol{\theta}^{\lambda_i} \quad (\text{A.15})$$

A partir de (A.14), tenemos entonces

$$q(\boldsymbol{\theta}_i) = \frac{1}{\exp\left(1 + \frac{H^{\lambda_i}}{C^{\lambda_i}} - \frac{\lambda_i}{C^{\lambda_i}}\right)} \exp\left(\frac{1}{C^{\lambda_i}} I(\boldsymbol{\theta}_i)\right) \quad (\text{A.16})$$

Para calcular λ_i evaluamos la condición de normalización correspondiente en (A.10) y resolvemos para λ_i , de donde

$$\lambda_i = 1 + \frac{H^{\lambda_i}}{C^{\lambda_i}} - \int \exp\left(\frac{1}{C^{\lambda_i}} I(\boldsymbol{\theta}_i)\right) d\boldsymbol{\theta}_i \quad (\text{A.17})$$

Sustituyendo en (A.16) tenemos

$$q(\boldsymbol{\theta}_i) = \frac{1}{\int \exp\left(\frac{1}{C_{\lambda_i}} I(\boldsymbol{\theta}_i)\right) d\boldsymbol{\theta}_i} \exp\left(\frac{1}{C_{\lambda_i}} I(\boldsymbol{\theta}_i)\right) \quad (\text{A.18})$$

Dado que todas las condiciones de normalización en (A.10) tienen que ser verificadas al mismo tiempo, tenemos que $C^{\lambda_i} = 1$ y finalmente

$$q(\boldsymbol{\theta}_i) = \frac{1}{\int \exp(I(\boldsymbol{\theta}_i)) d\boldsymbol{\theta}_i} \exp(I(\boldsymbol{\theta}_i)) \quad (\text{A.19})$$

$$\lambda_i = 1 + H^{\lambda_i} - \int \exp(I(\boldsymbol{\theta}_i)) d\boldsymbol{\theta}_i$$

ANEXO B

B.1 Cálculo de la evidencia para los hiperparámetros σ y β en la formulación PBM para el PI del M/EEG

A partir de las expresiones (2.5) y (2.6) para la verosimilitud y la distribución a priori para \mathbf{j} , respectivamente, obtenemos la distribución a posteriori

$$p(\mathbf{j}|\mathbf{v}, \sigma, \beta, M_k) = \frac{1}{p(\mathbf{v}|\sigma, \beta, M_k)} \frac{1}{Z_v Z_j} \exp\left(-\left(\sigma \|\mathbf{v} - \mathbf{K} \cdot \mathbf{j}\|^2 + \beta \|\mathbf{H} \cdot \mathbf{j}\|^2\right)\right) \quad (\text{B.1})$$

donde $Z_v = \left(\frac{\pi}{\sigma}\right)^{N_s}$ y $Z_j = \left(\frac{\pi}{\beta}\right)^{3N_g}$. En (B.1) hemos asumido que la densidad multinormal compleja de un vector aleatorio $\mathbf{x}_{p \times 1}$ con media $\boldsymbol{\mu}_{p \times 1}$ y covarianza $\boldsymbol{\Sigma}_{p \times p}$ está dada por

$$N_p^c(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) = \pi^{-p} |\boldsymbol{\Sigma}|^{-1} \exp\left(-\|\boldsymbol{\Sigma}^{-1/2}(\mathbf{x} - \boldsymbol{\mu})\|^2\right)$$

Sumando y restando $\sigma^2 \bar{\mathbf{v}}^T \mathbf{K} (\sigma \mathbf{K}^T \mathbf{K} + \beta \mathbf{H}^T \mathbf{H})^{-1} \mathbf{K}^T \mathbf{v}$ al argumento del exponente en (B.1) y reagrupando términos,

$$p(\mathbf{j}|\mathbf{v}, \sigma, \beta, M) = \frac{1}{p(\mathbf{v}|\sigma, \beta, M) Z_v Z_j} * \exp\left(-\sigma \|\mathbf{v}\|^2 + \|\mathbf{A}^{1/2} \hat{\mathbf{j}}_M\|^2 - \|\mathbf{A}^{1/2}(\mathbf{j} - \hat{\mathbf{j}}_M)\|^2\right) \quad (\text{B.2})$$

donde $\mathbf{A} = \sigma \mathbf{K}^T \mathbf{K} + \beta \mathbf{H}_M^T \mathbf{H}_M$, y $\hat{\mathbf{j}}_M$ está dada por

$$\hat{\mathbf{j}}_M = \sigma \mathbf{A}^{-1} \mathbf{K}^T \mathbf{V} \quad (\text{B.3})$$

Es decir, la distribución a posteriori para la DCP es proporcional a una multinormal con media $E(\mathbf{j}|\mathbf{v}, \sigma, \beta, M) = \hat{\mathbf{j}}_M$ y covarianza $Var(\mathbf{j}|\mathbf{v}, \sigma, \beta, M) = \mathbf{A}^{-1}$. De la condición de

normalización en (B.2) obtenemos entonces la expresión para la evidencia

$$p(\mathbf{v}|\sigma, \beta, M)$$

$$p(\mathbf{v}|\sigma, \beta, M) = \frac{\exp\left(-\sigma\|\mathbf{v}\|^2 + \|\mathbf{A}^{1/2} \hat{\mathbf{j}}_M\|^2\right)}{Z_v Z_j} \int \exp\left(-\|\mathbf{A}^{1/2}(\mathbf{j} - \hat{\mathbf{j}}_M)\|^2\right) d\mathbf{j}$$

La integral en este caso puede calcularse fácilmente dado que no es más que la constante de normalización de la distribución multinormal, es decir

$$p(\mathbf{v}|\sigma, \beta, M) = \left(\frac{\sigma}{\pi}\right)^{N_s} \beta^{3N_g} |\mathbf{A}|^{-1} \exp\left(-\sigma\|\mathbf{v}\|^2 + \|\mathbf{A}^{1/2} \hat{\mathbf{j}}_M\|^2\right) \quad (\text{B.4})$$

B.2 Evidencia del modelo M

Usando la condición de normalización en la distribución a posteriori para las precisiones la evidencia para cualquier modelo M puede ser calculada como

$$p(\mathbf{v}|M) = \int p(\mathbf{v}|\sigma, \beta, M) p(\sigma, \beta|M) d\sigma d\beta \quad (\text{B.5})$$

La integral en esta ecuación es comúnmente difícil de calcular analíticamente, debido a la complicada forma funcional del integrando. Sin embargo, si $-\log p(\mathbf{v}|\mathbf{j}, \sigma, M)$ y $-\log p(\mathbf{j}|\beta, M)$ son formas cuadráticas (como en nuestro caso), la función $p(\mathbf{v}|\sigma, \beta, M)$ tiene un solo máximo en los valores modales $\hat{\sigma}$, $\hat{\beta}$ (MacKay, 1992), y

la integral puede ser aproximada mediante

$$p(\mathbf{v}|M) \approx p(\mathbf{v}|\hat{\sigma}, \hat{\beta}, M) p(\hat{\sigma}, \hat{\beta}|M) 2\pi \Delta \log \sigma \Delta \log \beta \quad (\text{B.6})$$

donde

$$(\Delta \log \sigma)^2 \approx \frac{1}{\gamma}$$

$$(\Delta \log \beta)^2 \approx \frac{1}{N_s - \gamma}$$

son barras de error Gaussianas para $\log \sigma$ y $\log \beta$. Dado que para la a priori de los hiperparámetros hemos asumido una densidad plana sobre $\log \sigma$ y $\log \beta$, estas se cancelan al calcular el FB correspondiente a dos modelos cualesquiera.

ANEXO C

C.1 Algunos enfoques para la definición de bases temporales para M/EEG

C.1.1 Componentes Sinusoidales Amortiguados

Un conjunto de funciones base para PREs puede ser derivado del ajuste de CSAs (Demiralp y *col.*, 1998). Estos están dados por

$$\mathbf{y} = \sum_{k=1}^K w_k \mathbf{x}_k \quad (\text{C.1})$$
$$x_k(t) = \exp(j\phi_k) \exp(\alpha_k + j2\pi f_k)t\delta_t$$

donde $j = \sqrt{-1}$, $t = 1, \dots, T$, δ_t es el intervalo de muestreo y w_k , ϕ_k , α_k y f_k son la amplitud, la fase, el amortiguamiento y la frecuencia del componente k . El vector $\mathbf{x}_{k[T \times 1]}$ formará la columna k -ésima columna de la matriz de diseño. La figura C.1 muestra como CSAs pueden generar un PRE.

El ajuste de estos modelos a los PREs para diferentes condiciones nos permite hacer inferencias sobre los cambios relacionados a eventos, en componentes rítmicos constituyentes. Por ejemplo, en Demiralp y *col.* (1998), las respuestas a eventos auditivos infrecuentes, producían amplitudes más grandes, ritmos delta más lentos y componentes theta amortiguados más lentos, en comparación con las respuestas a eventos frecuentes. El ajuste de CSAs, sin embargo, requiere de un procedimiento de estimación no-lineal. Soluciones aproximadas también pueden ser halladas usando algoritmos que requieren dos etapas de estimación lineal (Osborne y Smyth, 1991).

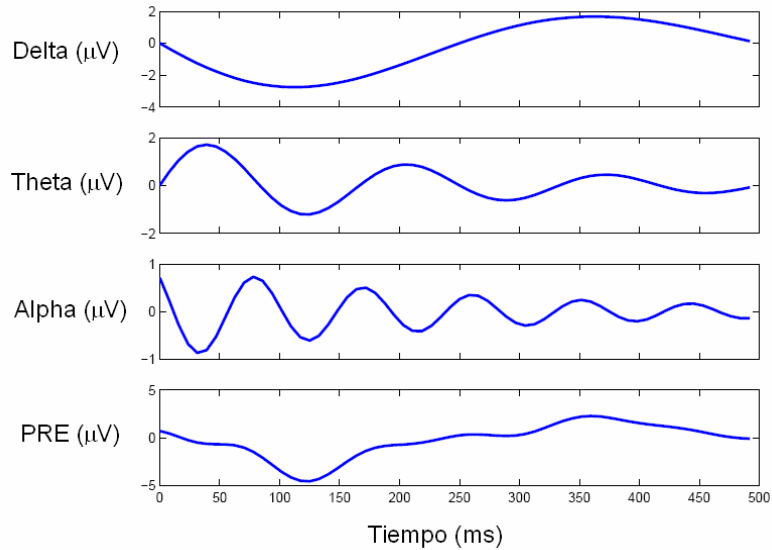


Figura C.1 La figura muestra cómo las sinusoides amortiguadas pueden modelar los PREs.

Una vez que un modelo CSA ha sido ajustado, por ejemplo al componente principal del dato en los sensores, los componentes \mathbf{x}_k ofrecen un conjunto base mínimo. La inclusión de regresores extras a partir de una expansión en serie de Taylor de primer orden con respecto a la fase, el amortiguamiento y la frecuencia $(\frac{\partial \mathbf{x}_k}{\partial \phi_k}, \frac{\partial \mathbf{x}_k}{\partial \alpha_k}, \frac{\partial \mathbf{x}_k}{\partial f_k})$, ofrece una flexibilidad adicional. El uso de esta base expandida en nuestro modelo le permitiría a estos atributos variar con la localización de la fuente. Tales expansiones en series de Taylor han sido particularmente útiles en la caracterización de la respuesta hemodinámica en IRMf, mediante el MLG (Frackowiak y col., 2003).

C.1.2 Wavelets

Los PREs también pueden modelarse usando wavelets

$$\mathbf{y} = \sum_{k=1}^K w_k \mathbf{x}_k \tag{C.2}$$

donde en este caso x_k son funciones de una base wavelet y w_k son los coeficientes wavelet. Los wavelets proveen un ordenamiento del espacio tiempo-frecuencia que brinda un balance entre las resoluciones de tiempo y de frecuencia. El factor Q de un filtro o una función base se define como la relación entre la frecuencia central y el ancho de banda. Las bases wavelet son escogidas para que ofrezcan una Q constante, lo cual las convierte en buenos modelos de señales no estacionarias tales como los PREs (Unser y Aldroubi, 1996) y los componentes de EEG inducidos (Tallon-Baudry y Bertrand, 1999). Los bases wavelets se obtienen mediante traslación y dilatación de una wavelet madre. La Figura C.2 muestra wavelets de dos bases ortogonales diferentes, una basada en wavelets de Daubechies y otra basada en wavelets de Battle-Lemarie (BL). De hecho los wavelets BL fueron diseñados mediante ortogonalización de B-splines cúbicos (Unser y Aldroubi, 1996).

Si $K = T$, entonces al mapeo $y \rightarrow w$ se conoce como transformada wavelet, y para $K > T$ tenemos una base sobrecompleta. Algo más común es que tengamos $K \leq T$. En la literatura de PRE, el subconjunto de funciones base específico es elegido de acuerdo con el tipo de componente PRE que uno desea modelar. Elecciones populares son los wavelets basados en B-splines.

En estadística, sin embargo, es bien sabido que un subconjunto apropiado de funciones base puede ser seleccionado automáticamente usando un procedimiento conocido como “*wavelet shrinkage*” o “*wavelet denoising*”. Esto se basa en la propiedad de que las señales naturales tales como las imágenes, el habla o la actividad neuronal pueden ser representadas usando un código *sparse* que comprenda solo unos pocos coeficientes wavelet significativos. Las señales de ruido Gausiano, sin embargo, producen ruido

Gausiano en el espacio wavelet. Esto comprende un conjunto completo de coeficientes wavelet cuyo tamaño depende de la varianza del ruido. Al reducir a cero estos coeficientes de ruido usando un procedimiento de umbraleo (Donoho y Johnstone, 1994; Clyde y col., 1998), y transformar de nuevo al espacio de la señal, se puede eliminar el ruido de los datos. Esto es equivalente a definir un modelo temporal.

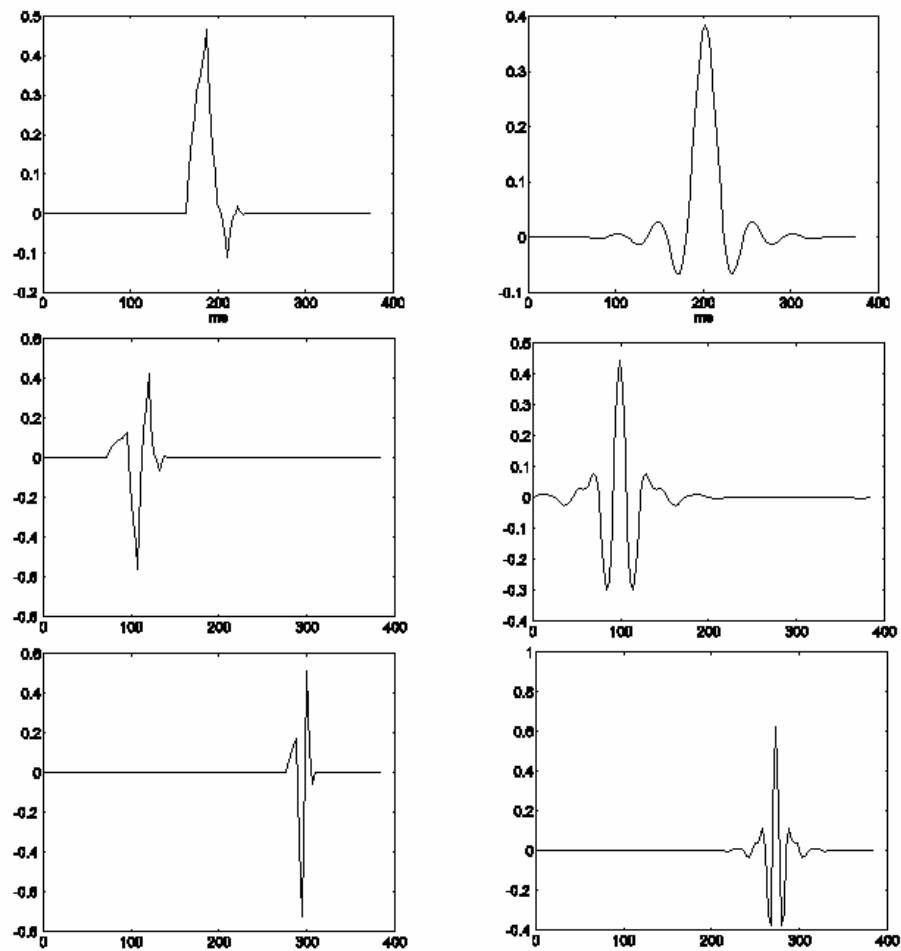


Figura C.2 Los gráficos muestran wavelets de una base Daubechies de orden 4 (izquierda) y de una Battle-Lemarie de orden 3 (derecha).

C.1.3 Análisis de Componentes Principales

Una base apropiada también se puede extraer a partir del Análisis de Componentes Principales (ACP) de los datos. Trejo y Shensa (1999) por ejemplo, aplicaron el ACP y

la rotación varimax a la clasificación de PREs en una tarea de detección de señales. Sin embargo, ellos encontraron que la mejor clasificación podía ser obtenida usando una base wavelet Daubechies.

Las descomposiciones ACP también se usan en el enfoque MUSIC (siglas en inglés de Clasificación de Señales Múltiples) (Mosher y Leahy, 1998). La dimensión de la base se selecciona para separar los subespacios de la señal y el ruido. La reconstrucción de fuentes se basa entonces en la señal, usando la información sobre el ruido para obtener mapas estadísticos pseudo-z.

Friston y *col.* (2005) también usaron un procedimiento basado en ACP que les permite diseñar su propia base local centrada alrededor de un punto de tiempo de interés.

C.2 Cálculo de las actualizaciones para los parámetros del modelo espacio-temporal para la reconstrucción de fuentes de M/EEG (Capítulo 3)

En este anexo aplicaremos el enfoque BV para calcular las expresiones de actualización para los parámetros de las distribuciones a posteriori aproximadas. Se trata entonces de usar la expresión (3.2) para la densidad conjunta y calcular entonces la integral (1.17), teniendo en cuenta la factorización de la a posteriori aproximada (3.7) (Aproximación de Campo Medio). Con estos datos, es posible entonces obtener las actualizaciones para los parámetros de la distribución a posteriori aproximada.

C.2.1 Actualización para la DCP

La forma de la integral $I(\mathbf{J})$ puede demostrarse que se reduce a:

$$I(\mathbf{J}) = -\sum_{t=1}^T \|\mathbf{y}_{\cdot t} - \mathbf{K}\mathbf{j}_{\cdot t}\|_{\hat{\Omega}^{-1}}^2 - \hat{\lambda} \sum_{t=1}^T \|\mathbf{j}_{\cdot t} - \hat{\mathbf{W}}^T \mathbf{x}_{\cdot t}\|^2 + Const$$

donde $Const$ incluye términos que no dependen de \mathbf{J} . De aquí vemos que la distribución a posteriori aproximada para la DCP, se factoriza de manera natural sobre los instantes de tiempo

$$q(\mathbf{J}) = \prod_{t=1}^T q(\mathbf{j}_t)$$

$$q(\mathbf{j}_t) \propto N(\mathbf{j}_t; \hat{\mathbf{j}}_t, \hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_t})$$

con media y covarianzas dadas por

$$\hat{\mathbf{j}}_t = (\mathbf{K}^T \hat{\Omega} \mathbf{K} + \hat{\lambda} \mathbf{I})^{-1} (\mathbf{K}^T \hat{\Omega} \mathbf{y}_t + \hat{\lambda} \hat{\mathbf{W}}^T \mathbf{x}_t)$$

$$\hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_t} = (\mathbf{K}^T \hat{\Omega} \mathbf{K} + \hat{\lambda} \mathbf{I})^{-1} \quad (\text{C.3})$$

C.2.2 Actualización para los coeficientes de regresión

Debido a la factorización sobre los generadores que asumimos para \mathbf{W} , es conveniente expresar la log-densidad conjunta como función explícita de los coeficientes de regresión en el g -ésimo generador. Después de integrar sobre el resto de los parámetros, λ , \mathbf{J} y $\boldsymbol{\alpha}$, tenemos

$$-\hat{\lambda} \sum_{t=1}^T \sum_{g=1}^G (\hat{j}_{gt} - \mathbf{x}_t^T \mathbf{w}_{\cdot g})^2 - \hat{\mathbf{w}}_v^T \mathbf{B}_w \hat{\mathbf{w}}_v + Const \quad (\text{C.4})$$

Aquí $\mathbf{w}_{\cdot g}$ es un vector de tamaño $[K \times 1]$, que contiene los parámetros de regresión en el generador g , \mathbf{w}_v es de tamaño $[GK \times 1]$ que se define como $\mathbf{w}_v = \text{vec}(\mathbf{W})$ y \mathbf{B}_w es una matriz de dimensiones $[GK \times GK]$, definida como $\mathbf{B}_w = \mathbf{D} \otimes \text{diag}(\hat{\boldsymbol{\alpha}})$. El segundo término de (C.4) puede desarrollarse por generadores,

$$\mathbf{w}_v^T \mathbf{B}_w \mathbf{w}_v = \sum_{g=1}^G \left(d_{gg} \hat{\mathbf{w}}_{\cdot g}^T \text{diag}(\hat{\boldsymbol{\alpha}}) \hat{\mathbf{w}}_{\cdot g} + \hat{\mathbf{w}}_g^T \sum_{g'=1, g' \neq g}^G d_{gg'} \text{diag}(\hat{\boldsymbol{\alpha}}) \hat{\mathbf{w}}_{\cdot g'} \right)$$

y después de integrar por los coeficientes de regresión en todos los generadores excepto el g -ésimo, tendremos que $I(\mathbf{w}_g)$ puede escribirse como

$$I(\mathbf{w}_{\cdot g}) = -\hat{\lambda} \sum_{t=1}^T (\hat{j}_{gt} - \mathbf{x}_t^T \mathbf{w}_{\cdot g})^2 - d_{gg} \left(\mathbf{w}_{\cdot g} + \frac{1}{d_{gg}} \mathbf{r}_g \right)^T \text{diag}(\hat{\mathbf{a}}) \left(\mathbf{w}_{\cdot g} + \frac{1}{d_{gg}} \mathbf{r}_g \right) + \text{Const} \quad (\text{C.5})$$

donde

$$\mathbf{r}_g = \sum_{g'=1, g' \neq g}^G d_{gg'} \hat{\mathbf{w}}_{\cdot g'}$$

De aquí vemos que la distribución a posteriori aproximada para los coeficientes de regresión en el generador g , es una distribución normal dada por

$$\begin{aligned} q(\mathbf{w}_{\cdot g}) &= N(\mathbf{w}_{\cdot g}; \hat{\mathbf{w}}_{\cdot g}, \hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_{\cdot g}}) \\ \hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_{\cdot g}} &= \left(\hat{\lambda} \mathbf{X}^T \mathbf{X} + d_{gg} \text{diag}(\hat{\mathbf{a}}) \right)^{-1} \\ \hat{\mathbf{w}}_{\cdot g} &= \hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_{\cdot g}} \left(\hat{\lambda} \mathbf{X}^T \hat{\mathbf{j}}_g + \text{diag}(\hat{\mathbf{a}}) \mathbf{r}_g \right) \end{aligned} \quad (\text{C.6})$$

Donde $\hat{\mathbf{j}}_g$ es la serie de tiempo estimada en el generador g .

C.2.3 Actualización para la precisión del MLG

La log-distribución conjunta, como función de la precisión λ , obtenida a partir de (3.2) tiene la forma

$$\left(\frac{1}{2} GT + c_{\lambda_{\text{prior}}} - 1 \right) \log(\lambda) - \frac{\lambda}{b_{\lambda_{\text{prior}}}} - \frac{\lambda}{2} \sum_{t=1}^T \|\mathbf{j}_t - \mathbf{W}^T \mathbf{x}_t\|^2 + \text{Const}$$

Donde Const incluye términos que no dependen de λ . Después de integrar por el resto de los parámetros, la integral $I(\lambda)$ se puede escribir como

$$\begin{aligned}
I(\lambda) = & \left(\frac{1}{2} GT + c_{\lambda_{prior}} - 1 \right) \log(\lambda) - \frac{\lambda}{b_{\lambda_{prior}}} \\
& - \frac{\lambda}{2} \sum_{t=1}^T \left(\left\| \hat{\mathbf{j}}_{\cdot,t} - \hat{\mathbf{W}}^T \mathbf{x}_{\cdot,t} \right\|^2 + \text{trace}(\hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_{\cdot,t}}) + \sum_{g=1}^G \mathbf{x}_{\cdot,t}^T \hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_{\cdot,g}} \mathbf{x}_{\cdot,t} \right) + Const
\end{aligned} \tag{C.7}$$

Aquí hemos utilizado que

$$\int q(\mathbf{j}_{\cdot,t}) \mathbf{j}_{\cdot,t}^T \mathbf{j}_{\cdot,t} d\mathbf{j}_{\cdot,t} = \text{trace} \left[\hat{\mathbf{j}}_{\cdot,t} \hat{\mathbf{j}}_{\cdot,t}^T + \hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_{\cdot,t}} \right] = \hat{\mathbf{j}}_{\cdot,t}^T \hat{\mathbf{j}}_{\cdot,t} + \text{trace}(\hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_{\cdot,t}})$$

y que

$$\int q(\mathbf{w}_{\cdot,g}) \mathbf{w}_{\cdot,g} \mathbf{w}_{\cdot,g}^T d\mathbf{w}_{\cdot,g} = \hat{\mathbf{w}}_{\cdot,g} \hat{\mathbf{w}}_{\cdot,g}^T + \hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_{\cdot,g}}$$

A partir de (C.7) vemos que la distribución a posteriori para la precisión del MLG es una distribución Gamma definida como

$$\begin{aligned}
q(\lambda) &= Ga(\lambda; b_{\lambda_{post}}, c_{\lambda_{post}}) \\
\frac{1}{b_{\lambda_{post}}} &= \frac{1}{b_{\lambda_{prior}}} + \frac{1}{2} \sum_{t=1}^T \left(\left\| \hat{\mathbf{j}}_{\cdot,t} - \hat{\mathbf{W}}^T \mathbf{x}_{\cdot,t} \right\|^2 + \text{tr}(\hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_{\cdot,t}}) + \sum_{g=1}^G \mathbf{x}_{\cdot,t}^T \hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_{\cdot,g}} \mathbf{x}_{\cdot,t} \right) \\
c_{\lambda_{post}} &= c_{\lambda_{prior}} + \frac{GT}{2} \\
\hat{\lambda} &= b_{\lambda_{post}} c_{\lambda_{post}}
\end{aligned} \tag{C.8}$$

C.2.4 Actualización para las precisiones del ruido de observación

La log-distribución conjunta, como función de las precisiones σ_m tiene la forma

$$\left(\frac{T}{2} + c_{\sigma_{prior}} - 1 \right) \sum_{m=1}^M \left(\log(\sigma_m) - \frac{\sigma_m}{b_{\sigma_{prior}}} - \frac{\sigma_m}{2} \sum_{t=1}^T (y_{mt} - \mathbf{k}_m^T \mathbf{j}_{\cdot,t})^2 \right) + Const$$

donde \mathbf{k}_m^T es la fila m de la matriz del Campo Guía, y $Const$ contiene términos que no dependen de $\boldsymbol{\sigma}$. Integrando por todos los demás parámetros, tenemos que la integral

$I(\boldsymbol{\sigma})$ toma la forma

$$\left(\frac{T}{2} + c_{\sigma_{prior}} - 1 \right) \sum_{m=1}^M \left(\log(\sigma_m) - \sigma_m \left(\frac{1}{b_{\sigma_{prior}}} + \frac{1}{2} \sum_{t=1}^T \left(y_{mt} - \mathbf{k}_m^T \hat{\mathbf{j}}_t \right)^2 + \frac{1}{2} \mathbf{k}_m^T \hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_t} \mathbf{k}_m \right) \right) + Const$$

Como vemos, la distribución a posteriori para las precisiones del ruido de observación, se factoriza sobre los sensores y está definida como:

$$q(\boldsymbol{\sigma}) = \prod_{m=1}^M q(\sigma_m)$$

donde

$$\begin{aligned} q(\sigma_m) &= Ga(\sigma_m; b_{\sigma_m}, c_{\sigma_m}) \\ \frac{1}{b_{\sigma_m}} &= \frac{1}{b_{\sigma_{prior}}} + \frac{1}{2} \sum_{t=1}^T \left(\left(y_{mt} - \mathbf{k}_m^T \hat{\mathbf{j}}_t \right)^2 + \mathbf{k}_m^T \hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_t} \mathbf{k}_m \right) \\ c_{\sigma_m} &= c_{\sigma_{prior}} + \frac{T}{2} \\ \hat{\sigma}_m &= b_{\sigma_m} c_{\sigma_m} \end{aligned} \tag{C.9}$$

C.2.5 Actualización para las precisiones espaciales

La log-distribución conjunta, como función de las precisiones α_k tiene la forma

$$\sum_{k=1}^K \left[\left(\frac{3}{2} G + c_{\alpha_{prior}} - 1 \right) \log(\alpha_k) - \frac{\alpha_k}{b_{\alpha_{prior}}} - \alpha_k \mathbf{w}_k^T \mathbf{D} \mathbf{w}_k \right] + Const$$

donde *Const* incluye términos que no dependen de $\boldsymbol{\alpha}$. Después de integrar sobre todos

los demás parámetros, tendremos que $I(\boldsymbol{\alpha})$ se puede escribir como

$$\sum_{k=1}^K \left[\left(\frac{3}{2} G + c_{\alpha_{prior}} - 1 \right) \log(\alpha_k) - \alpha_k \left(\frac{1}{b_{\alpha_{prior}}} + \hat{\mathbf{w}}_k^T \mathbf{D} \hat{\mathbf{w}}_k + \sum_{g=1}^G d_{gg} s_{gk} \right) \right] + Const$$

donde s_{gk} es el k -ésimo elemento diagonal de la matriz $\hat{\Sigma}_{\mathbf{w},g}$. De aquí vemos que la distribución a posteriori para las precisiones espaciales, se factoriza sobre los regresores de manera natural, y está definida de la siguiente forma

$$\begin{aligned}
q(\alpha_k) &= Ga(\alpha_k; b_{\alpha_k}, c_{\alpha_k}) \\
\frac{1}{b_{\alpha_k}} &= \frac{1}{b_{\alpha_{prior}}} + \frac{1}{2} \hat{\mathbf{w}}_{k\cdot}^T \mathbf{D} \hat{\mathbf{w}}_{k\cdot} + \sum_{g=1}^G d_{gg} s_{gk} \\
c_{\alpha_k} &= c_{\alpha_{prior}} + \frac{G}{2} \\
\hat{\alpha}_k &= b_{\alpha_k} c_{\alpha_k}
\end{aligned} \tag{C.10}$$

C.3 Energía libre negativa o Evidencia del modelo generativo de la figura 3.1

La función objetivo del algoritmo BV es la cota inferior sobre el logaritmo de la evidencia del modelo, o energía libre negativa F . Para nuestro modelo F esta dada por

$$\begin{aligned}
F = L_{av} &- KL[q(\mathbf{J}) \| p(\mathbf{J})] - KL[q(\mathbf{W}) \| p(\mathbf{W})] - \\
&- KL[q(\mathbf{a}) \| p(\mathbf{a})] - KL[q(\lambda) \| p(\lambda)] - KL[q(\boldsymbol{\sigma}) \| p(\boldsymbol{\sigma})]
\end{aligned} \tag{C.11}$$

donde L_{av} es la log-verosimilitud promedio y los términos KL son las divergencias o distancias de Kullback-Leibler entre la distribución a posteriori aproximada y la distribución a priori

C.3.1 Log-verosimilitud promedio

La log-verosimilitud promedio en nuestro caso está dada por

$$\begin{aligned}
L_{av} &= -\frac{NT}{2} \log 2\pi + \sum_{m=1}^M \left(\frac{T}{2} \left(\psi(c_{\sigma_{post}}) + \log(b_{\sigma_{post}}) \right) - \frac{\hat{\sigma}_m}{2} \tilde{Q}_m \right) \\
\tilde{Q}_m &= \sum_{t=1}^T \left(\|\mathbf{y}_{\cdot t} - \mathbf{K} \hat{\mathbf{j}}_{\cdot t}\|^2 + tr(\mathbf{K} \hat{\Sigma}_{\mathbf{j},t} \mathbf{K}^T) \right)
\end{aligned} \tag{C.12}$$

donde $\psi(\cdot)$ es la función digamma (Press y col., 1992).

C.3.2 Divergencias *KL*

Dado que hemos escogido distribuciones a priori conjugadas en todos los casos (normales para las medias y Gamma para las precisiones), todas las divergencias *KL* pueden obtenerse usando resultados estándar para las distribuciones Gamma y Normal, dados en (Roberts y Penny, 2002).

C.3.2.1 *KL para distribuciones Normales*

La distribución normal multivariada está dada por

$$N(\mathbf{x}; \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) = (2\pi)^{-d/2} |\boldsymbol{\Sigma}|^{-1/2} \exp\left(-\frac{1}{2}(\mathbf{x} - \boldsymbol{\mu})^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1}(\mathbf{x} - \boldsymbol{\mu})\right) \quad (\text{C.13})$$

La divergencia *KL* para distribuciones $q(\mathbf{x}) = N(\mathbf{x}; \boldsymbol{\mu}_q, \boldsymbol{\Sigma}_q)$ y $p(\mathbf{x}) = N(\mathbf{x}; \boldsymbol{\mu}_p, \boldsymbol{\Sigma}_p)$

será entonces

$$\begin{aligned} KL_N[q(\mathbf{x}) \| p(\mathbf{x})] &= \frac{1}{2} \log \frac{|\boldsymbol{\Sigma}_p|}{|\boldsymbol{\Sigma}_q|} + \frac{1}{2} \text{tr}(\boldsymbol{\Sigma}_p^{-1} \boldsymbol{\Sigma}_q) \\ &\quad + \frac{1}{2} (\boldsymbol{\mu}_q - \boldsymbol{\mu}_p)^T \boldsymbol{\Sigma}_p^{-1} (\boldsymbol{\mu}_q - \boldsymbol{\mu}_p) - \frac{d}{2} \end{aligned} \quad (\text{C.14})$$

C.3.2.2 *KL para distribuciones Gamma*

La distribución Gamma está dada por

$$Ga(x; b, c) = \frac{1}{\Gamma(c)} \frac{x^{c-1}}{b^c} \exp\left(-\frac{x}{b}\right) \quad (\text{C.15})$$

La divergencia *KL* para distribuciones $q(x) = Ga(x; b_q, c_q)$ y $p(x) = Ga(x; b_p, c_p)$

estará dada entonces por

$$\begin{aligned} KL_{Ga}[q(x) \| p(x)] &= (c_q - 1) \psi(c_q) - \log b_q - c_q - \log \Gamma(c_q) \\ &\quad + \log \Gamma(c_p) + c_p \log b_p - (c_p - 1) (\psi(c_q) + \log b_q) + \frac{b_q c_q}{b_p} \end{aligned} \quad (\text{C.16})$$

C.3.2.3 Para las precisiones

Para $\boldsymbol{\alpha}$, $\boldsymbol{\sigma}$ y λ estas divergencias se calculan directamente ya que se reducen a la suma de las divergencias KL entre distribuciones Gamma, las cuales tienen una forma conocida y son computacionalmente simples de calcular.

$$KL[q(\boldsymbol{\alpha})\|p(\boldsymbol{\alpha})] = \sum_{k=1}^K KL_{Ga}[q(\alpha_k)\|p(\alpha_k)] \quad (C.17)$$

$$KL[q(\boldsymbol{\sigma})\|p(\boldsymbol{\sigma})] = \sum_{m=1}^M KL_{Ga}[q(\sigma_m)\|p(\sigma_m)] \quad (C.18)$$

$$KL[q(\lambda)\|p(\lambda)] = KL_{Ga}[q(\lambda)\|p(\lambda)] \quad (C.19)$$

C.3.2.4 Para los coeficientes de regresión

Para los coeficientes de regresión, tenemos

$$\begin{aligned} KL[q(\mathbf{W})\|p(\mathbf{W})] &= KL_N[q(\mathbf{w}_v)\|p(\mathbf{w}_v)] \\ &= -\frac{1}{2}\log|\hat{\boldsymbol{\Sigma}}_{\mathbf{w}_v}| - \frac{1}{2}\log|\mathbf{B}_w| + \frac{1}{2}\text{tr}(\mathbf{B}_w\hat{\boldsymbol{\Sigma}}_{\mathbf{w}_v}) + \frac{1}{2}\hat{\mathbf{w}}_v^T\mathbf{B}_w\hat{\mathbf{w}}_v - \frac{KG}{2} \end{aligned} \quad (C.20)$$

donde

$$\begin{aligned} \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_{\mathbf{w}_v} &= \text{blkdiag}\left([\hat{\boldsymbol{\Sigma}}_{\mathbf{w}_1}, \dots, \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_{\mathbf{w}_G}]\right) \\ \mathbf{w}_v &= \text{vec}(\mathbf{W}) \end{aligned}$$

\mathbf{B}_w se define de la misma forma que en (C.4) y $\text{blkdiag}\left([\hat{\boldsymbol{\Sigma}}_{\mathbf{w}_1}, \dots, \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_{\mathbf{w}_G}]\right)$ construye una matriz diagonal a bloques, con elementos diagonales dados por las matrices $\hat{\boldsymbol{\Sigma}}_{\mathbf{w}_1}, \dots, \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_{\mathbf{w}_G}$. El término problemático en (C.20) es $\log|\mathbf{B}_w|$, pero sabemos que si \mathbf{X} y \mathbf{Y} son matrices de $m \times m$ y $n \times n$ respectivamente. Entonces $|\mathbf{X} \otimes \mathbf{Y}| = |\mathbf{X}|^n |\mathbf{Y}|^m$. De aquí

$$\log|\mathbf{B}_w| = G \sum_{k=1}^K \log \alpha_k + K \log|\mathbf{D}| \quad (C.21)$$

También podemos escribir

$$\begin{aligned}
\log \left| \hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_v} \right| &= \sum_{g=1}^G \log \left| \hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_g} \right| \\
tr \left(\mathbf{B}_w \hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_v} \right) &= \sum_{g=1}^G tr \left(d_{gg} \text{diag}(\hat{\mathbf{a}}) \hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_g} \right) \\
\hat{\mathbf{w}}_v^T \mathbf{B}_w \hat{\mathbf{w}}_v &= \sum_{g=1}^G \left(d_{gg} \hat{\mathbf{w}}_g^T \text{diag}(\hat{\mathbf{a}}) \hat{\mathbf{w}}_g + \hat{\mathbf{w}}_g^T \sum_{g'=1, g' \neq n}^G d_{gg'} \text{diag}(\hat{\mathbf{a}}) \hat{\mathbf{w}}_{g'} \right)
\end{aligned} \tag{C.22}$$

Podemos escribir entonces la divergencia como una suma de contribuciones únicas de cada voxel g

$$KL[q(\mathbf{W}) \| p(\mathbf{W})] = \sum_{g=1}^G KW(g) \tag{C.23}$$

$$\begin{aligned}
KW(g) &= -\frac{1}{2} \log \left| \hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_g} \right| - \frac{1}{2} \sum_{k=1}^G \log \hat{\alpha}_k - \frac{K}{2G} \log |\mathbf{D}| + \frac{d_{gg}}{2} tr \left(\text{diag}(\hat{\mathbf{a}}) \hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_g} \right) \\
&\quad + \frac{1}{2} \left(d_{gg} \hat{\mathbf{w}}_g^T \text{diag}(\hat{\mathbf{a}}) \hat{\mathbf{w}}_g + \hat{\mathbf{w}}_g^T \sum_{g'=1, g' \neq n}^G d_{gg'} \text{diag}(\hat{\mathbf{a}}) \hat{\mathbf{w}}_{g'} \right) - \frac{K}{2}
\end{aligned} \tag{C.24}$$

C.3.2.5 Para la DCP

Para la DCP tenemos

$$KL[q(\mathbf{J}) \| p(\mathbf{J})] = \sum_{t=1}^T KL_N[q(\mathbf{j}_t) \| p(\mathbf{j}_t)] \tag{C.25}$$

$$\begin{aligned}
KL[q(\mathbf{J}) \| p(\mathbf{J})] &= \frac{G}{2} \log |\hat{\lambda}| - \frac{1}{2} \log \left| \hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_t} \right| + \hat{\lambda} tr \left(\hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_t} \right) \\
&\quad + \frac{\hat{\lambda}}{2} \left(\hat{\mathbf{j}}_t - \hat{\mathbf{W}}^T \mathbf{x}_t \right)^T \left(\hat{\mathbf{j}}_t - \hat{\mathbf{W}}^T \mathbf{x}_t \right) - \frac{G}{2}
\end{aligned} \tag{C.26}$$

Aquí las cantidades $\log \left| \hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_t} \right|$ y $tr \left(\hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_t} \right)$, pueden ser calculadas eficientemente usando

los resultados de los anexos C.5 y C.6.

C.4 Cálculo eficiente de la actualización para la DCP

Aún en el caso de discretizaciones no muy finas del espacio de los generadores, se tiene comúnmente $G > 1000$. Esto constituye por lo tanto un problema para la actualización de la DCP según la ecuación (C.3). Sin embargo, una solución factible se puede obtener con el uso de la DVS. Primero definimos una matriz del Campo Guía modificada

$\tilde{\mathbf{K}} = \hat{\Omega}^{1/2} \mathbf{K}$ y calculamos su DVS

$$\tilde{\mathbf{K}} = \mathbf{U}_{[M \times M]} \mathbf{S}_{[M \times G]} \mathbf{V}_{[G \times G]}^T \quad (\text{C.27})$$

Se puede entonces mostrar con ayuda del teorema de inversión matricial

$$(\mathbf{A} + \mathbf{BCD})^{-1} = \mathbf{A}^{-1} - \mathbf{A}^{-1} \mathbf{B} (\mathbf{C}^{-1} + \mathbf{DA}^{-1} \mathbf{B})^{-1} \mathbf{DA}^{-1}$$

que

$$\hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_t} = \hat{\lambda}^{-1} \left(\mathbf{I}_G - \mathbf{VS}^T \left(\hat{\lambda} \mathbf{I}_M + \mathbf{SS}^T \right)^{-1} \mathbf{SV}^T \right) \quad (\text{C.28})$$

donde \mathbf{SS}^T es una matriz diagonal de tamaño $M \times M$. Esta expresión es muy simple de implementar computacionalmente para el cálculo de la DCP en la ecuación (C.3), es decir

$$\hat{\mathbf{j}}_t = \left[\frac{1}{\hat{\lambda}} \mathbf{I}_G - \frac{1}{\hat{\lambda}^2} \mathbf{VS}^T \left(\mathbf{I}_M + \frac{1}{\hat{\lambda}} \mathbf{SS}^T \right)^{-1} \mathbf{SV}^T \right] \left(\mathbf{K}^T \hat{\Omega} \mathbf{y}_{\cdot t} + \hat{\lambda} \hat{\mathbf{W}}^T \mathbf{x}_{\cdot t} \right) \quad (\text{C.29})$$

Aparentemente, tendríamos que ser capaces de almacenar una matriz \mathbf{V} que es inmensa. Sin embargo, dado que la matriz \mathbf{S} que multiplica a \mathbf{V} a ambos lados de la inverse tiene como máximo M valores singulares distintos de cero, es suficiente entonces calcular la DVS compacta, la cual es muy eficiente computacionalmente, y nos permite utilizar una matriz \mathbf{V} de dimensiones $G \times M$ al igual que \mathbf{K}^T . Utilizando entonces un orden apropiado de las operaciones, los cálculos en (C.29) se realizan de manera muy eficiente

ya que solo trataríamos con multiplicaciones matriciales que nunca excederían

$$\mathbf{B}_{[M \times 3G]} \mathbf{b}_{[3G \times T]}.$$

C.5 Cálculo eficiente de la traza de la covarianza para la DCP

Usando nuevamente la DVS, tendremos

$$tr(\hat{\Sigma}_{i,r}) = tr\left(\left(\bar{\mathbf{K}}^T \bar{\mathbf{K}} + \hat{\lambda} \mathbf{I}\right)^{-1}\right) = tr\left(\mathbf{V}\left(\mathbf{S}^T \mathbf{S} + \hat{\lambda} \mathbf{I}\right)^{-1} \mathbf{V}^T\right)$$

Dado que \mathbf{V} es ortogonal, tenemos

$$tr(\hat{\Sigma}_{i,r}) = tr\left(\left(\mathbf{S}^T \mathbf{S} + \hat{\lambda} \mathbf{I}\right)^{-1}\right) = \sum_{i=1}^G \frac{1}{(s_{ii}^2 + \hat{\lambda})}$$

Teniendo en cuenta nuevamente que solo existen como máximo M valores singulares distintos de cero,

$$tr(\hat{\Sigma}_{i,r}) = \sum_{i=1}^M \frac{1}{(s_{ii}^2 + \hat{\lambda})} + \frac{G-M}{\hat{\lambda}} \quad (\text{C.30})$$

Finalmente, nótese que hemos usado la DVS completa para garantizar la ortogonalidad de \mathbf{U} y \mathbf{V} . Sin embargo, en la práctica, solo vamos a tratar con los valores singulares, por lo que es suficiente con calcular la DVS compacta.

C.6 Cálculo eficiente del logaritmo del determinante de la covarianza para la DCP

Usando nuevamente la DVS, tendremos

$$\log|\hat{\Sigma}_{i,r}| = \log|\bar{\mathbf{K}}^T \bar{\mathbf{K}} + \hat{\lambda} \mathbf{I}|^{-1} = -\log|\mathbf{V}\left(\mathbf{S}^T \mathbf{S} + \hat{\lambda} \mathbf{I}\right) \mathbf{V}^T|$$

Dado que \mathbf{V} es ortogonal, y $\mathbf{S}^T \mathbf{S}$ es diagonal, la cantidad entre barras se puede interpretar como la descomposición espectral de cierta matriz, por lo que tenemos

$$\log |\hat{\Sigma}_{j_i}| = -\log \left(\prod_{i=1}^G (s_{ii}^2 + \hat{\lambda}) \right)$$

Teniendo en cuenta nuevamente que solo existen como máximo M valores singulares distintos de cero,

$$\log |\hat{\Sigma}_{j_i}| = -\log \left(\hat{\lambda}^{G-M} \prod_{i=1}^M (s_{ii}^2 + \hat{\lambda}) \right) \quad (\text{C.31})$$

Al igual que en los casos anteriores, es suficiente con calcular la DVS compacta.

C.7 Cálculo eficiente de la forma cuadrática $\mathbf{k}_{m \cdot}^T \hat{\Sigma}_{j_i} \mathbf{k}_{m \cdot}$.

Podemos obtener una expresión eficiente para todos los m directamente, utilizando la magnitud

$$\text{diag} \left(\mathbf{K} \hat{\Sigma}_{j_i} \mathbf{K}^T \right)$$

Utilizando la expresión para la covarianza a posteriori de la DCP, así como la DVS, tenemos

$$\text{diag} \left(\mathbf{K} \hat{\Sigma}_{j_i} \mathbf{K}^T \right) = \text{diag} \left(\hat{\Omega}^{-1/2} \mathbf{U} \mathbf{S} \left(\mathbf{S}^T \mathbf{S} + \hat{\lambda} \mathbf{I} \right)^{-1} \mathbf{S}^T \mathbf{U}^T \hat{\Omega}^{-1/2} \right) \quad (\text{C.32})$$

La cual es muy fácil de computar. Para el elemento diagonal m tendremos entonces

$$\mathbf{k}_{m \cdot}^T \hat{\Sigma}_{j_i} \mathbf{k}_{m \cdot} = \frac{1}{\hat{\sigma}_m} \sum_{m'=1}^M \frac{s_{m'm'}^2 u_{mm'}^2}{(s_{m'm'}^2 + \hat{\lambda})} \quad (\text{C.33})$$

C.8 Cálculo eficiente de los productos $\mathbf{X}^T \hat{\mathbf{J}}_g^T$.

Para poder actualizar los coeficientes de regressions según la ecuación (C.6) tenemos que acceder a la serie de tiempo estimada en todos los voxels, lo cual es demasiado costoso para las computadoras actuales. Sin embargo, es posible calcular directamente la

matriz $\mathbf{X}^T \mathbf{J}^T$ de tamaño $K \times G$, de manera eficiente, sin necesidad explícita de la serie de tiempo en todos los voxels. Usando la ecuación para la DCP en el instante de tiempo t , tenemos

$$\hat{\mathbf{j}}_{\cdot, \mathbf{x}_t} = \hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_{\cdot, t}} \left(\mathbf{K}^T \hat{\Omega} \mathbf{y}_{\cdot, \mathbf{x}_t} + \hat{\lambda} \hat{\mathbf{W}}^T \mathbf{x}_t \mathbf{x}_t^T \right)$$

Sumando sobre t entonces,

$$\sum_{t=1}^T \hat{\mathbf{j}}_{\cdot, \mathbf{x}_t} = \hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_{\cdot, t}} \left(\mathbf{K}^T \hat{\Omega} \sum_{t=1}^T \mathbf{y}_{\cdot, \mathbf{x}_t} + \hat{\lambda} \hat{\mathbf{W}}^T \sum_{t=1}^T \mathbf{x}_t \mathbf{x}_t^T \right)$$

O en forma más compacta

$$\mathbf{X}^T \hat{\mathbf{J}}^T = \left(\mathbf{K}^T \hat{\Omega} \mathbf{Y} \mathbf{X} + \hat{\lambda} \hat{\mathbf{W}}^T \mathbf{X}^T \mathbf{X} \right)^T \hat{\Sigma}_{\mathbf{j}_{\cdot, t}}^T \quad (\text{C.34})$$

Los resultados obtenidos más arriba usando la DVS, pueden ser aplicados para calcular de manera eficiente esta expresión. Adicionalmente, es posible pre-calcular las cantidades $\mathbf{Y} \mathbf{X}$ and $\mathbf{X}^T \mathbf{X}$, que tienen dimensiones $M \times K$ and $K \times K$ respectivamente. Como resultado, hemos evitado tratar con la serie de tiempo estimada en cada voxel e incluso hemos eliminado la dimensión temporal del cálculo en (C.34), al tener pre-calculadas las cantidades $\mathbf{Y} \mathbf{X}$ y $\mathbf{X}^T \mathbf{X}$. Para la magnitud $\mathbf{X}^T \hat{\mathbf{j}}_{\cdot, g}$ de interés, solo tenemos que acceder a la g -ésima columna de $\mathbf{X}^T \hat{\mathbf{J}}^T$ en (C.34).

ANEXO D

D.1 Energía libre negativa o Evidencia del modelo generativo de la Figura 4.1

La función objetivo del algoritmo BV es la cota inferior sobre el logaritmo de la Energía Libre Negativa F . Para nuestro modelo F esta dada por

$$F = L_{av} - KL[q(\mathbf{W})\|p(\mathbf{W})] - KL[q(\mathbf{a})\|p(\mathbf{a})] - KL[q(\boldsymbol{\alpha})\|p(\boldsymbol{\alpha})] - KL[q(\boldsymbol{\lambda})\|p(\boldsymbol{\lambda})] - KL[q(\boldsymbol{\beta})\|p(\boldsymbol{\beta})] \quad (\text{D.1})$$

donde L_{av} es la log-verosimilitud promedio y los términos KL son las divergencias de Kullback-Leibler entre las distribuciones a posteriori aproximadas y las distribuciones a priori.

D.1.1 Log-verosimilitud promedio

La log-verosimilitud promedio está dada por

$$L_{av} = -\frac{NT}{2} \log 2\pi + \sum_{n=1}^N \frac{T-P}{2} (\psi(u_{2n}) + \log(u_{1n})) - \frac{\hat{\lambda}_n}{2} \tilde{G}_n \quad (\text{D.2})$$

donde $\psi(\bullet)$ es la función digamma (Press y col., 1992).

D.1.2 Divergencias KL

Dado que hemos escogido distribuciones a priori conjugadas en todos los casos (normales para las medias y Gamma para las precisiones), todas las divergencias KL pueden obtenerse usando resultados revisados en los Anexos C.3.2.1 y C.3.2.2.

D.1.2.1 KL Para las precisiones

Para $\boldsymbol{\alpha}$, $\boldsymbol{\beta}$ y $\boldsymbol{\lambda}$ estas divergencias se calculan directamente ya que se reducen a la suma de las divergencias KL entre distribuciones Gamma, las cuales tienen una forma conocida y son computacionalmente simples de calcular.

$$KL[q(\mathbf{a})\|p(\mathbf{a})] = \sum_{k=1}^K KL_{Ga} [q(\alpha_k)\|p(\alpha_k)] \quad (D.3)$$

$$KL[q(\boldsymbol{\beta})\|p(\boldsymbol{\beta})] = \sum_{p=1}^P KL_{Ga} [q(\beta_p)\|p(\beta_p)] \quad (D.4)$$

$$KL[q(\boldsymbol{\lambda})\|p(\boldsymbol{\lambda})] = \sum_{n=1}^N KL_{Ga} [q(\lambda_n)\|p(\lambda_n)] \quad (D.5)$$

D.1.2.2 KL para los coeficientes de regresión

Para los coeficientes de regresión, la expresión para la divergencia es idéntica a la obtenida en el Anexo C para los coeficientes de regresión del modelo espacio-temporal para el M/EEG, ya que en ambos casos, la distribución a priori espacial, así como la a posteriori aproximada, tienen la misma forma funcional. Solo habría que sustituir por los estimadores correspondientes a la media y la covarianza de \mathbf{W} . Por lo tanto podemos escribir

$$KL[q(\mathbf{W})\|p(\mathbf{W})] = \sum_{n=1}^N KW(n) \quad (D.6)$$

$$KW(n) = -\frac{1}{2} \log |\hat{\boldsymbol{\Sigma}}_{\mathbf{w},n}| - \frac{1}{2} \sum_{k=1}^K \log \hat{\alpha}_k - \frac{K}{2N} \log |\mathbf{D}| + \frac{d_{nn}}{2} \text{tr}(\text{diag}(\hat{\mathbf{a}}) \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_{\mathbf{w},n}) \\ + \frac{1}{2} \left(d_{nn} \hat{\mathbf{w}}_{\cdot n}^T \text{diag}(\hat{\mathbf{a}}) \hat{\mathbf{w}}_{\cdot n} + \hat{\mathbf{w}}_{\cdot n}^T \sum_{i=1, i \neq n}^N d_{ni} \text{diag}(\hat{\mathbf{a}}) \hat{\mathbf{w}}_{\cdot i} \right) - \frac{K}{2} \quad (D.7)$$

D.1.2.3 KL para los coeficientes AR

El mismo razonamiento se puede aplicar para los coeficientes AR. es decir,

$$KL[q(\mathbf{A})\|p(\mathbf{A})] = KL_N [q(\mathbf{a}_v)\|p(\mathbf{a}_v)] \\ = -\frac{1}{2} \log |\hat{\boldsymbol{\Sigma}}_{\mathbf{a}_v}| - \frac{1}{2} \log |\mathbf{B}_a| + \frac{1}{2} \text{tr}(\mathbf{B}_a \hat{\boldsymbol{\Sigma}}_{\mathbf{a}_v}) + \frac{1}{2} \hat{\mathbf{a}}_v^T \mathbf{B}_a \hat{\mathbf{a}}_v - \frac{PN}{2} \quad (D.8)$$

Donde

$$\begin{aligned}
\mathbf{B}_a &= \mathbf{S} \otimes \text{diag}(\hat{\mathbf{a}}) \\
\hat{\Sigma}_{\mathbf{w}_v} &= \text{blkdiag}([\hat{\Sigma}_{\mathbf{a}_1}, \dots, \hat{\Sigma}_{\mathbf{a}_p}]) \\
\mathbf{a}_v &= \text{vec}(\mathbf{A})
\end{aligned}$$

Escribiendo (D.8) como una suma sobre contribuciones únicas de cada voxel, tenemos

$$\begin{aligned}
KL[q(\mathbf{A})\|p(\mathbf{A})] &= \sum_{n=1}^N KA(n) \\
KW(n) &= -\frac{1}{2} \log |\hat{\Sigma}_{\mathbf{a}_n}| - \frac{1}{2} \sum_{p=1}^P \log \hat{\alpha}_k - \frac{P}{2N} \log |\mathbf{S}| + \frac{s_{nn}}{2} \text{tr}(\text{diag}(\hat{\boldsymbol{\beta}}) \hat{\Sigma}_{\mathbf{a}_n}) \quad (\text{D.9}) \\
&\quad + \frac{1}{2} \left(d_{nn} \hat{\mathbf{a}}_{\cdot n}^T \text{diag}(\hat{\mathbf{a}}) \hat{\mathbf{w}}_{\cdot n} + \hat{\mathbf{w}}_{\cdot n}^T \sum_{i=1, i \neq n}^N s_{ni} \text{diag}(\hat{\boldsymbol{\beta}}) \hat{\mathbf{a}}_{\cdot i} \right) - \frac{P}{2}
\end{aligned}$$

ANEXO E

Tabla. Resultados del PBM para los dos ejemplos ilustrativos del Capítulo 2. El número entre paréntesis en la última columna, indica el lugar que ocupa el modelo real en el ordenamiento dentro de la ventana de Occam según el valor de la probabilidad del modelo

Simulación	Sensores	Número de modelos	Min	Max	Probabilidad del modelo real
Pod+Ta	EEG-19	15	0.02	0.30	0.11 (3)
	EEG-120	2	0.49	0.51	0.49 (2)
	MEG-151	1	1.00	1.00	1
Ta	EEG-19	3	0.37	0.30	0.30 (3)
	EEG-120	1	1.00	1.00	1
	MEG-151	1	1.00	1.00	1

ANEXO F

Tabla. Abreviaturas usadas en la tesis.

AAP	Atlas Anatómico Probabilístico
ACP	Análisis de Componentes Principales
AR	Auto-Regresivo
BL	Battle Lemarie
BOLD/EPI	siglas en inglés de Señal Dependiente del Nivel de Oxígeno / Imágenes Eco-Planares
BV	Bayes Variacional
CG	Campo Guía
CP	Componente Principal
CSA	Componentes Sinusoidales Amortiguados
CSP	Corteza Somato-Sensorial Primaria
CVP	Corteza Visual Primaria
DCP	Densidad de Corriente Primaria
divergencia KL	Divergencia de Kullback-Leibler
DVS	Descomposición en Valores Singulares
EEG	Electroencefalograma
EL	Error de Localización
ELN	Energía Libre Negativa
ERG	Electroretinograma
FB	Factores de Bayes

FRH	Función de Respuesta Hemodinámica
FWHM	Siglas en inglés de ancho total a mitad de la altura
IRMf	Imágenes de Resonancia Magnética funcional
LORETA	siglas en inglés de Tomografía Electromagnética de Baja Resolución
LORETA _r	LORETA restringido
M/EEG	Magneto/Electro-encefalografía
MAP	Máxima A Posteriori
MCMC	Monte Carlo por Cadenas de Markov
MEG	Magnetoencefalograma
MGP	Modelos Generativos Probabilísticos
MLG	Modelo Lineal General
MPP	Mapas de Probabilidad a Posteriori
MUSIC	siglas en inglés de Clasificación de Señales Múltiples
PBM	Promediación Bayesiana de Modelos
PD	Problema Directo
PI	Problema Inverso
PRE	Potenciales Relacionados a Eventos
RA	Restricciones espaciales anatómicas
REE	Respuestas de Estado Estable
RM	Restricciones espaciales matemáticas
ROC	Siglas en inglés de Característica Operativa del Receptor
RSR	Relación-Señal-Ruido
SPM	Siglas en inglés de Mapeo Paramétrico Estadístico

TRF	Transformada Rápida de Fourier
VO	Ventanas de Occam

ANEXO G

Notación utilizada en el trabajo de tesis

Denotaremos las matrices y los vectores con letras en negritas mayúsculas y minúsculas respectivamente y todos los vectores se asumirán como columnas, mientras que los escalares se denotarán con letras minúsculas inclinadas. Los subíndices serán usados para denotar vectores diferentes o entradas de una matriz o un vector. Por ej., dada una matriz \mathbf{X} , el escalar x_{ij} denota el elemento (i, j) de \mathbf{X} , mientras que $\mathbf{x}_{.j}$ y $\mathbf{x}_{i.}$, denotan vectores columna formados respectivamente por todos los elementos de la j -ésima columna y la i -ésima fila de \mathbf{X} . El operador $diag(\mathbf{x})$ convierte al vector \mathbf{x} en una matriz diagonal cuya diagonal coincide con \mathbf{x} ; $vec(\mathbf{X})$ concatena todas las columnas de \mathbf{X} en un único vector columna; y \mathbf{X}^T , $tr(\mathbf{X})$, $|\mathbf{X}|$, $\|\mathbf{X}\|^2$ y \mathbf{X}^+ denotan operaciones matriciales de traspuesta (se denotará igual para un vector), traza, determinante y norma L^2 y pseudoinversa de More-Penrose. Usaremos $\mathbf{x} \sim f(\mathbf{x}; \boldsymbol{\theta})$ para denotar que la variable aleatoria \mathbf{x} distribuye según la densidad f con parámetros $\boldsymbol{\theta}$. También podemos usar $E[\mathbf{x}]$ y $E[\mathbf{x}|\mathbf{y}]$ para denotar valores esperados tomados sobre las distribuciones de \mathbf{x} , y de \mathbf{x} dado \mathbf{y} , respectivamente. De la misma forma podemos usar $Var[\mathbf{x}]$ y $Var[\mathbf{x}|\mathbf{y}]$ para denotar los momentos de segundo orden en cada caso. El estimador para un parámetro cualquiera $\boldsymbol{\theta}$ se denotará como $\hat{\boldsymbol{\theta}}$. La distribución Gamma sobre x , con parámetros a y b , se escribirá como $Ga(x; a, b)$. En algunos casos usaremos también $\|\mathbf{X}\| = \sqrt{\|\mathbf{X}\|^2}$. El producto de Kronecker se denotará como \otimes y $\bar{\mathbf{x}}$ se

usa para denotar el valor complejo conjugado de x . El resto de la notación será aclarada en el momento de usarse.