



**UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES**

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Departamento de Física

# **Estudio de modelos dinámicos fenomenológicos del cerebro en múltiples estados de conciencia**

Tesis presentada para optar al título de Doctor de la Universidad de  
Buenos Aires en el área de Ciencias Físicas

**Lic. Juan Ignacio Piccinini**

Director de tesis: Dr. Enzo Tagliazucchi

Director adjunto: Dr. Yonatan Sanz Perl Hernandez

Consejero de estudios: Dr. Bernardo Gabriel Mindlin

Lugar de trabajo: Laboratorio de Conciencia, Cultura y Complejidad,  
INFINA, DF, FCEN, UBA.

24 de abril de 2025, Buenos Aires



# Estudio de modelos dinámicos fenomenológicos del cerebro en múltiples estados de conciencia

## Resumen

Desde los albores de la ciencia moderna, los modelos matemáticos han sido un pilar esencial para el avance en la comprensión de los sistemas dinámicos, desde el movimiento de los planetas hasta la propagación de enfermedades. En las últimas décadas, los avances tecnológicos en neuroimágenes no invasivas han permitido aplicar este enfoque para comprender el funcionamiento del cerebro y, en particular, su propiedad emergente más enigmática: la conciencia. A pesar de que múltiples avances han proporcionado conocimiento de carácter descriptivo sobre los sustratos neurobiológicos de la conciencia, los mecanismos subyacentes aún no se comprenden completamente. En particular, los modelos matemáticos se pueden aplicar al estudio de los estados de conciencia, entendidos como modificaciones globales y sostenidas en el tiempo del carácter cualitativo de la experiencia subjetiva. En este contexto, el modelado permite formular y evaluar hipótesis falsables sobre los mecanismos implicados.

Los modelos fenomenológicos desempeñan un papel fundamental en la neurociencia contemporánea, dado que permiten representar y entender distintos procesos cerebrales haciendo énfasis en sus características dinámicas, sin adentrarse en detalles biológicos complejos. Al combinarlos con datos empíricos obtenidos a partir de neuroimágenes funcionales, estos modelos permiten captar aspectos generales de la actividad cerebral global, reflejando tanto las propiedades locales de las regiones cerebrales como las influencias mutuas entre ellas. A lo largo de esta tesis, los modelos fenomenológicos se utilizaron para avanzar en la comprensión de los mecanismos subyacentes del cerebro transitando distintos estados de conciencia, incluyendo estados de conciencia reducida, tal como el sueño profundo, y estados alterados inducidos farmacológicamente mediante el psicodélico serotoninérgico N,N-dimetiltriptamina (DMT).

En primer lugar, se caracterizó el espacio de posibles modelos fenomenológicos en cuanto a su capacidad para representar la actividad global del cerebro humano, registrada mediante resonancia magnética funcional (fMRI). Para ello, se propusieron ecuaciones polinomiales genéricas con coeficientes ajustables a partir de optimizar la reproducción de observables empíricos. Los resultados demostraron que la actividad local se asocia a un tipo particular de dinámica y estabilidad, que puede capturarse mediante formas normales de Hopf, también conocidas como osciladores de Stuart-Landau. Además, se evidenció que el sueño profundo se caracteriza por

un aumento de la estabilidad dinámica en comparación con el estado de vigilia.

En la segunda parte de esta tesis, se introdujo un enfoque novedoso basado en un modelo con parámetros dependientes del tiempo para investigar los efectos del DMT, una droga psicodélica con efectos de corta duración. Se encontró que los parámetros que regulan la dinámica temporal tienden a ubicarse cerca de una bifurcación en el caso de la actividad generada por el DMT, y que su evolución temporal se encuentra en concordancia con una descripción sencilla de la farmacocinética de dicha sustancia. Además, al explorar la respuesta del modelo óptimo ante forzantes externos, se descubrió que la modulación temporal propuesta introduce un intervalo transitorio durante el cual la propagación de estímulos se vuelve óptima para las redes de conexiones cerebrales que poseen una mayor densidad de receptores serotoninérgicos vinculados al DMT.

Finalmente, se investigó el caos determinista como una alternativa a la multiestabilidad inducida por ruido en la reproducción de observables de la actividad cerebral en estado de reposo. Estudios previos han señalado la falta de robustez de los modelos impulsados por ruido al intentar captar simultáneamente múltiples observables empíricos de tipo estático y dinámico. Este trabajo comparó formas normales de Hopf (osciladores de Stuart-Landau) con osciladores de Rössler (capaces de exhibir caos determinístico) en cuanto a la capacidad de estas diferentes dinámicas a la hora de reproducir múltiples observables en simultáneo. Los hallazgos demostraron que el caos determinista cumple con el objetivo de ajustar métricas disímiles dentro de un mismo rango de parámetros, superando así ciertas limitaciones de los modelos de equilibrio impulsados por ruido.

En resumen, los contenidos de esta tesis presentan una evaluación exhaustiva e integral de los modelos fenomenológicos como descriptores cuantitativos de la dinámica cerebral global registrada con fMRI, al mismo tiempo que demuestran cómo distintos estados de conciencia pueden caracterizarse por su estabilidad ante perturbaciones endógenas y exógenas.

**Palabras claves:** Dinámica no lineal, Neurociencia computacional, Conciencia, Sistemas complejos, Caos.

# Study of phenomenological whole-brain models across multiple states of consciousness

## Abstract

Throughout the evolution of modern science, mathematical models have stood as crucial pillars for advancing the understanding of dynamical systems, ranging from celestial mechanics to epidemiology. In recent decades, with the advent of non-invasive neuroimaging technologies, this approach has found application in unraveling the intricacies of brain function, particularly focusing on its most elusive aspect: consciousness. Despite significant efforts in providing descriptive insights into the neurobiological underpinnings of consciousness, its underlying mechanisms are not yet fully understood. In particular, mathematical modeling provides a method to explore states of consciousness, which are conceptualized as enduring and global shifts over time in the qualitative nature of subjective experience. Within this framework, modeling facilitates the formulation and assessment of testable hypotheses concerning the underlying mechanisms.

Phenomenological models play a pivotal role in contemporary neuroscience, offering simplified representations and insights into various brain processes while particularly focusing on their dynamic aspects, without delving into intricate biological details. When coupled with empirical data from functional neuroimaging, these models provide a glimpse into broader patterns of global brain activity, capturing both the characteristics of local brain regions and their interactions. This thesis explores phenomenological models to enhance our understanding of the brain's underlying mechanisms across various states of consciousness, including states of reduced consciousness like deep sleep, as well as pharmacologically induced altered states achieved by the administration of the serotonergic psychedelic N,N-dimethyltryptamine (DMT).

As a first step, the space of possible phenomenological models was characterized in terms of their capacity to represent the overall activity of the human brain, as recorded through functional magnetic resonance imaging (fMRI). This exploration entailed the proposal of generic polynomial equations with adjustable coefficients, optimized to accurately replicate empirical observations. Results highlighted a connection between local activity and a specific form of dynamics and stability, notably encapsulated in the normal form of a Hopf model, also known as a Stuart-Landau oscillator. Furthermore, the investigation revealed heightened dynamic stability during deep sleep compared to wakefulness.

Subsequently, a novel approach was introduced, which relied on a time-dependent parameter

model to investigate the effects of DMT, a short-acting psychedelic. It was found that the parameters governing the temporal dynamics tend to be located near a bifurcation point in the case of the activity generated by DMT. Additionally, the temporal evolution was aligned with a simplified description of the substance's pharmacokinetics. Furthermore, the examination of the optimal model's response to external stimuli unveiled a transient window during which stimulus propagation is maximal and optimally synchronizes with brain networks presenting the highest density of 5-HT<sub>2A</sub> serotonin receptors, the main pharmacological target of DMT.

Finally, deterministic chaos was proposed as an alternative to noise-driven multistability in models aiming to replicate observables related to resting-state brain activity. Previous studies have pointed out the lack of robustness of noise-driven models when attempting to capture multiple empirical observables simultaneously, both static and dynamic. This work compared normal forms of Hopf model (Stuart-Landau oscillators) with Rössler oscillators (capable of exhibiting deterministic chaos) regarding the ability of these different dynamics to replicate multiple observables simultaneously. The findings demonstrated that deterministic chaos fulfills the goal of adjusting dissimilar metrics within the same parameter range, thus overcoming certain drawbacks of noise-driven equilibrium models.

In summary, this thesis provides a thorough assessment of phenomenological models as quantitative descriptors of global brain dynamics observed via fMRI. It also elucidates how distinct states of consciousness can be characterized in terms of their dynamical stability against external and internal perturbations.

**Keywords:** Nonlinear dynamics, Computational neuroscience, Consciousness, Complex systems, Chaos.

# Agradecimientos

Esta tesis es el resultado de casi seis años de trabajo, los cuales, por momentos, hubiesen sido difíciles de transitar sin el apoyo y la compañía de mucha gente. Por eso, y aun sabiendo que es imposible plasmarlo en unos pocos párrafos, aquí mi agradecimiento a ellos.

En primer lugar, a mi director, Enzo Tagliazucchi, por su guía y asesoramiento a lo largo de estos años, pero sobre todo por su apoyo incondicional, que fue fundamental para atravesar este último año marcado por políticas de ajuste. Le agradezco, además, la confianza y la libertad que me brindó al encarar y desarrollar cada nuevo proyecto. Haber formado parte de su laboratorio y haberme formado bajo su dirección ha sido un verdadero privilegio. Mi gratitud hacia él es infinita.

A mi director adjunto, Yonatan Sanz Perl, por su tiempo, sus consejos y por alentarme a seguir creciendo, transmitiéndome la confianza en mis capacidades para dar los siguientes pasos en la academia.

A mis viejos y a mi familia, que siempre me brindaron su cariño y apoyo a lo largo de mi extensa formación académica.

A mis amigos de la facultad y de la vida, por todos los momentos compartidos. Aunque las distancias que nos separan sean cada vez mayores, siempre están presentes.

A mis compañeros y amigos de laboratorio, Nico, Tomi, Steph, Lau, Fede C, Fede Z, Carla, Sofi, Manu y Cami, por los mates compartidos, las charlas, la catarsis y las juntadas. Ellos hicieron que el doctorado, dentro y fuera de del laboratorio, fuese una experiencia inolvidable. Sin lugar a dudas, lo que más voy a extrañar de todo este camino es el día a día con ellos.

Por último, quiero expresar mi gratitud a la UBA y al CONICET, que no solo me brindaron la posibilidad de formarme como profesional, sino también como persona. En tiempos de ajuste y campañas de desprestigio hacia la ciencia, defender y valorar el rol de estas instituciones no es solo pertinente, sino imprescindible. Sin ciencia y educación pública, el futuro pertenece a la ignorancia.



# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>13</b>
1.1. El cerebro y la conciencia desde la ciencia . . . . .	13
1.2. Estados de conciencia . . . . .	15
1.2.1. Vigilia . . . . .	16
1.2.2. Estados alterados de conciencia endógenos: sueño . . . . .	17
1.2.3. Estados alterados de conciencia inducidos: psicodélicos . . . . .	19
1.3. Huellas de la conciencia y el rol de la neurociencia computacional . . . . .	21
1.4. Modelos biológicos vs modelos fenomenológicos . . . . .	22
1.5. Objetivos . . . . .	24
1.6. Estructura de la tesis . . . . .	24
<b>2. Sistemas dinámicos y modelos del cerebro</b>	<b>27</b>
2.1. Teoría de sistemas dinámicos . . . . .	27
2.1.1. Espacio de fases y retrato de fases . . . . .	28
2.1.2. Puntos de equilibrio y estabilidad . . . . .	30
2.1.3. Bifurcaciones . . . . .	33
2.2. Osciladores autosostenidos . . . . .	34
2.3. Introducción a la Teoría del Caos y Exponentes de Lyapunov . . . . .	34
2.3.1. Exponentes de Lyapunov . . . . .	36
2.4. El cerebro y los sistemas dinámicos . . . . .	37
2.4.1. Matriz de Conectividad Estructural (SC) y parcelación . . . . .	40
2.4.2. Dinámica de los nodos . . . . .	40
2.4.3. Ajuste del modelo . . . . .	41
<b>3. Datos y métodos generales</b>	<b>43</b>
3.1. Datos . . . . .	43
3.1.1. Sueño y Vigilia . . . . .	43

3.1.2. N,N-dimetiltriptamina (DMT)	44
3.1.3. Matriz de conectividad anatómica	45
3.2. Construcción general de los modelos globales del cerebro	47
3.3. Observables	47
3.3.1. Matriz de conectividad funcional (FC)	47
3.3.2. Conectividad funcional dinámica (FCD)	48
3.3.3. Sincronización, metaestabilidad y parámetro de orden	49
<b>4. Ecuaciones canónicas de la dinámica cerebral basada en datos</b>	<b>51</b>
4.1. Introducción	51
4.2. Métodos	53
4.2.1. Ansatz de la dinámica local	53
4.2.2. Observables objetivo y métricas de bondad de ajuste	54
4.2.3. Optimización de parámetros y algoritmo genético	55
4.2.4. Análisis de puntos fijos y clasificación	56
4.2.5. Tamaño del efecto y bootstrapping	56
4.3. Resultados	56
4.4. Discusión	66
<b>5. Desestabilización transitoria de la dinámica cerebral durante el consumo de N,N-dimetiltriptamina (DMT)</b>	<b>71</b>
5.1. Introducción	72
5.2. Métodos	74
5.2.1. Participantes del estudio y diseño experimental	74
5.2.2. Modelo computacional global del cerebro	74
5.2.3. Ajuste del modelo a los datos empíricos	75
5.2.4. Ajuste del modelo a los datos de referencia	75
5.2.5. Ajuste de la evolución temporal del parámetro de bifurcación	75
5.2.6. Perturbaciones simuladas	76
5.2.7. Medida de reactividad a perturbaciones externas	77
5.2.8. Método de bootstrap	77
5.2.9. Pruebas estadísticas e intervalos de confianza	78
5.2.10. Mapas de densidad de receptores	78
5.3. Resultados	78
5.3.1. Descripción metodológica	78

5.3.2. Optimización del modelo . . . . .	80
5.3.3. Perturbaciones oscilatorias producen transitorios de alta reactividad bajo los efectos de la DMT . . . . .	82
5.3.4. Correlación entre la reactividad diferencial máxima y la densidad local de receptores 5HT2a . . . . .	84
5.4. Discusión . . . . .	85
<b>6. Multiestabilidad impulsada por ruido vs. caos determinista en modelos feno- menológicos de actividad cerebral</b>	<b>91</b>
6.1. Introducción . . . . .	92
6.2. Métodos . . . . .	93
6.2.1. Participantes y adquisición de datos de EEG-fMRI . . . . .	93
6.2.2. Construcción del modelo global del cerebro . . . . .	93
6.2.3. Selección de parámetros de Rössler . . . . .	96
6.2.4. Sincronía de fase y metaestabilidad . . . . .	97
6.2.5. Cuantificación del exponente de Lyapunov global . . . . .	97
6.2.6. Ajuste del modelo . . . . .	97
6.2.7. Métricas . . . . .	98
6.3. Resultados . . . . .	99
6.3.1. Observables empíricos promediados por grupo . . . . .	99
6.3.2. Ajuste de modelos globales del cerebro a las matrices FC empíricas . . . .	100
6.3.3. Ajuste de modelos cerebrales a observables dinámicos . . . . .	101
6.3.4. Comparación de los valores óptimos de distancia entre modelos . . . . .	103
6.3.5. Ajuste de múltiples observables simultáneos . . . . .	104
6.3.6. Comparación del rendimiento de generalización entre modelos ajustados a FC y FCD . . . . .	106
6.4. Discusión . . . . .	107
<b>7. Conclusiones</b>	<b>113</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>117</b>



# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. El cerebro y la conciencia desde la ciencia

La relación entre la experiencia consciente subjetiva y su base biofísica ha sido siempre una cuestión central para las ciencias de la mente y el cerebro. Sin embargo, desde los inicios de la neurociencia como disciplina, el estudio de la conciencia ha sido en gran medida considerado un tema marginal, o incluso excluido por completo, siendo considerado más bien como un problema filosófico. La idea de que la mente es un tipo de sustancia con propiedades diferentes a las de la materia física se abordó tempranamente en textos filosóficos antiguos como el Fedón de Platón (siglo IV a.C.) o la Suma Teológica de Tomás de Aquino (1265-1274). Fue René Descartes (1596-1650) quien formalizó esta idea en lo que hoy conocemos como dualismo cartesiano, según el cual la mente está hecha de una sustancia inmaterial que escapa a las leyes normales de la física.

A la luz de los avances recientes, esta concepción dualista puede parecer arcaica o errónea, sobre todo considerando la posición científica actual más difundida, la cual plantea que la conciencia es una propiedad emergente del cerebro. No obstante, el dualismo de Descartes fue formulado a partir de argumentos lógicos que sugerían que la libertad de la mente consciente era imposible de replicar mediante una máquina ([Dehaene 2014](#)). De acuerdo con su argumento, los estados mentales tienen propiedades distintas a las que poseen los estados físicos del cerebro. Un ejemplo es la propiedad de extensión espacial, la cual se aplica al cerebro, pero parece más difícil de adscribir a los estados mentales. Otras dos propiedades aparentemente específicas de los estados mentales son la conciencia (la capacidad de tener sensaciones subjetivas en primera persona) y la intencionalidad (la capacidad de la mente de representar objetos, hechos o propiedades del resto del mundo). Un problema de esta visión dualista es que implica una desconexión total de la mente respecto al mundo físico, ya que, si los estados mentales interactuaran con el mundo físico, esta interacción debería poder ser medida y sujeta a nuevas reglas dentro de la

física, desdibujando así los límites entre mente y cuerpo planteados por Descartes.

Gracias a matemáticos como Pitágoras, Carl Friedrich Gauss y Bernoulli, así como físicos como Newton, Maxwell y Einstein, hoy poseemos una comprensión razonable de los principios matemáticos que rigen el mundo físico. Además, figuras como Charles Darwin, James Watson y Francis Crick demostraron que la vida está compuesta por miles de millones de reacciones químicas codificadas en el material genético y su evolución. Sin embargo, el problema de la conciencia y su surgimiento a partir de la materia permanece envuelto bajo un velo de incertidumbre. Preguntas como “¿quién es ese ‘yo’ que parece ser el autor de mis pensamientos?” o “¿soy en parte un espíritu hecho de una sustancia distinta?” han desconcertado a mentes brillantes a lo largo de la historia ([Dehaene 2014](#)).

Durante el siglo XIX y gran parte del siglo XX, el problema de la conciencia se mantuvo fuera del alcance de la ciencia empírica, considerándose un ámbito difícil de abordar experimentalmente. Así, por muchos años, pocos investigadores se atrevieron a estudiar la conciencia. Sin embargo, desde mediados de los años 60 comenzó a gestarse un cambio significativo. Un estudio destacado fue el de Roger Sperry y Michael Gazzaniga sobre el ‘cerebro dividido’ (o callosotomía), el cual reveló que cada hemisferio cerebral podía percibir estímulos visuales de forma independiente, y que solo el hemisferio izquierdo, en el caso de su paciente W.J., podía verbalizar estas percepciones ([Gazzaniga et al. 1962](#)). Estudios posteriores continuaron esta línea, mostrando que el sistema somatosensorial, el sistema motor y otros podían ser igualmente ‘divididos’, mientras que el sistema emocional permanecía intacto ([Gazzaniga 2014](#)). Estos hallazgos desafiaron la noción de que la conciencia es necesariamente unificada, un tema que aún genera debate ([Gazzaniga 2014](#); [Pinto et al. 2017](#); [Sasai et al. 2016](#)).

La década de 1990 marcó un punto de inflexión en la neurociencia de la conciencia con la publicación de un influyente artículo de Crick y Koch en 1990 ([Crick et al. 1990](#)). Los autores plantearon la necesidad de estudiar los “correlatos neuronales de la conciencia” (NCC, por sus siglas en inglés) o los procesos neuronales mínimos asociados a cualquier percepción consciente. Impulsada por la llegada de los escáneres de resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) y el electroencefalograma (EEG), la búsqueda de los NCC se convirtió en el enfoque dominante, permitiendo a los neurocientíficos investigar regiones o procesos cerebrales correlacionados con experiencias conscientes específicas.

En el último cuarto de siglo, se ha avanzado considerablemente en la identificación de posibles NCC, especialmente en contextos específicos como la percepción visual o auditiva ([Koch et al. 2016](#); [Metzinger 2000](#); [Odegaard et al. 2017](#)). Un método clásico ha sido comparar la actividad cerebral registrada en condiciones ‘conscientes’ vs. ‘inconscientes’, manteniendo constante la

estimulación sensorial y todas las otras variables relevantes para el experimento. Por ejemplo, en la rivalidad binocular -forma de percepción biestable en la que el ojo izquierdo y el ojo derecho están sometidos a estímulos visuales diferentes- la competencia entre los estímulos sobre cada ojo provoca que la percepción fluctúe entre la imagen vista por el ojo izquierdo y la imagen vista por el ojo derecho; es decir, la percepción consciente alterna mientras que los estímulos permanecen inalterados. Paralelamente, otra línea de investigación ha estudiado los correlatos neuronales asociados a distintos estados de conciencia, tanto estados reversibles -sueño y anestesia ([Massimini et al. 2005](#))- como resultantes de lesiones cerebrales -coma y estado vegetativo ([Owen et al. 2009](#))-. Identificar los mecanismos neuronales que subyacen a los estados de conciencia representa un desafío, ya que las transiciones entre los complejos patrones de actividad cerebral afectan al cerebro y al cuerpo en su totalidad, dificultando la identificación de aquellos específicamente relacionados con la conciencia.

Por otra parte, teorías como la del ‘espacio global de trabajo’ de Baars, Changeux, Dehaene y Naccache ([Baars 1993](#)) han ofrecido marcos conceptuales útiles, postulando que la información sensorial ingresa a la conciencia cuando se representa en las neuronas del espacio global de trabajo, en el cual se vuelve disponible para otros procesos tales como el informe verbal y la acción motora. Versiones posteriores asocian este espacio global de trabajo con redes frontoparietales, vinculando la percepción consciente con una ‘ignición’ de actividad en estas redes ([Dehaene et al. 2001](#); [Dehaene et al. 2011](#); [Dehaene et al. 2003](#)).

Los avances de las últimas décadas en ciencias cognitivas, neurofisiología y neuroimágenes han transformado la conciencia en un campo experimental. Con una definición más precisa de la conciencia, tal como daremos en la próxima sección (ver [1.2](#)), su manipulación experimental y un renovado interés por los fenómenos subjetivos, la ciencia de la conciencia ha dejado atrás su estatus especulativo y se ha consolidado como un campo de investigación empírica y rigurosa. A pesar de que aún estamos lejos de entender completamente cómo, a partir de la actividad conjunta de células, emerge la conciencia, estos descubrimientos han sentado las bases para nuevas intervenciones clínicas y una comprensión más profunda de nuestro lugar en la naturaleza como seres conscientes, integrados en el mundo físico.

## 1.2. Estados de conciencia

La palabra “conciencia”, como la usamos en el habla de todos los días, está cargada de significados imprecisos que abarcan un amplio rango de fenómenos complejos. Se suele hacer una distinción básica entre conciencia fenoménica y conciencia de acceso ([Block 1995](#)). La primera representa la experiencia subjetiva de percepciones, emociones y pensamientos; es decir, lo que

se siente al percibir algo o al experimentar una emoción o un proceso de pensamiento. La segunda representa la disponibilidad global del contenido consciente para funciones cognitivas como el habla, el razonamiento y la toma de decisiones, permitiendo emitir reportes en primera persona. El término conciencia también abarca los estados temporales y cualitativamente distintos de conciencia (Revonsuo et al. 2009; Overgaard et al. 2010; Tassi et al. 2001). Ejemplos incluyen la vigilia ordinaria, las fases del ciclo vigilia-sueño, los sueños durante el sueño REM, la sedación, la anestesia general, trastornos post-comatosos como el síndrome de vigilia no responsiva, efectos de ciertos fármacos psicodélicos y disociativos, y estados alcanzados a través de meditación, hipnosis o trance chamánico. Estos estados son conocidos como *estados alterados de conciencia* (LUDWIG 1966), para enfatizar su diferencia con la vigilia consciente común. Los estados alterados de conciencia han sido estudiados desde diversas perspectivas (Block 1995), revelando diferencias interindividuales significativas en experiencias sensoriales, imágenes y pensamientos en vigilia, sueños, hipnosis y otros fenómenos (Kuznetsov 1998). Además, un mismo fenómeno consciente puede ser interpretado de manera distinta según el individuo, reflejando también variaciones culturales (Pasricha et al. 1986). Sin embargo, los estados alterados de conciencia comparten algunas características comunes entre sí que permiten una posible definición general. Primero, son temporalmente extendidos y, por lo general, reversibles. Segundo, no se definen por experiencias subjetivas específicas, sino por modificaciones generales y cualitativas en los contenidos de la conciencia, incluida la intensidad experimentada (Revonsuo et al. 2009). Tercero, algunos estados pueden organizarse en una jerarquía, desde 'conciencia reducida' (como anestesia general o sueño) hasta estados considerados "más ricos" (por ejemplo, ciertos estados alcanzados durante la meditación o inducidos farmacológicamente) (Carhart-Harris et al. 2014). Para nuestros fines, dividiremos los estados alterados de conciencia según las siguientes categorías: naturales o endógenos (por ejemplo, los estados dentro del ciclo de sueño), los inducidos por medios farmacológicos (por ejemplo, anestesia general o el estado psicodélico), y los causados por procesos patológicos. A continuación, describiremos aquellos estados que nos serán útiles durante el desarrollo de esta tesis.

### 1.2.1. Vigilia

Desde mediados de la década de 1990, la dinámica espontánea a gran escala <sup>1</sup> del cerebro humano ha suscitado un creciente número de investigaciones (Raichle 2006). Anteriormente descartada como ruido experimental, se hizo cada vez más claro que la dinámica fluctuante de la

---

<sup>1</sup>Aquí empleamos el término *a gran escala* como sinónimo de actividad cerebral global, en referencia a la actividad macroscópica del cerebro que abarca desde unos pocos centímetros hasta toda la corteza.

actividad cerebral endógena no es aleatoria, sino que es altamente estructurada en los dominios espacial y temporal (Deco et al. 2011; Heuvel et al. 2010). Durante el reposo, esta actividad se autoorganiza en patrones recurrentes que se superponen con diferentes sistemas funcionales del cerebro, conocidos como *redes de estado de reposo* (RSN, por sus siglas en inglés) (Damoiseaux et al. 2006). Dado que los patrones de actividad evocados por tareas cognitivas y estimulación sensorial pueden ponerse en correspondencia con las RSN (Smith et al. 2009), se ha propuesto que la dinámica espontánea del cerebro refleja una exploración metaestable de estados que facilitan una reacción rápida ante demandas ambientales (Deco et al. 2011; Deco et al. 2012; Deco et al. 2013; Cavanna et al. 2018). Según este punto de vista, la evolución ha moldeado el cerebro como un sistema dinámico itinerante que siempre está cerca de configuraciones asociadas con funciones sensoriales, cognitivas o motoras (Cole et al. 2016).

### 1.2.2. Estados alterados de conciencia endógenos: sueño

En un plano diametralmente diferente a la vigilia se encuentra el sueño, siendo una de las manifestaciones más notables de estado de conciencia distinto a la vigilia. Esto ha llevado a definir coloquialmente la consciencia como aquello que desaparece cada noche cuando dormimos sin soñar (Tononi et al. 2008). Tradicionalmente, se asocia la etapa de sueño REM con la aparición de sueños y vivencias intensas y a la fase de sueño de movimientos oculares no rápidos (NREM) como aquella en la que no se sueña; sin embargo, la relación entre el sueño profundo y los sueños no es tan directa (Windt et al. 2016).

Desde un enfoque experimental, el sueño NREM resulta particularmente interesante por su carácter cíclico, su evolución predecible a través de diversas etapas y su reversibilidad, permitiendo observar al mismo individuo en estado consciente e inconsciente sin los efectos de traumatismos cerebrales que son comunes en estados como el coma o el estado vegetativo. Fenomenológicamente, el sueño NREM se caracteriza en los humanos por una reducción de la actividad sensorial, baja respuesta a estímulos, inactividad muscular relativa y pérdida de conciencia (Berry et al. 2024). Aunque estas cualidades pueden observarse en el comportamiento, el uso de la electroencefalografía (EEG) permite describir con mayor precisión las distintas etapas de este sueño (ver figura 1.1)

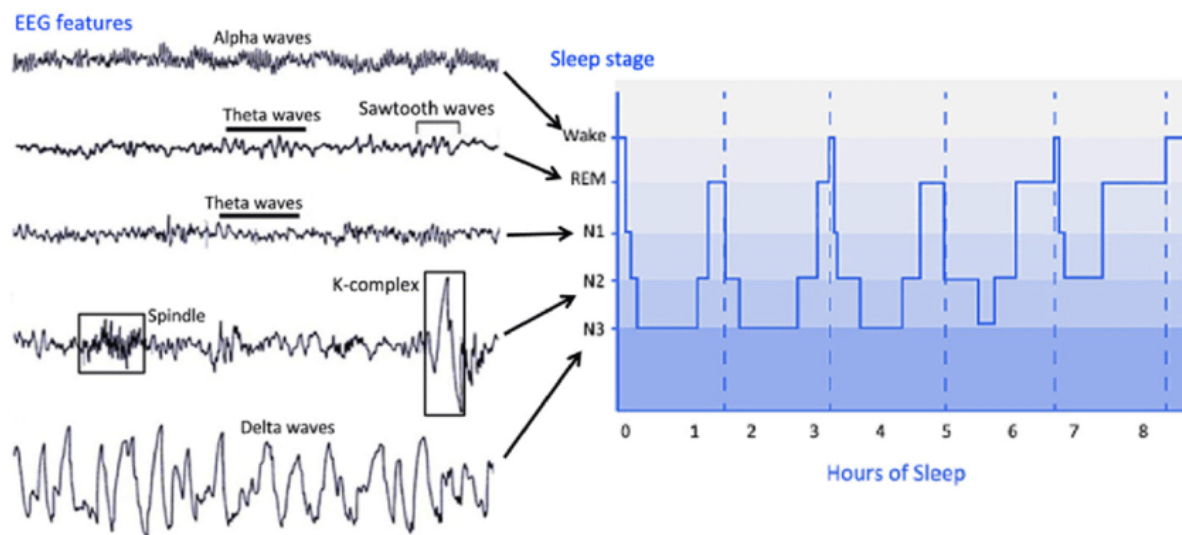


Figura 1.1: **Características del EEG e hipnograma de las etapas del sueño.** El lado derecho de la figura muestra un hipnograma, que describe las diferentes etapas del sueño durante 8 horas de descanso nocturno. Las características del EEG correspondientes a cada etapa del sueño se enumeran en el lado izquierdo. Abreviaturas: REM, sueño con movimientos oculares rápidos; N1, etapa 1 del sueño no REM; N2, etapa 2 del sueño no REM; N3, etapa 3 del sueño no REM. La imagen fue sacada de (Pan et al. 2021)

El sueño NREM puede dividirse en tres etapas, N1, N2 y N3 (Berry et al. ), cada una con características únicas en cuanto a fisiología y comportamiento (Berry et al. 2024). La etapa N1 marca el inicio del sueño ligero, caracterizado por una disminución progresiva en la actividad muscular y movimientos oculares lentos. Es común observar sacudidas musculares que, a veces, se asocian con una sensación de caída. En la etapa N2, desaparecen los movimientos oculares y disminuyen la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca y la respiración. En la etapa N3, que es la fase de sueño más profundo, la frecuencia cardíaca y la respiratoria son mínimas y no hay movimientos oculares.

Desde el punto de vista del EEG, cada una de estas etapas se identifica por patrones específicos. En la vigilia, predomina el ritmo beta de baja amplitud con los ojos abiertos y el ritmo alfa en un estado de relajación. Al ingresar a la etapa N1, los ritmos beta y alfa desaparecen, prevaleciendo ritmos theta (4-8 Hz). La etapa N2 presenta también ritmos theta, aunque con patrones únicos como los husos de sueño (ondas sinusoidales de 12-14 Hz) y los complejos *K*, característicos de esta etapa. Estos complejos *K*, que involucran ondas delta (menos de 4 Hz), se cree que actúan como una respuesta al despertar breve, favoreciendo la continuidad del

sueño ([Jahnke et al. 2012](#)). En la etapa N3, la actividad del EEG se sincroniza en oscilaciones de alta amplitud y baja frecuencia, denominadas ondas delta, que son características de este sueño profundo.

Durante el sueño, el cerebro experimenta cambios en su conectividad funcional que afectan su organización como red compleja. Estos cambios marcan una diferencia significativa entre el estado de vigilia y las fases del sueño, pues, aunque algunas redes en estado de reposo (RSN) persisten ([Horovitz et al. 2007](#); [Larson-Prior et al. 2009](#); [Boly et al. 2012](#); [Tagliazucchi et al. 2013](#)), la transición a las etapas más profundas del sueño va acompañada de una disminución de las conexiones entre distintas regiones cerebrales. Esto implica una coherencia reducida en algunas redes o una menor conexión con otras, afectando la organización espaciotemporal del cerebro.

La etapa N1 del sueño NREM presenta un desacoplamiento entre el tálamo, el hipotálamo y la corteza, aunque las interacciones corticales se mantienen en cierta medida. A medida que el sueño progresa hacia las etapas N2 y N3, se observa una pérdida paulatina de estas interacciones cortico-corticales ([Tagliazucchi et al. 2014](#)). La conectividad fronto-parietal, crucial para la conciencia, se ve reducida en el sueño profundo ([Spoormaker et al. 2012](#)), así como las conexiones entre áreas frontales y posteriores de la red neuronal por defecto (DMN) ([Horovitz et al. 2009](#); [Tagliazucchi et al. 2013](#)) y entre regiones de la red de atención dorsal ([Tagliazucchi et al. 2013](#)). También disminuye la conectividad tálamo-cortical ([Spoormaker et al. 2010](#); [Picchioni et al. 2014](#)), asociada a la sincronización de oscilaciones lentas durante el sueño.

La reducción de la conectividad funcional, que refleja los cambios en las oscilaciones de ondas lentas observadas en el EEG, respalda teorías de la conciencia que postulan que la disminución de interacciones cortico-corticales y tálamo-corticales lleva a una reducción de la capacidad de respuesta y el nivel de conciencia ([Tagliazucchi et al. 2012](#); [Massimini et al. 2005](#); [Casali et al. 2013](#)). Estos hallazgos son consistentes con modelos que explican cómo una conectividad reducida podría afectar la conciencia, al desconectar el cerebro de estímulos externos y reducir la alerta general del organismo ([Koch et al. 2016](#)).

### 1.2.3. Estados alterados de conciencia inducidos: psicodélicos

Las drogas psicodélicas han sido objeto de estudio debido a su capacidad para alterar profundamente la conciencia, influyendo en la percepción, las emociones y los pensamientos. Estas sustancias, derivadas de plantas, hongos o sintetizadas químicamente, han estado presentes en diversas culturas a lo largo de la historia, desempeñando un papel importante en contextos religiosos, rituales y medicinales ([Carhart-Harris et al. 2017](#)).

Entre los psicodélicos clásicos se incluyen la dietilamida de ácido lisérgico (LSD), la psilocibina, la N,N-dimetiltriptamina (DMT) y la mescalina, los cuales comparten un mecanismo principal de acción como agonistas del receptor 5HT<sub>2A</sub>, es decir, activándolo al unirse a él, aunque otros receptores también están involucrados en sus efectos (Nichols 2016). Estas sustancias no solo intensifican las percepciones, sino que también promueven recuerdos profundos y experiencias místicas (Griffiths et al. 2006). El interés por los psicodélicos como herramientas terapéuticas y científicas se ha revitalizado en las últimas décadas. Durante los años 50 y 60, se exploró su uso en psicoterapia para tratar diversas afecciones como la depresión, la ansiedad y las adicciones; sin embargo, debido a restricciones legales impuestas en ese período, la investigación quedó limitada durante muchos años (Dyck 2005).

En la actualidad, los avances en neuroimágenes han permitido investigar cómo estas sustancias afectan las redes neuronales, facilitando la neuroplasticidad y alterando la actividad cerebral (Carhart-Harris et al. 2012). Se ha encontrado que los psicodélicos aumentan la integración de la red global medida con resonancia magnética funcional (fMRI) (Carhart-Harris et al. 2012; Tagliazucchi et al. 2016; Preller et al. 2018; Luppi et al. 2021), y la evidencia de múltiples modalidades vincula sus efectos con un aumento de la entropía y complejidad de las fluctuaciones de la actividad cerebral espontánea (Tagliazucchi et al. 2014; Kaelen et al. 2016; Schartner et al. 2017; Viol et al. 2017; Timmermann et al. 2019; Pallavicini et al. 2021; Herzog et al. 2023). Un aspecto central en el uso de los psicodélicos es la importancia del 'set' y del 'setting', es decir, el estado mental del usuario y del entorno en el que se administran. Estas condiciones influyen significativamente en la experiencia psicodélica, reduciendo riesgos y aumentando la probabilidad de resultados positivos (Leary et al. 2008). Estudios recientes también destacan su capacidad para catalizar experiencias transformadoras que pueden tener un impacto positivo a largo plazo en la vida de los individuos (MacLean et al. 2011). Algunos de estos hallazgos respaldan su uso potencial en el tratamiento de trastornos como la ansiedad terminal, las adicciones y la depresión resistente a tratamientos convencionales (Ross et al. 2016).

Finalmente, el resurgimiento del interés por estas sustancias ha permitido revalorar su potencial no solo como tratamientos, sino también como herramientas para explorar la conciencia humana. Como señaló Stanislav Grof, los psicodélicos podrían ser para la psiquiatría lo que el microscopio ha sido para la biología, abriendo una ventana hacia aspectos de la mente que normalmente permanecen inaccesibles (Grof 2008).

### 1.3. Huellas de la conciencia y el rol de la neurociencia computacional

Uno de los principales desafíos en el estudio de los estados alterados de conciencia ha sido establecer huellas empíricas en las señales cerebrales que sean características de los diferentes estados sin depender del autorreporte o de tareas conductuales ([Sergent et al. 2012](#)). Establecer y validar estas huellas también tiene relevancia desde una perspectiva clínica, ya que podrían llevar al desarrollo de biomarcadores eficientes y específicos para ciertas condiciones neuropsiquiátricas ([Sitt et al. 2014](#); [Watt et al. 2003](#)). Además, algunas de estas huellas podrían proporcionar nuevas perspectivas sobre la naturaleza de los estados conscientes correspondientes, avanzando nuestra comprensión fundamental de la conciencia en sí misma. Desde la concepción de los NCC, los neurocientíficos han recurrido a todas las tecnologías de neuroimagen disponibles en la búsqueda de huellas de conciencia ([Crick et al. 2003](#)). Sin embargo, los datos de neuroimagen suelen ser insuficientes para informar sobre los mecanismos subyacentes detrás de los fenómenos neuronales que ocurren a diferentes escalas espaciales y temporales ([Ramsey et al. 2010](#)). Además, dado que las consideraciones éticas limitan severamente la manipulación causal directa de la actividad cerebral humana, la mayoría de la literatura de neuroimágenes se limita a estudios correlacionales. La aplicación de modelos computacionales a los datos de neuroimagen con el propósito de hacer afirmaciones causales y mecánicas ha sido propuesta y desarrollada en paralelo como un complemento importante a esta investigación ([Gerstner et al. 2012](#)). Por ejemplo, las redes neuronales profundas pueden usarse para modelar el procesamiento de la información en el cerebro ([Kriegeskorte et al. 2018](#)) mediante la comparación de su contenido representacional a través de isomorfismos de segundo orden (por ejemplo, análisis de similitud representacional) ([Kriegeskorte et al. 2008](#)). Estos modelos se pueden usar para investigar la plausibilidad de diferentes arquitecturas computacionales dentro de la neurociencia cognitiva ([Kriegeskorte et al. 2013](#)). Otro ejemplo es el modelado causal dinámico (DCM, por sus siglas en inglés), que fue desarrollado para hacer inferencias causales basadas en modelos a partir de experimentos de neuroimagen ([Friston et al. 2003](#)). El DCM se basa en la simulación de señales cerebrales bajo la suposición de diferentes interacciones causales y luego realiza una comparación y selección de modelos. Finalmente, los modelos globales de cerebro (WBM, por sus siglas en inglés) se basan en sistemas dinámicos acoplados por redes de conectividad anatómica a gran escala y se desarrollan para reproducir las estadísticas de las señales cerebrales empíricas en múltiples escalas ([Schirner et al. 2018](#)). Estos modelos proporcionan una especie de 'biturí digital' práctico, ético y económico, que permite explorar las consecuencias alternativas de

modificar aspectos estructurales o dinámicos del cerebro. De manera más general, los modelos globales del cerebro establecen un puente entre las dinámicas locales de las redes neuronales y los patrones de actividad a gran escala, los cuales son fundamentales para comprender las huellas asociadas a la conciencia. Como tal, representan una herramienta valiosa para reducir el espacio de explicaciones mecánicas compatibles con los datos de neuroimagen observados, incluidos los datos adquiridos de sujetos que pasan por diferentes estados alterados de conciencia.

## 1.4. Modelos biológicos vs modelos fenomenológicos

A la hora de reproducir la dinámica cerebral podemos, como en el caso de todo sistema dinámico complejo, utilizar distintos niveles de complejidad y múltiples escalas espaciales. En la Figura 1.2 mostramos una selección de modelos posibles ordenados de acuerdo a estas dos variables.

Por un lado, tenemos los modelos inspirados biológicamente, los cuales se basan en representaciones detalladas de las dinámicas neurofisiológicas y biofísicas, como las interacciones entre poblaciones neuronales, sus corrientes sinápticas, tasas de disparo y acoplamientos. Un ejemplo de esto es el modelo de campo medio dinámico (DMF por sus siglas en inglés), que describe la interacción entre grupos de neuronas excitatorias e inhibitorias (Deco et al. 2013; Deco et al. 2021). La variable de salida del modelo es la tasa de disparo de la población excitatoria, que luego puede integrarse en un modelo hemodinámico no lineal para simular las señales regionales de contraste dependiente del nivel de oxígeno en la sangre (BOLD, por sus siglas en inglés), las cuales se miden mediante fMRI. Aunque estos modelos buscan una representación precisa de la actividad cerebral y tienen una interpretación biológica directa, su alta dimensionalidad y complejidad pueden dificultar su ajuste y comprensión.

Por otro lado, los modelos fenomenológicos, como el modelo de osciladores no lineales de Stuart-Landau, logran describir patrones dinámicos observados empíricamente sin modelar directamente los procesos biológicos subyacentes. Estos modelos son más simples y eficaces para representar comportamientos colectivos mediante pocos parámetros, lo que facilita su análisis. Aunque no reproducen la actividad eléctrica neuronal que subyace a las mediciones metabólicas registradas por técnicas como la fMRI, pueden replicar la señal BOLD observada, lo que los hace útiles para simular patrones de actividad global. A pesar de no detallar los aspectos biofísicos, los modelos fenomenológicos pueden representar eficientemente los patrones de actividad cerebral. De hecho, muchos modelos biológicos se reducen a algún tipo de bifurcación que puede ser explicada con ecuaciones más simples. Esto permite que los modelos fenomenológicos sean utilizados para obtener una representación efectiva de la actividad cerebral sin la necesidad de

modelar la complejidad biológica subyacente. Serán estos modelos, en sus diversas variaciones, los que utilizaremos a lo largo de esta tesis

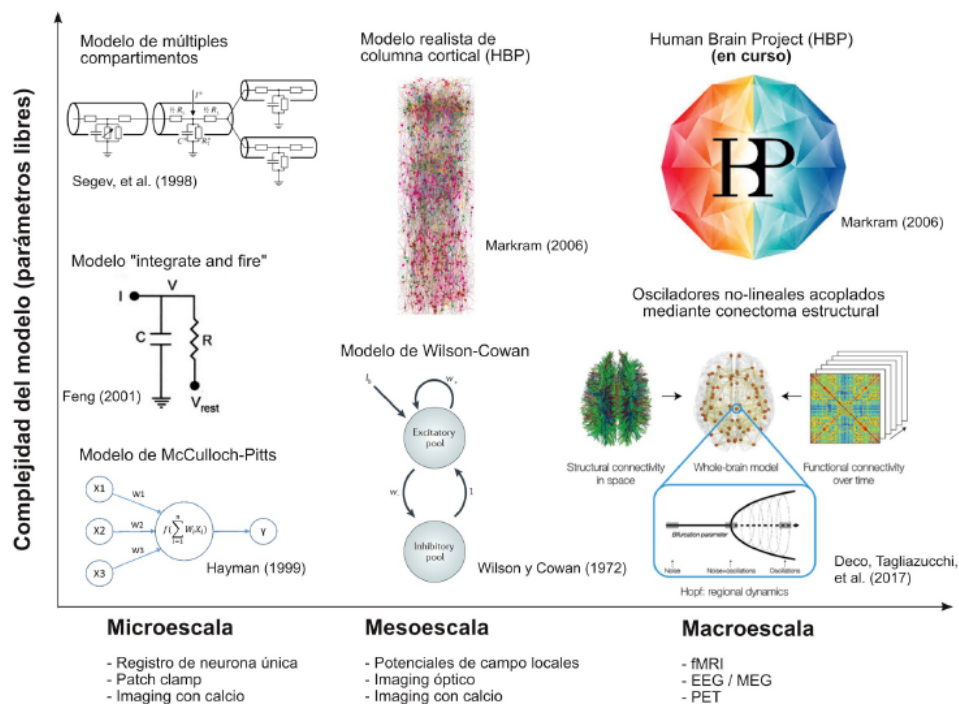


Figura 1.2: Modelos de neuronas, redes neuronales y coaliciones meso- y macroscópicas, que varían según su complejidad -cantidad de parámetros y detalle biológico- y la escala espacial en la que se aplican. En la microescala, el modelo más simple (McCulloch-Pitts) se basa en la suma de entradas ponderadas, que representan la intensidad de las conexiones sinápticas, generando una salida mediante una función. Modelos más complejos incluyen el modelo 'integrate and fire', que es dinámico en lugar de discreto, y modelos donde la neurona se representa como una serie de compartimentos con parámetros biofísicos independientes. En la mesoescala, los modelos de masas neuronales, como Jensen-Rit o Wilson-Cowan, describen la interacción de poblaciones excitatorias e inhibitorias, donde el grupo excitatorio recibe una entrada externa, posee autoconexión e inhibe a otro conjunto de neuronas. Esto se modela con dos ecuaciones diferenciales acopladas. Finalmente, en la macroescala, se pueden implementar modelos como el propuesto en esta tesis, donde cada nodo se conecta con otros mediante estimaciones realistas de la conectividad cerebral y un solo parámetro libre de bifurcación. El ruido aditivo genera dinámicas complejas cerca de la bifurcación. En esta escala se emplean técnicas experimentales específicas para medir la actividad cerebral.

## 1.5. Objetivos

La investigación sobre los estados de conciencia es un desafío multifacético, donde los modelos globales del cerebro han comenzado a jugar un papel crucial. La idea detrás de su uso es que éstos pueden contribuir significativamente a la comprensión de los mecanismos subyacentes que explican los diferentes estados de conciencia. Aunque no esperamos que los modelos globales del cerebro identifiquen con precisión todos los mecanismos involucrados, creemos que pueden reducir el espacio de explicaciones posibles, especialmente aquellas que vinculan los estados de conciencia con distintos regímenes dinámicos del cerebro, sirviendo así como herramientas complementarias a las teorías actuales.

Esta tesis explora el uso de modelos fenomenológicos para comprender la dinámica cerebral y los mecanismos subyacentes a distintos estados de conciencia, utilizando datos de resonancia magnética funcional (fMRI). A través de la combinación de neuroimágenes funcionales y modelos matemáticos, se investigaron estados como el sueño profundo y los inducidos por el psicodélico DMT. En primer lugar, se propuso explorar ecuaciones generales para identificar las dinámicas canónicas presentes en la actividad cerebral global durante la vigilia y el sueño. Una vez encontrada la dinámica que reproduce de manera óptima los datos empíricos, se desarrolló un modelo con parámetros dependientes del tiempo para capturar los estados transitorios inducidos por el DMT. Finalmente, se evaluó el caos determinista como una alternativa robusta a los modelos impulsados por ruido. Los hallazgos de esta tesis avanzan en la comprensión cuantitativa y mecanicista de la conciencia y sus alteraciones.

## 1.6. Estructura de la tesis

La estructura de esta tesis doctoral es la siguiente: en el segundo capítulo se presenta un resumen de los conceptos de la teoría de sistemas dinámicos que servirán para comprender ciertos aspectos de los modelos del cerebro utilizados. Además, se proporcionará una breve introducción a los modelos globales del cerebro para el lector no familiarizado, discutiendo sus diferentes tipos y la metodología detrás de su ajuste a los datos empíricos.

En el tercer capítulo se describen los datos empíricos utilizados, así como los observables empleados para caracterizar y comparar estos con los modelos dinámicos.

El cuarto capítulo corresponde a contenidos adaptados de la publicación *Data-driven discovery of canonical large-scale brain dynamics* (Piccinini et al. 2022). En esta se caracterizó el espacio de posibles modelos fenomenológicos para representar la actividad global del cerebro humano. Se utilizaron ecuaciones polinomiales genéricas con coeficientes ajustables, optimizan-

do la reproducción de observables empíricos. Se encontró que la actividad local del cerebro está asociada a un tipo específico de dinámica y estabilidad, capturable mediante formas normales de Hopf. Además, se observó que el sueño profundo se distingue por un aumento en la estabilidad dinámica en comparación con el estado de vigilia.

En el quinto capítulo -basado en la publicación *Transient destabilization of whole brain dynamics induced by DMT* (Piccinini et al. 2024) (publicación aceptada en Nature Communications Biology), se introdujo un enfoque innovador mediante un modelo con parámetros dependientes del tiempo para estudiar los efectos de la DMT, una droga psicodélica de corta duración. Los resultados mostraron que los parámetros que regulan la dinámica temporal de la droga se encuentran cerca de una bifurcación, y que su evolución temporal se ajusta a una descripción simple de la farmacocinética de esta sustancia. Al explorar la respuesta del modelo ante estímulos externos, se descubrió que la modulación temporal generada por la DMT optimiza la propagación de estímulos en redes cerebrales con alta densidad de receptores serotoninérgicos vinculados a este fármaco.

En el sexto capítulo, se investigó el caos determinista como alternativa a la multiestabilidad inducida por ruido en la reproducción de observables de la actividad cerebral en reposo. Modelos previos mostraron limitaciones al intentar capturar múltiples observables empíricos simultáneamente. En este capítulo se comparó osciladores de Stuart-Landau con osciladores de Rössler, capaces de exhibir caos determinístico, evaluando su capacidad para ajustar múltiples métricas dentro de un mismo rango de parámetros. Los hallazgos indicaron que el caos determinista logra reproducir estos observables de manera más robusta, superando las limitaciones de los modelos impulsados por ruido. Los resultados de este capítulo fueron publicados en (Piccinini et al. 2021).



## Capítulo 2

# Sistemas dinámicos y modelos del cerebro

En este capítulo introduciremos la teoría de *sistemas dinámicos* la cual nos servirá como plataforma para comprender y desarrollar los modelos físicos del cerebro.

### 2.1. Teoría de sistemas dinámicos

La teoría de sistemas dinámicos se originó en el siglo XVII con Newton y Leibniz, quienes desarrollaron el cálculo para estudiar la mecánica celeste: el movimiento de las estrellas, planetas y satélites de estos últimos, así como otros astros presentes en el firmamento. En el núcleo de esta teoría están las ecuaciones diferenciales que expresan la dinámica temporal de las variables de estado de un sistema de acuerdo con las leyes físicas que gobiernan dicho sistema, tal como muestra la ecuación [2.1](#)

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n, t), \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n, t).\end{aligned}\tag{2.1}$$

En este caso el sistema se describe a través de  $n$  variables. Si además contamos con el valor de las variables para un dado tiempo inicial  $t_0$ , tendremos definido lo que se llama un problema de condiciones iniciales. El mismo se puede expresar de manera compacta como:

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = \mathbf{f}(\vec{x}(t), t), \quad \vec{x}(t_0) = \vec{x}_0\tag{2.2}$$

donde  $\mathbf{f} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ ,  $\vec{x} \in \mathbb{R}^n$  y  $\vec{x}_0$  denotan los valores de las variables  $\vec{x}$  a  $t_0$ .

Para el movimiento de los cuerpos que estudiaban Newton y Leibniz, las variables de estado corresponden a la posición y la velocidad de los mismos. Sin embargo, la teoría de los sistemas dinámicos hoy es utilizada en diversas áreas de la ciencia. En particular, en 1952 Hodgkin–Huxley describieron mediante ecuaciones diferenciales de primer orden los disparos de neuronas individuales, trabajo por el cual fueron galardonados con el Premio Nobel ([Hodgkin et al. 1952](#)). Basándose en registros neurofisiológicos detallados del axón gigante del calamar, este modelo atribuye el origen de los picos a la interacción de corrientes de rápida despolarización y de lenta hiperpolarización. En este modelo las variables de estado consisten en el potencial de membrana y las conductancias de los canales iónicos. Las ecuaciones diferenciales se derivan de la biofísica del flujo de iones a través de canales activados por voltaje, la conversión del potencial de membrana en una tasa de disparo y otras propiedades biofísicas de las neuronas y poblaciones neuronales.

Excepto en el caso en el que el campo vectorial  $\mathbf{f}$  esté compuesto por funciones lineales, resolver analíticamente el problema de condiciones iniciales suele ser muy complicado. Incluso en los pocos casos donde es posible encontrar soluciones, las expresiones resultantes suelen ser complejas y no ofrecen una intuición clara sobre el comportamiento del sistema dinámico. Esto subraya las limitaciones de un enfoque puramente algebraico.

### 2.1.1. Espacio de fases y retrato de fases

Para cada forma algebraica de un sistema dinámico existe un equivalente geométrico: el espacio de fases. Este espacio está definido por todas las variables de estado del sistema y sirve para analizar las características cualitativas de las soluciones, así como su comportamiento asintótico y su dependencia de los parámetros y condiciones iniciales. Para un sistema autónomo, es decir, que no depende explícitamente del tiempo, de primer orden en  $n$  dimensiones, el sistema puede representarse como:

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}), \quad (2.3)$$

donde  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$  es el vector de estado y  $\mathbf{f} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  es un campo vectorial que define la evolución del sistema. En este contexto,  $\mathbf{x}$  representa un punto en el espacio de fases, y a  $\dot{\mathbf{x}}$  podemos pensarlo como un vector de velocidad en dicho punto. Este punto corresponde a una combinación única de las variables de estado del sistema. Al seguir el flujo a lo largo del campo vectorial, un punto en el espacio de fases traza una solución  $\mathbf{x}(t)$ , que corresponde a una trayectoria que recorre el espacio de fases (ver Figura 2.1).

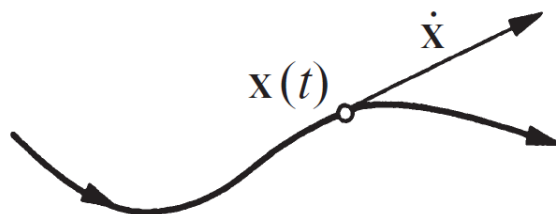


Figura 2.1: **Un punto en el espacio de fases traza una solución  $\mathbf{x}(t)$ .**  $\dot{\mathbf{x}}$  puede pensarse como un vector de velocidad en dicho punto. La imagen fue sacada de (Strogatz 2018).

Además, todos los puntos del espacio de fases forman parte de una, y solamente una, trayectoria, ya que cada punto puede actuar como una condición inicial. El retrato de fases se construye visualizando las trayectorias de solución  $\mathbf{x}(t)$  en el espacio de fases para diferentes condiciones iniciales  $\mathbf{x}(t_0)$ . El objetivo del retrato de fases es identificar características geométricas y topológicas de las soluciones. Estas características proporcionan información esencial sobre el comportamiento asintótico y la estabilidad de las soluciones, que frecuentemente es inalcanzable mediante métodos analíticos exactos en sistemas no lineales.

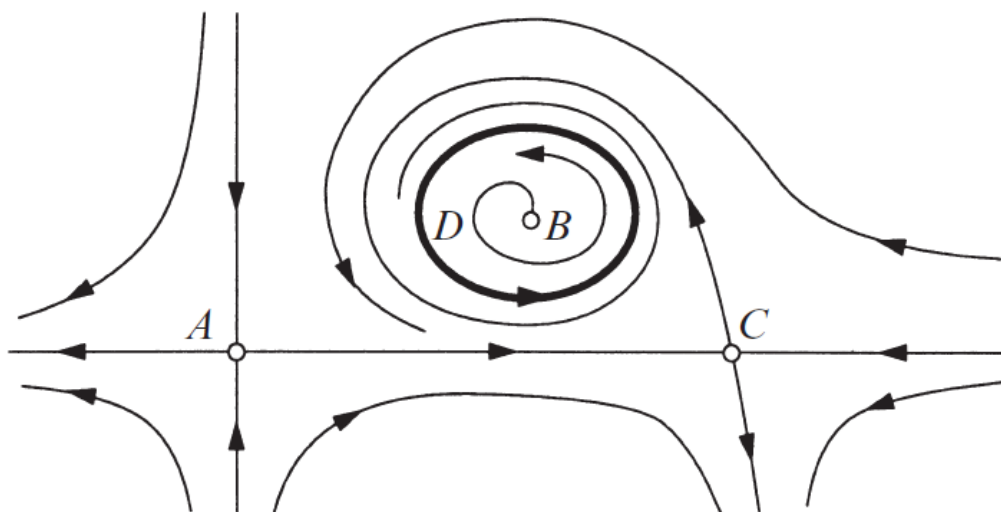


Figura 2.2: **Ejemplo de un retrato de fases para un problema bidimensional.** Los puntos A, B y C son puntos fijos inestables. La trayectoria D es un ciclo límite estable. La imagen fue sacada de (Strogatz 2018)

En la figura 2.2 se presenta un retrato de fases de un sistema bidimensional y del cual podemos extraer varios conceptos que aparecen en los retratos de fases de cualquier sistema dinámico:

1. Los *puntos fijos*, como A, B, y C en la Figura 2.2. Estos puntos satisfacen la ecuación

$f(x^*) = 0$  y corresponden a los estados estacionarios o de equilibrio del sistema; es decir que si la condición inicial del sistema es  $f(x^*) = 0$ , se quedará ahí por siempre.

2. Las órbitas cerradas, como  $D$ . Estas corresponden a soluciones periódicas, es decir, soluciones para las cuales  $x(t + T) = x(t)$  para todo  $t$  y para algún  $T > 0$ .
3. La disposición de las trayectorias cerca de los puntos fijos y órbitas cerradas. Por ejemplo, el patrón de flujo cerca de  $A$  y  $C$  es similar, y diferente del que se observa cerca de  $B$ .
4. La estabilidad o inestabilidad de los puntos fijos y órbitas cerradas. En este caso, los puntos fijos  $A$ ,  $B$ , y  $C$  son inestables, ya que las trayectorias cercanas tienden a alejarse de ellos, mientras que la órbita cerrada  $D$  es estable.

Otro concepto importante que utilizaremos en la tesis es el de **atractor**. Un atractor es un conjunto en el espacio de fases hacia el cual tienden a evolucionar las trayectorias del sistema a medida que transcurre el tiempo, independientemente de las condiciones iniciales (dentro de cierta vecindad). En términos formales, un atractor es un conjunto  $A$  que cumple las siguientes propiedades:

- **Invariancia:** Si una trayectoria entra en el atractor, permanece en él para siempre. Esto significa que  $A$  es invariante bajo la dinámica del sistema.
- **Atracción:** Existe una región (denominada cuenca de atracción) en el espacio de fases, de modo que cualquier trayectoria que comience en esta región se acercará a  $A$  conforme  $t \rightarrow \infty$ . Es decir, cualquier estado inicial dentro de la cuenca de atracción eventualmente se acercará al atractor.
- **Independencia de las condiciones iniciales dentro de la cuenca:** Todas las trayectorias que se inician en la cuenca de atracción exhibirán un comportamiento asintótico similar al acercarse al atractor.

Los puntos fijos estables (o nodos estables), así como la órbita cerrada de la figura 2.2, llamada ciclo límite, son ejemplos de atractores. Un ejemplo dentro de las neurociencias de un atractor de ciclo límite es el disparo regular y periódico de una neurona. Más adelante, introduciremos el concepto de atractores extraños dentro de la teoría del caos.

### 2.1.2. Puntos de equilibrio y estabilidad

En los sistemas dinámicos una de las preguntas más importantes a responder es acerca de la clase de puntos fijos y de la estabilidad de los mismos. Sea  $\mathbf{x}^*$  un **punto fijo** (o punto crítico),

es decir, aquel donde  $\mathbf{f}(\mathbf{x}^*) = 0$ , podemos establecer la estabilidad de este punto fijo mediante la linealización del sistema alrededor de  $\mathbf{x}^*$ , obteniendo el sistema lineal asociado:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{J}(\mathbf{x}^*)\mathbf{y}, \quad (2.4)$$

donde  $\mathbf{J}(\mathbf{x}^*)$  es la matriz jacobiana de  $\mathbf{f}$  evaluada en  $\mathbf{x}^*$  y  $\mathbf{y} = \mathbf{x} - \mathbf{x}^*$  es el desplazamiento respecto al equilibrio. La naturaleza de los autovalores de  $\mathbf{J}(\mathbf{x}^*)$  determina el tipo de punto de equilibrio (nodo, foco, centro o punto silla), así como su estabilidad (atractor, repulsor o neutral).

Supongamos, a modo de ejemplo simple, que tenemos un sistema con dos variables de estado al que hemos linearizado tal como se explicó más arriba. Tenemos entonces que la matriz Jacobiana,  $\mathbf{J}$ , viene dada por:

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_x}{\partial x} & \frac{\partial f_x}{\partial y} \\ \frac{\partial f_y}{\partial x} & \frac{\partial f_y}{\partial y} \end{pmatrix} \quad (2.5)$$

donde  $f_x$ ,  $f_y$  son las ecuaciones para  $\frac{dx}{dt}$  y  $\frac{dy}{dt}$ , respectivamente. Obtenemos entonces una matriz de  $2 \times 2$  calculando  $\mathbf{J}(x^*, y^*)$  en cada punto que cumpla la condición de ser un punto fijo. La estabilidad en cada uno de estos puntos se calcula a partir de los autovalores del Jacobiano. En el caso bidimensional, la estabilidad también se puede calcular a partir de la traza,  $\tau$ , y el determinante,  $\Delta$ , y los resultados se pueden clasificar de la siguiente manera (Shnol 2007) (ver figura 2.3)

- (I)  $\Delta \leq 0$ : el punto fijo es un punto **silla** (atrae la dinámica a lo largo de una dirección, mientras la repele a lo largo de otra);
- (II)  $\Delta > 0$ ,  $\tau < 0$  y  $4\Delta - \tau^2 > 0$ : el punto fijo es un **foco** o **espiral estable** (oscilaciones amortiguadas);
- (III)  $\Delta > 0$ ,  $\tau < 0$  y  $4\Delta - \tau^2 < 0$ : el punto fijo es un **nodo estable** (atrae la dinámica desde todas las direcciones);
- (IV)  $\Delta > 0$ ,  $\tau > 0$  y  $4\Delta - \tau^2 > 0$ : el punto fijo es un **foco** o **espiral inestable** (oscilaciones con amplitud creciente);
- (v)  $\Delta > 0$ ,  $\tau > 0$  y  $4\Delta - \tau^2 < 0$ : el punto fijo es un **nodo inestable** (repele la dinámica desde todas las direcciones).



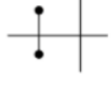



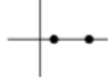

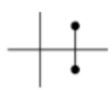

$(n_+, n_-)$	Autovalores	Retrato de fases	Estabilidad
(0, 2)		 Nodo	Estable
		 Espiral	
(1, 1)		 Punto silla	Inestable
(2, 0)		 Nodo	Inestable
		 Espiral	

Figura 2.3: **Clasificación de los puntos fijos.** Estos pueden tomar tres formas: nodos y espirales estables (oscilaciones amortiguadas), nodos y espirales inestables (oscilaciones con amplitud creciente) y puntos silla. La imagen es una adaptación de ([Kuznetsov 1998](#)).

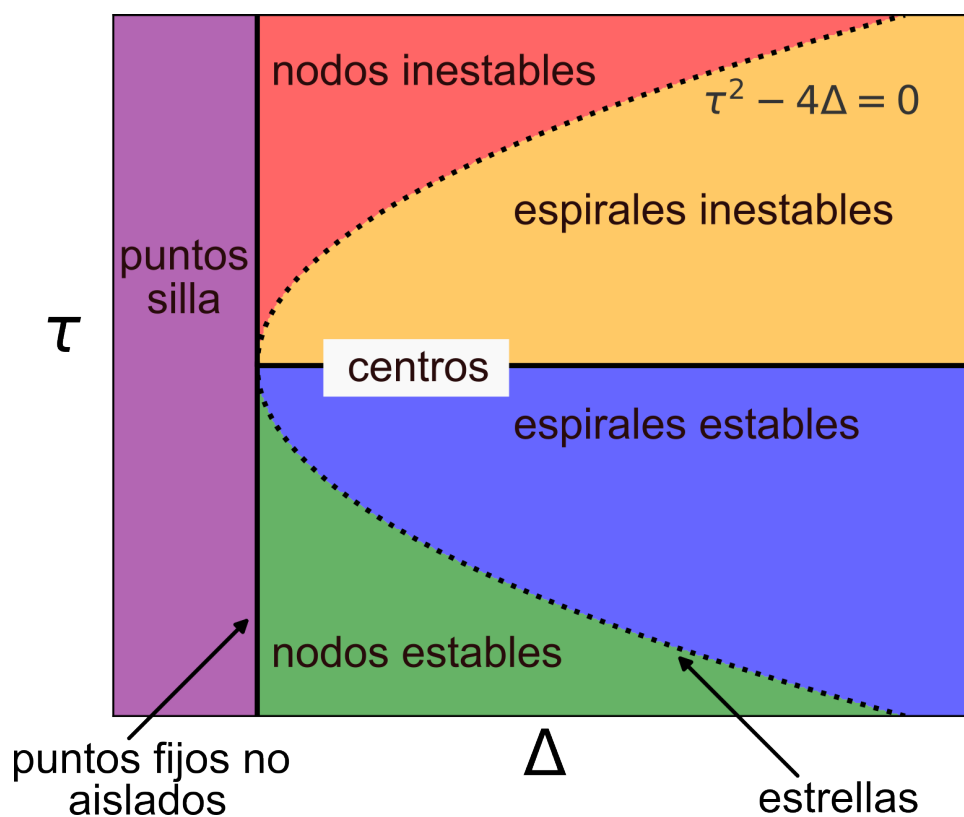


Figura 2.4: **Espacio  $\tau$ - $\Delta$ .** Este espacio condensa el tipo de punto fijo y su estabilidad según la traza ( $\tau$ ) y el determinante ( $\Delta$ ) del Jacobiano.

La figura 2.4 resume en el espacio  $\tau$ - $\Delta$  los casos descritos anteriormente.

### 2.1.3. Bifurcaciones

Un concepto de gran importancia dentro del estudio de los sistemas dinámicos es el de **bifurcación**. Una bifurcación se refiere a un cambio cualitativo en el comportamiento de un sistema que ocurre cuando se modifica alguno de sus parámetros. Este cambio marca una transición en la dinámica del sistema, dando lugar a nuevos comportamientos. En particular, los puntos fijos pueden ser creados y destruidos, así como pueden aparecer o desaparecer oscilaciones periódicas o incluso comportamientos caóticos. Las bifurcaciones son fundamentales en el análisis de los sistemas dinámicos, ya que permiten identificar condiciones bajo las cuales el sistema puede cambiar drásticamente la cualidad de la dinámica.

Existen diferentes tipos de bifurcaciones que ocurren en función de cómo varían los puntos de equilibrio o las trayectorias del sistema. A continuación, enumeraremos algunas de ellas:

- **Bifurcación de nodo-silla:** Es una de las bifurcaciones más simples y ocurre cuando dos puntos de equilibrio se fusionan y se aniquilan entre sí, o se crean y se separan a medida que se cambia un parámetro. Es común en sistemas unidimensionales y marca el nacimiento o la desaparición de estados de equilibrio.
- **Bifurcación transcítica:** En esta bifurcación, dos puntos de equilibrio intercambian su estabilidad. Un punto de equilibrio estable se convierte en inestable y viceversa.
- **Bifurcación de pitchfork:** Similar a la bifurcación de nodo-silla, pero con simetría en el sistema. Aquí, un punto de equilibrio se descompone en tres puntos cuando se varía un parámetro: uno de los nuevos puntos de equilibrio puede ser estable mientras que los otros dos son inestables (o viceversa).
- **Bifurcación de Hopf supercrítica:** En una bifurcación de Hopf, un punto de equilibrio estable pierde estabilidad y da origen a un **ciclo límite**, es decir, una oscilación periódica estable. Este tipo de bifurcación ocurre cuando un par de autovalores complejos de la matriz jacobiana del sistema cruzan el eje imaginario en el plano complejo. Tras la bifurcación de Hopf, el sistema cambia de un estado estacionario a un comportamiento oscilatorio, donde las soluciones se organizan en trayectorias cerradas alrededor del punto de equilibrio.

## 2.2. Osciladores autosostenidos

Dentro del estudio de sistemas dinámicos, los osciladores autosostenidos son sistemas que exhiben oscilaciones periódicas estables, las cuales se representan como ciclos límite en el espacio de fases. A diferencia de los osciladores lineales, cuya oscilación depende de las condiciones iniciales, los osciladores autosostenidos son sistemas no lineales que poseen un estado estacionario dinámico al cual convergen a partir de diversas condiciones iniciales.

Las ecuaciones que describen la dinámica de estos osciladores suelen contar con parámetros libres, los cuales, al modificarse, pueden generar bifurcaciones que alteren la dinámica del sistema, como en una bifurcación de tipo Hopf. Además, el comportamiento de un oscilador autosostenido puede ser significativamente modificado por la presencia de ruido aditivo, introduciendo variabilidad en la amplitud y la fase de las oscilaciones.

Cuando múltiples osciladores autosostenidos interactúan, forman lo que se conoce como una red de osciladores. En este caso, la interacción entre los osciladores puede modelarse mediante términos de acoplamiento, lo que da lugar a fenómenos colectivos, como la sincronización global o patrones más complejos de interacción. En la sección 2.4 veremos cómo se implementan las dinámicas de estos osciladores, acoplados según la estructura cerebral, para estudiar los mecanismos cerebrales.

## 2.3. Introducción a la Teoría del Caos y Exponentes de Lyapunov

Dentro del estudio de los sistemas dinámicos no lineales, la teoría del caos estudia los sistemas caracterizados por un comportamiento impredecible y altamente sensibles a las condiciones iniciales. Estos sistemas, aunque deterministas en su formulación, exhiben trayectorias que parecen aleatorias debido a esta **sensibilidad a las condiciones iniciales**, lo que significa que pequeñas diferencias en el estado inicial pueden llevar a resultados dramáticamente diferentes con el tiempo. No existe una definición universalmente aceptada del término caos, pero he aquí una posible definición:

*El caos es un comportamiento aperiódico a largo plazo en un sistema determinista, caracterizado por una alta sensibilidad a las condiciones iniciales.*

Esta definición resume tres características esenciales de un sistema caótico:

1. **Comportamiento aperiódico:** las soluciones del sistema, en el espacio de fases, no divergen a infinito, no se acercan a un punto fijo, no se acercan a una órbita periódica, ni presentan un comportamiento quasiperiódico.

2. **Determinista:** el sistema no tiene parámetros aleatorios o ruido aditivo. El comportamiento irregular surge de la no linealidad del sistema.
3. **Alta sensibilidad a las condiciones iniciales:** significa que trayectorias cercanas se separan exponencialmente rápido, es decir, que el sistema tiene un exponente de Lyapunov positivo (ver más adelante).

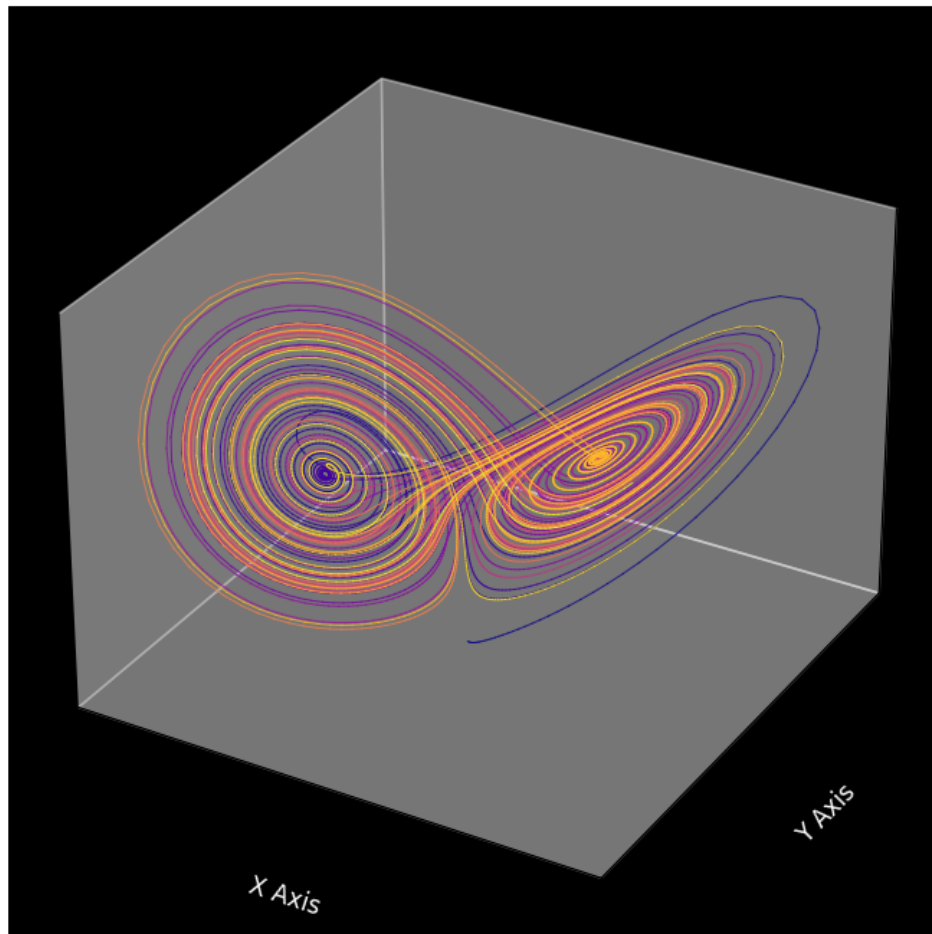


Figura 2.5: Representación de un atractor de Lorenz en el espacio de fases.

Si observamos el espacio de fases de un sistema caótico encontramos una estructura peculiar: el **atractor extraño**. Este tipo de atractor se caracteriza por una geometría compleja, generalmente de naturaleza fractal. La sensibilidad a las condiciones iniciales se manifiesta en la divergencia progresiva de trayectorias que, aunque inicialmente son infinitesimalmente cercanas, se separan con el tiempo. A diferencia de otros atractores, como los puntos fijos o los ciclos límite, los atractores extraños describen comportamientos aperiódicos sin converger a un estado estático o repetitivo. Sin embargo, permanecen confinados dentro de un conjunto acotado de

volumen finito, donde las trayectorias pueden moverse indefinidamente sin cruzarse entre sí. La figura 2.5 muestra el diagrama de fases de uno de los atractores extraños más icónicos: el atractor de Lorenz.

### 2.3.1. Exponentes de Lyapunov

Los **exponentes de Lyapunov** son una medida cuantitativa fundamental en el análisis del caos. Un exponente de Lyapunov describe la tasa a la cual dos trayectorias del sistema, inicialmente cercanas en el espacio de fases, divergen o convergen con el tiempo. La existencia de al menos un exponente de Lyapunov positivo es una condición necesaria y suficiente para caracterizar un sistema como caótico, ya que indica que la distancia entre trayectorias adyacentes crece exponencialmente con el tiempo.

Matemáticamente, dado un sistema dinámico y una perturbación infinitesimal inicial, el mayor exponente de Lyapunov,  $\lambda_{\max}$ , se define como:

$$\lambda_{\max} = \lim_{t \rightarrow \infty} \lim_{\delta X(0) \rightarrow 0} \frac{1}{t} \ln \frac{\|\delta X(t)\|}{\|\delta X(0)\|}$$

donde  $\delta X(0)$  y  $\delta X(t)$  son las distancias inicial y final entre dos trayectorias cercanas en el espacio de fases después de un intervalo de tiempo  $t$ . En la figura 2.6 se muestra un diagrama de la situación.

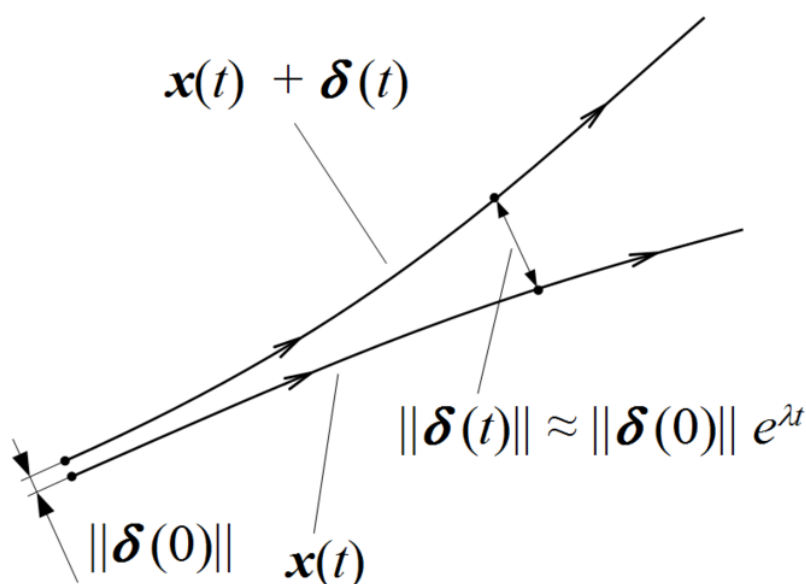


Figura 2.6: Diagrama de la evolución de dos trayectorias con condiciones iniciales cercanas en el espacio de fases. La imagen fue sacada de Wikipedia

Los exponentes de Lyapunov pueden ser positivos, nulos o negativos:

- **Negativo** ( $\lambda < 0$ ): indica que las trayectorias en el espacio de fases convergen hacia un punto fijo estable o una órbita periódica estable. Es característico de sistemas disipativos o no conservativos, como el oscilador armónico amortiguado. Cuanto más negativo es el exponente, mayor es la estabilidad.
- **Cero** ( $\lambda = 0$ ): asociado a movimientos cuasi-periódicos, donde la distancia entre trayectorias es constante en el tiempo.
- **Positivo** ( $\lambda > 0$ ): señala que trayectorias inicialmente cercanas divergen exponencialmente con el tiempo, lo que indica inestabilidad y caos. Todos los vecindarios en el espacio de fases eventualmente son explorados, lo que es típico de sistemas caóticos.

El cálculo de los exponentes de Lyapunov requiere seguir una trayectoria en el espacio de fases y evaluar cómo una perturbación inicial pequeña en esa trayectoria crece o disminuye en cada paso temporal. Este proceso puede realizarse numéricamente mediante simulaciones para sistemas complejos, utilizando algoritmos específicos como el método de Gram-Schmidt o la ortogonalización de vectores de perturbación.

## 2.4. El cerebro y los sistemas dinámicos

La neurociencia moderna ha avanzado significativamente al tratar de comprender la complejidad del cerebro, abarcando múltiples escalas espaciales y temporales. A pesar de los logros en el estudio de neuronas individuales, como el modelo de Hodgkin y Huxley ([Hodgkin et al. 1952](#)), aún se sabe poco acerca de cómo las poblaciones neuronales se coordinan para facilitar procesos cognitivos complejos. La cognición parece depender de la interacción entre diferentes conjuntos neuronales distribuidos a lo largo de la corteza ([Bressler et al. 2006](#)). Estos avances llevaron a la formulación de modelos de masa neuronal (Neural Mass Models), que conceptualizan la actividad cerebral como una interacción dinámica entre poblaciones neuronales ([Beurle 1956](#); [Wilson et al. 1972](#)). Tales modelos aprovechan el hecho de que, aunque el disparo de neuronas individuales es altamente irregular (incluso caótico), la actividad promedio de conjuntos neuronales sigue dinámicas de baja dimensión ([Deco et al. 2008](#)).

A fines del siglo XX, técnicas de neuroimagen como la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) y la resonancia magnética funcional (fMRI) comenzaron a ser empleadas para estudiar la cognición, pero la naturaleza abstracta de los modelos existentes dificultaba la interpretación de los datos empíricos. Los modelos de campo continuo, aunque

útiles en algunos contextos, no podían abordar aspectos clínicos importantes, como la conectividad anatómica o las correlaciones funcionales entre regiones cerebrales. Por ello, se empezó a integrar la conectividad anatómica derivada de imágenes de resonancia magnética por difusión (DTI, por sus siglas en inglés) para simular interacciones neuronales mesoscópicas ([Horwitz et al. 2000](#); [Deco et al. 2009](#)). Estos modelos permiten estudiar cómo las áreas cerebrales interactúan bajo diversas condiciones, como estímulos, ruido o lesiones, y han sido fundamentales para comprender diversos déficits neurológicos ([Popovych et al. 2019](#)). Los nodos, que representan la actividad media de áreas individuales del cerebro, evolucionan según ecuaciones diferenciales, influenciados por el acoplamiento con otras regiones cerebrales, así como por entradas externas y ruido ([Deco et al. 2009](#)). Los parámetros del modelo, que reflejan propiedades biológicas o fenomenológicas de los nodos, se varían sistemáticamente para generar series temporales en cada ejecución. A partir de los datos resultantes se calcula algún tipo de observable que se utiliza para poder comparar las simulaciones con su contraparte empírica. Utilizando una métrica particular se obtienen los regímenes óptimos de trabajo que mejor capturan los datos empíricos correspondientes. La Figura 2.7 muestra un esquema general del procedimiento a seguir al emplear modelos globales del cerebro.

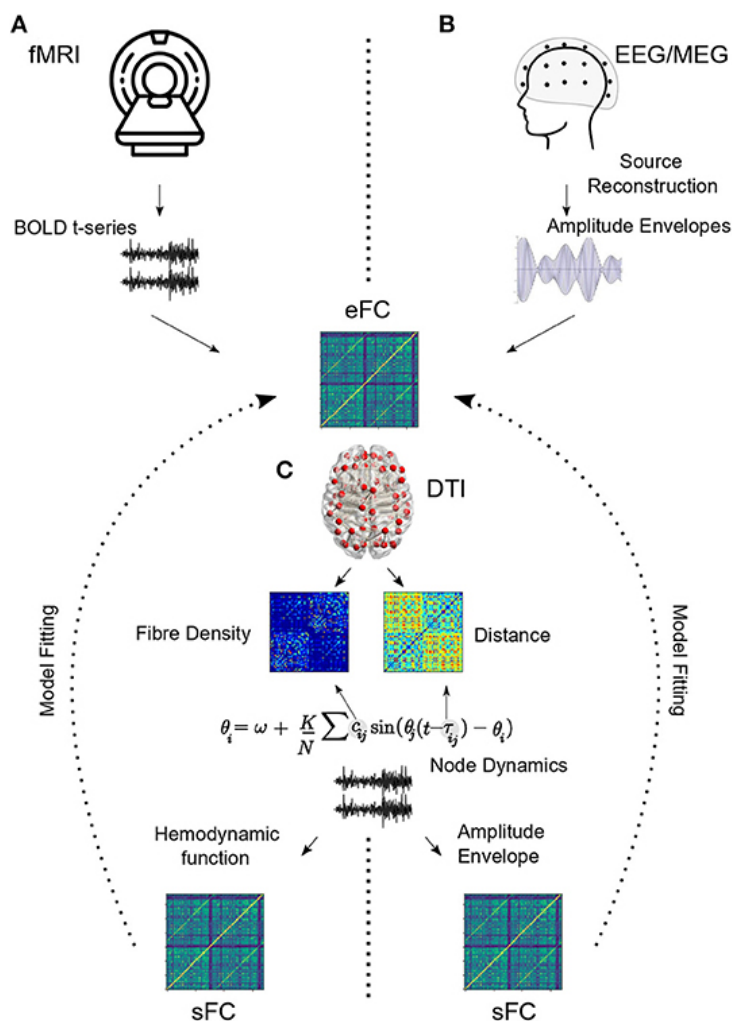


Figura 2.7: **Esquema general para optimización del modelo.** (A) Las correlaciones funcionales interregionales (conectividad funcional empírica o eFC) se extraen de las series temporales BOLD. (B) Para EEG/MEG, las series temporales de los electrodos/sensores crudos se utilizan para estimar la actividad a nivel de fuente, la cual se filtra por bandas de frecuencia y se utiliza la transformada de Hilbert para obtener envolventes de amplitud. La conectividad funcional específica de cada banda se estima a partir de las envolventes de amplitud. (C) La conectividad estructural calculada por DTI proporciona información sobre la densidad de fibras de materia blanca entre regiones. Las distancias euclidianas pueden utilizarse para obtener información sobre los retardos temporales (delays). Se utiliza aquí el modelo de Kuramoto para demostrar cómo se incorpora la información estructural en la dinámica de los nodos. Para fMRI, se puede realizar una convolución hemodinámica adicional (Balloon-Windkessel) para proyectar la salida del modelo a escalas de tiempo BOLD antes de estimar la conectividad funcional simulada (sFC). Para EEG/MEG, se extraen las envolventes de amplitud y se estima la sFC. Los procedimientos para el ajuste del modelo estiman los parámetros óptimos del modelo basándose en eFC y sFC. La figura es una reproducción del trabajo de (Pathak et al. 2022).

### 2.4.1. Matriz de Conectividad Estructural (SC) y parcelación

Una de las primeras decisiones en el modelado global del cerebro (WBM, por sus siglas en inglés) es la elección de la parcelación, que determina cómo dividir el cerebro en regiones de interés (ROIs, por sus siglas en inglés). Las matrices de conectividad estructural extraídas a partir de DTI definen la conectividad anatómica entre estas regiones (Zalesky et al. 2010). Es crucial seleccionar un esquema de parcelación adecuado, ya que influye en la resolución espacial y la topología del modelo. Existen tanto atlas anatómicos como funcionales para definir las ROIs. Los atlas anatómicos suelen basarse en la anatomía gruesa o la citoarquitectura, mientras que los funcionales asignan regiones en función de su correlación funcional (Craddock et al. 2011). La elección de la parcelación debe adaptarse al objeto de estudio, considerando, por ejemplo, si la patología involucra estructuras subcorticales como el tálamo (Ji et al. 2015). Durante esta tesis hemos utilizado la parcelación *Automated Anatomical Labelling*, o *AAL*, para todos los casos de estudio. Esta es una parcelación anatómica que cuenta con 90 regiones corticales y subcorticales, y 26 regiones que abarcan el cerebelo (una estructura posterior aledaña al cerebro que no se encuentra vinculada a la conciencia). En particular, nos hemos centrado en las 90 regiones corticales y subcorticales, descartando las correspondientes al cerebelo.

### 2.4.2. Dinámica de los nodos

En el WBM, cada ROI se modela como un nodo cuya dinámica está determinada por ecuaciones diferenciales que describen su evolución temporal. Estos modelos se basan en simplificaciones de modelos neuronales, representados mediante aproximaciones de campo medio, donde cada nodo puede corresponder a miles de neuronas. Las dinámicas de los nodos pueden ser simples, como en el modelo de Kuramoto (Breakspear et al. 2010), o estar inspiradas biológicamente, como en los modelos de Wilson-Cowan (Wilson et al. 1972). A menudo, los nodos presentan diferentes comportamientos, desde oscilaciones amortiguadas hasta ciclos límite de oscilaciones autosostenidas, dependiendo de los parámetros utilizados (Lord et al. 2017). Además, la dinámica de los nodos puede incluir la variabilidad de frecuencias oscilatorias (Deco et al. 2017) o modulación de tasas de decaimiento sináptico para reflejar heterogeneidades en la actividad neuronal. En ciertos modelos es importante la implementación de los retrasos en la transmisión sináptica, conocidos como delays, que ocurren en el rango de los milisegundos (Nakagawa et al. 2014). Estos retrasos pueden influir significativamente en la sincronización de osciladores neuronales y son clave para comprender fenómenos como la coherencia espectral en la actividad cerebral (Cabral et al. 2017). Aunque los delays son esenciales en modelos que simulan oscilaciones electrofisiológicas, suelen omitirse en aquellos que representan señales rela-

cionadas con procesos hemodinámicos, debido a que estas operan en escalas de tiempo mucho más largas ([Deco et al. 2017](#)).

### 2.4.3. Ajuste del modelo

Una vez definida la conectividad estructural, la parcelación y el modelo a utilizar, se procede al ajuste de este último utilizando datos de neuroimágenes, como fMRI, EEG o MEG. En particular, a partir de estas series temporales suelen calcularse observables que logren capturar algún tipo de correlación o sincronización entre las distintas regiones cerebrales. Existen enfoques tanto estáticos, como los que utilizan correlaciones promedio, así como dinámicos, que capturan cambios temporales en la conectividad funcional ([Hansen et al. 2015](#)). A la hora de ajustar el modelo se varían los parámetros del mismo sistemáticamente y se estiman las FCs simuladas (estáticas o dinámicas) para cada grupo de estudio. La estimación del conjunto de parámetros óptimos, que ofrece la mayor concordancia con el observable empírico, puede lograrse minimizando una función de error o minimizando/maximizando alguna métrica elegida, como puede ser la correlación entre las FC empíricas y las simuladas ([Cabral et al. 2014](#)).



## Capítulo 3

# Datos y métodos generales

En este capítulo se describen los datos y métodos que serán utilizados recurrentemente a lo largo de la tesis. Se proporciona, además, el contexto necesario para comprender la naturaleza de las simulaciones y los métodos estadísticos utilizados.

### 3.1. Datos

#### 3.1.1. Sueño y Vigilia

##### **Participantes y adquisiciones de datos EEG-fMRI**

Una cohorte de 63 sujetos sanos participó en el protocolo de adquisición de datos (36 mujeres, edad media  $\pm$  DE de  $23.4 \pm 3.3$  años). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos. El protocolo experimental fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Goethe de Frankfurt, Alemania (número de protocolo: 305/07). Los sujetos recibieron una compensación por su participación. Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con las pautas y regulaciones relevantes y la Declaración de Helsinki. Los participantes fueron escaneados durante 50 minutos utilizando parámetros de adquisición previamente publicados. Para el análisis de los sujetos despiertos, se seleccionó un subgrupo de 9 participantes que no se durmieron durante toda la duración del estudio (confirmado por evaluación de la electroencefalografía simultánea según las reglas estándar de estadificación del sueño). De esta manera, se obtuvieron registros de fMRI largos con el propósito de estimar de forma robusta los observables relacionados con la dinámica de la conectividad funcional (FC).

## Procesamiento de datos de fMRI

Utilizando Statistical Parametric Mapping (SPM8, [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)), los datos de fMRI crudos se realinearon, normalizaron y suavizaron espacialmente utilizando un kernel gaussiano con  $8\text{ mm}^3$  de ancho total a la mitad del máximo. Luego, los datos se volvieron a muestrear a una resolución de  $4 \times 4 \times 4\text{ mm}$ . El remuestreo introdujo un promedio local de las señales de contraste dependiente del nivel de oxígeno en la sangre (BOLD por sus siglas en inglés), que eventualmente se promediaron sobre regiones corticales y subcorticales de interés determinadas por el atlas de etiquetado anatómico automático (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al. 2002). Mediante la regresión de las series temporales cardíacas, respiratorias y residuales de movimiento estimadas con el método RETROICOR, se corrigieron posibles artefactos en los datos, y luego se filtraron en la banda 0.01-0.1 Hz utilizando un filtro Butterworth de sexto orden (Glover et al. 2000; Cordes et al. 2001).

### 3.1.2. N,N-dimetiltriptamina (DMT)

#### Participantes del estudio y diseño experimental

Este conjunto de datos de EEG-fMRI fue adquirido utilizando participantes sanos bajo los efectos agudos de la DMT y publicado en (Timmermann et al. 2023). El estudio siguió un diseño de un solo ciego, controlado con placebo, con todos los participantes proporcionando consentimiento informado por escrito. El protocolo experimental recibió la aprobación del Comité de Ética de Investigación Nacional de Londres - Brent y de la Autoridad de Investigación en Salud, llevada a cabo conforme a la Declaración de Helsinki (2000), las Directrices de Buenas Prácticas Clínicas del Comité Internacional de Armonización y el Marco de Gobierno de Investigación del Servicio Nacional de Salud. Los voluntarios completaron dos visitas en las instalaciones del laboratorio de Imágenes Clínicas del Imperial College, separadas por dos semanas. En cada día de prueba los participantes completaron dos sesiones de escaneo separadas. En la sesión inicial, recibieron administración intravenosa de placebo (10 mL de solución salina estéril) o 20 mg de DMT (en forma de fumarato disuelta en 10 mL de solución salina estéril). Esto se realizó en un orden contrabalanceado, con la mitad recibiendo placebo y el resto recibiendo DMT. La primera sesión comprendió escaneos continuos en estado de reposo con una duración de 28 minutos, con la administración de DMT/placebo al final del octavo minuto, y el escaneo posterior durando 20 minutos después de la inyección. Los participantes se acostaron en el escáner con los ojos cerrados ayudados por una máscara para los ojos, mientras se registraban los datos de fMRI. En la segunda sesión, se indicó a los participantes que calificaran verbalmente la intensidad subjetiva de los efectos de la droga cada minuto en tiempo real. Solo se utilizaron los datos de

fMRI de la primera sesión de escaneo para el presente análisis. Una cohorte de 20 participantes completó todas las visitas del estudio, compuesta por 7 mujeres con una edad media de 33.5 años y una desviación estándar de 7.9. Para el presente estudio se utilizaron datos solo de 15 de los 20 sujetos; los demás fueron descartados debido a artefactos de movimiento de cabeza dentro del escáner (en las siguientes secciones se dan más detalles del criterio de exclusión).

### Adquisición y preprocesamiento de fMRI

Las imágenes se adquirieron utilizando un escáner de resonancia magnética de 3T (Siemens Magnetom Verio syngo MR B17) con una bobina de cabeza de 12 canales para compatibilidad con la adquisición de EEG. La imagen funcional se realizó utilizando una secuencia de imagen de eco de gradiente BOLD sensible a  $T2^*$  (tiempo de repetición [TR] = 2000 ms, tiempo de eco [TE] = 30 ms, tiempo de adquisición [TA] = 28.06 minutos, ángulo de volteo [FA] =  $80^\circ$ , tamaño de vóxel =  $3.0 \times 3.0 \times 3.0 \text{ mm}^3$ , 35 cortes, distancia entre cortes = 0 mm). Los pasos de preprocesamiento implicaron la eliminación de picos, corrección del tiempo de corte, corrección del movimiento, extracción del cerebro, registro rígido al escaneo anatómico, registro no lineal al cerebro MNI de 2 mm, eliminación de ruido (a través de Análisis de Componentes Independientes) y limpieza (usando un umbral de desplazamiento de trama [FD] de 0.4, con volúmenes limpios reemplazados por la media de los volúmenes circundantes) (Power et al. 2012). Otros pasos incluyeron suavizado espacial (FWHM) de 6 mm, filtrado pasa banda entre 0.01 y 0.08 Hz, eliminación de tendencias lineales y cuadráticas, regresión de nueve variables de confusión. Las variables de confusión en la regresión consistieron en: seis relacionadas con el movimiento (3 traslaciones, 3 rotaciones) y tres de índole anatómica (señales promedio extraídas de ventrículos, venas de drenaje, materia blanca local). Todas las variables de confusión fueron filtradas con el mismo filtro pasa banda entre los 0.01 y 0.08 Hz. Finalmente, las series temporales se extrajeron para cada región de la plantilla de Etiquetado Anatómico Automatizado (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al. 2002) promediando las series temporales de todos los vóxeles dentro de la región correspondiente. De los 20 participantes, cinco fueron excluidos de los análisis grupales debido a movimientos de cabeza excesivos durante el período post-DMT de 8 minutos ( $>20\%$  de volúmenes limpios con un umbral de desplazamiento de trama [FD] de 0.4).

#### 3.1.3. Matriz de conectividad anatómica

La matriz de conectividad anatómica fue obtenida aplicando imágenes tensoriales de difusión (DTI, por sus siglas en inglés) a registros de imágenes ponderadas por difusión (DWI) de 16 participantes diestros sanos (11 hombres y 5 mujeres, edad media:  $24.75 \pm 2.54$  años) reclutados

en la Universidad de Aarhus, Dinamarca. Se excluyeron de la participación a los sujetos con trastornos psiquiátricos o neurológicos (o con antecedentes de los mismos). Los datos de DWI se recopilaron utilizando los siguientes parámetros: tiempo de repetición (TR) = 9000 ms, tiempo de eco (TE) = 84 ms, ángulo de volteo =  $90^\circ$ , tamaño de matriz reconstruida de  $106 \times 106$ , tamaño de vóxel de  $1.98 \text{ mm}^3$  con grosor de corte de 2 mm y un ancho de banda de 1745 Hz/Px. Los datos se registraron con 62 direcciones de gradiente de difusión no lineales óptimas a  $b = 1500 \text{ s/mm}^2$  con aproximadamente una imagen no pesada por difusión ( $b = 0$ ) por cada 10 imágenes pesadas. Las imágenes de DTI se registraron con direcciones de codificación de fase diferentes: un conjunto se recopiló aplicando la dirección de codificación de fase anterior a posterior, mientras que el segundo se adquirió en la dirección opuesta. Las redes de conectividad anatómica se construyeron siguiendo un proceso de 3 pasos. Primero, se definieron las regiones de la red cerebral completa utilizando el atlas AAL. En segundo lugar, se estimaron las conexiones entre nodos en la red cerebral global aplicando tractografía probabilística a los datos de DTI obtenidos para cada participante. A continuación, los resultados se promediaron entre los participantes. El preprocesamiento de DTI se realizó utilizando la herramienta probtrackx del paquete de herramientas de imágenes de difusión FSL (Fdt; [www.fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT](http://www.fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT)) con parámetros predeterminados. Luego, se estimaron las distribuciones de probabilidad locales de direcciones de fibras en cada vóxel. La probabilidad de conectividad desde un vóxel semilla  $i$  a otro vóxel  $j$  se definió como la proporción de fibras que pasan por el vóxel  $i$  que alcanzan el vóxel  $j$ , muestreando un total de 5000 líneas de flujo por vóxel. Esto se extendió desde el vóxel hasta el nivel de región, con cada región de interés que consiste en  $n$  vóxeles, de modo que se muestrearon  $5000 \times n$  fibras. La probabilidad de conectividad desde la región  $i$  a la región  $j$  se calculó como el número de fibras muestreadas en la región  $i$  que conectaban las 2 regiones, dividido por  $5000 \times n$ , donde  $n$  representa el número de vóxeles en la región  $i$ . Las matrices de conectividad anatómica resultantes se limitaron al 0.1 % (es decir, un mínimo de 5 líneas de flujo), lo que dio como resultado las matrices de conectividad anatómica utilizadas como acoplamiento en los modelos globales del cerebro.

Es pertinente aclarar que esta conectividad estructural, aunque extraída en un estudio diferente, se utilizó como sustrato para las simulaciones de todos los trabajos realizados en esta tesis. Su uso se puede justificar debido a la ausencia de datos de DTI específicos para los sujetos participantes de estos estudios, lo cual motivó la utilización de una SC promedio obtenida mediante DTI de alta resolución, procesada con el mismo pipeline que fue utilizado en estudios previos sobre modelado global del cerebro (Perl et al. 2021; Herzog et al. 2023). Por otro lado, aunque los psicodélicos, como la DMT, pueden generar cambios estructurales a través de su im-

pacto en la plasticidad neuronal, la evidencia disponible sugiere que dichos cambios ocurren en escalas de tiempo más largas, y no durante efectos agudos ni después de una sola administración (Vos et al. 2021).

### 3.2. Construcción general de los modelos globales del cerebro

Siguiendo trabajos anteriores (Ipiña et al. 2020), construimos modelos computacionales de actividad cerebral global asignando ecuaciones dinámicas locales a 90 nodos que abarcan toda la materia gris cortical y subcortical. Estos nodos se acoplaron utilizando la matriz de conectividad anatómica  $C$  que contenía en su entrada  $C_{ns}$  una estimación del número de tractos de materia blanca que conectaban los nodos  $n$  y  $s$  (ver sección 3.1.3). Se introdujo un parámetro  $G$  para escalar globalmente la matriz de conectividad, modelando así cambios en la intensidad general del acoplamiento entre áreas cerebrales. La ecuación 3.1 muestra el caso general de la dinámica local utilizada:

$$\dot{\mathbf{x}}_i = \mathbf{f}(\mathbf{x}_i) + G \sum_{p=1}^{90} C_{np}(\mathbf{x}_p - \mathbf{x}_n), \quad (3.1)$$

donde  $\mathbf{x}_i$  es un vector típicamente en  $\mathbb{R}^2$  o  $\mathbb{R}^3$  y  $\mathbf{f}$  denota un campo vectorial no lineal que define la evolución del sistema. En cada capítulo daremos la definición de  $\mathbf{f}$  según corresponda.

En todos los casos, la señal de fMRI correspondiente al nodo  $n$ -ésimo se simuló mediante la primera variable de la ecuación diferencial que modelaba la dinámica local de dicho nodo, que usualmente denotamos por  $x_n$ . Para encontrar las soluciones requeridas, las ecuaciones se integraron utilizando un algoritmo de Euler-Maruyama con un paso de tiempo de 0.1 s, salvo cuando se indique lo contrario.

### 3.3. Observables

Dentro de las ciencias físicas se denomina 'observable' a toda propiedad del estado de un sistema que puede ser determinada, u observada, por alguna secuencia de operaciones físicas. En el ámbito de las neurociencias algunos observables destacan por sobre otros a la hora de estudiar las propiedades dinámicas y funcionales del cerebro, dependiendo de las técnicas experimentales utilizadas. A continuación, se detallarán aquellos que hemos utilizado a lo largo de esta tesis.

#### 3.3.1. Matriz de conectividad funcional (FC)

Uno de los observables más comúnmente utilizados es la matriz de conectividad funcional (FC por sus siglas en inglés) (Friston 2011). La FC se define como una matriz cuadrada con sus

filas y columnas representando a cada región cerebral y cada elemento de la misma cuantificando alguna medida estadística - correlaciones, coherencia, información mutua- entre dos regiones cerebrales. En esta tesis, los elementos de la FC se calcularon utilizando el coeficiente de correlación lineal de Pearson entre las series temporales de cada par de regiones de interés; de esta manera, se obtiene una matriz simétrica cuyo número de filas y columnas son iguales al número de regiones de interés, que en nuestro caso fue de  $90 \times 90$  (ver Figura 3.1B). Dado que, para cada sujeto experimental o simulación, tendremos asociada una FC particular, para eliminar cualquier tipo de variación estadística se calculó una matriz de conectividad funcional promedio por cada condición estudiada o conjunto de parámetros del modelo utilizado. Debido a que la distribución muestral del coeficiente de correlación de Pearson ( $r_c$ ) no sigue una distribución normal, utilizamos la transformación de Fisher ( $z = \text{atanh}(R)$ ) sobre cada una de las matrices FC individuales para convertir  $r_c$  en la variable  $z$ , que sigue una distribución normal, para luego tomar el promedio entre estas matrices transformadas. A continuación, se aplicó sobre la matriz promedio resultante la función inversa para así obtener una FC promedio.

### 3.3.2. Conectividad funcional dinámica (FCD)

Para caracterizar la estructura temporal de las fluctuaciones en estado de reposo, calculamos las matrices de FCD (Hansen et al. 2015; Deco et al. 2008). Cada señal BOLD de longitud total de  $T$  minutos se dividió en  $M$  ventanas deslizantes de 60 segundos, con un solapamiento de 40 segundos entre ventanas sucesivas. Para cada ventana deslizante centrada en el tiempo  $t$ , calculamos una matriz de FC,  $FC(t)$ . La FCD es una matriz simétrica de  $M \times M$  cuya entrada  $(t_i, t_j)$  está definida por el coeficiente de correlación de Pearson entre las partes triangulares superiores de las dos matrices  $FC(t_i)$  y  $FC(t_j)$  (ver Figuras 3.1C y 3.1D). Para capturar las fluctuaciones en las correlaciones a lo largo de todo el espectro de señales, las series temporales no se filtraron al evaluar este observable.

La forma comúnmente empleada para comparar las matrices de FCD consiste en extraer los elementos de la matriz triangular superior de las FCD (considerando todos los participantes) y comparar la distribución empírica resultante con aquella obtenida al aplicar el procedimiento en todas las simulaciones. Para llevar a cabo esta comparación, se utilizó el estadístico de Kolmogorov-Smirnov (KS), que cuantifica la diferencia máxima entre las funciones de distribución acumulativa de dos muestras.

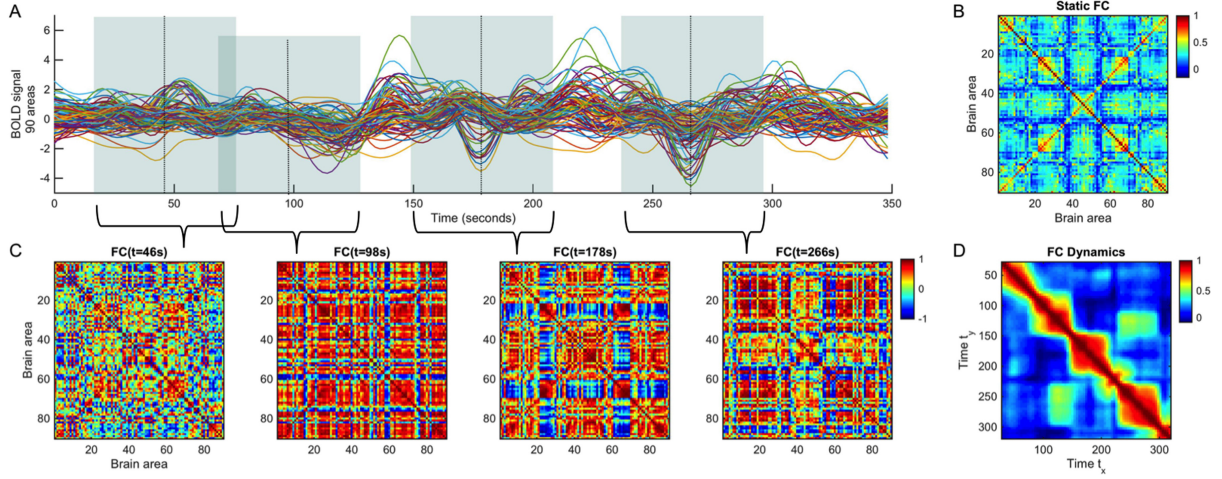


Figura 3.1: **Cálculo de la Conectividad Funcional (FC) y la Conectividad Funcional Dinámica (FCD).** (A) Señal BOLD de 90 regiones cerebrales. (B) La FC estática se calcula como la matriz de correlación ( $90 \times 90$ ) entre las series temporales BOLD durante el tiempo total de la toma de datos. (C) Ejemplo de matrices de correlación  $FC(t)$  obtenidas para ventanas deslizantes de 60 segundos centradas en diferentes puntos temporales  $t$ . Notar que puede existir un solapamiento entre las sucesivas matrices  $FC(t)$  (D) La matriz de FCD se obtiene correlacionando la  $FC(t_i)$  centrada en el tiempo  $t_i$  con la  $FC(t_j)$  centradas en el tiempo  $t_j$  para todo par de valores de  $t_i$  y  $t_j$ . La figura es una reproducción del trabajo de (Cabral et al. 2017).

### 3.3.3. Sincronización, metaestabilidad y parámetro de orden

Para cuantificar el grado global de sincronía entre los nodos a lo largo del tiempo utilizamos el parámetro de orden de Kuramoto,  $R(t)$ , dada por la siguiente ecuación:

$$R(t) = \frac{1}{n} \left| \sum_j e^{i\phi_j} \right| \quad (3.2)$$

donde  $n$  es el número total de nodos de la red y  $\phi_j(t)$  es la fase instantánea de la señal en el nodo  $j$  (Jobst et al. 2017).

Este parámetro de orden mide la magnitud de la media de las fases del sistema en cada instante de tiempo, y toma valores entre 0 y 1. Aquí, 0 representa una ausencia total de sincronización de fase, mientras que 1 indica una sincronización completa.

Para poder calcular la fase instantánea de cada una de las series temporales de las ROIs, se aplicó la transformada de Hilbert a dichas series, previamente filtradas en algún rango de frecuencias elegido, lo que resultó en la señal analítica asociada,  $a(t)$ . La señal analítica  $a(t)$  de una señal  $x(t)$  se define como  $a(t) = x(t) + iH[x(t)]$ , donde  $i$  es la unidad imaginaria y  $H[x(t)]$  denota la transformada de Hilbert de  $x(t)$ .

Si calculamos el promedio temporal y la desviación estándar del parámetro de orden de Kuramoto obtenemos dos nuevos observables: la *sincronía* y *metaestabilidad*, respectivamente. La sincronía representa el grado global de sincronización promediado temporalmente entre todos los nodos en el sistema, mientras que la metaestabilidad proporciona información sobre la variabilidad temporal en el nivel de sincronización.

## Capítulo 4

# Ecuaciones canónicas de la dinámica cerebral basada en datos

En este capítulo, empleamos un algoritmo de optimización basado en datos para identificar y clasificar los tipos de dinámicas locales que permiten reproducir distintos observables derivados de registros de resonancia magnética funcional. Al analizar el espacio de fases de las ecuaciones resultantes, encontramos un predominio de atractores espirales estables, los cuales optimizaron la similitud con los datos empíricos en términos de sincronización, metastabilidad y conectividad funcional dinámica (FCD). En el caso de los ciclos límite estables, las desviaciones de las oscilaciones armónicas mejoraron el ajuste en relación con la FCD. Los análisis de los autovalores del jacobiano del sistema linealizado indicaron que la proximidad a una bifurcación mejoró la precisión de la simulación para el estado de vigilia, mientras que el sueño profundo se asoció con una mayor estabilidad. Nuestros resultados proporcionan predicciones comprobables que delimitan el rango de modelos biofísicos adecuados y respaldan las dinámicas impulsadas por ruido cercanas a una bifurcación como un mecanismo canónico subyacente a las complejas fluctuaciones que caracterizan la actividad cerebral endógena.

### 4.1. Introducción

La dinámica cerebral se describe frecuentemente como compleja, mostrando propiedades que se encuentran a mitad de camino entre el orden y el desorden ([Tononi et al. 1998](#); [Chialvo 2010](#); [Bassett et al. 2011](#)). Estas dinámicas complejas surgen a partir de dos factores principales: las propiedades de la actividad poblacional local dentro de cada región cerebral y las influencias mutuas que estas poblaciones ejercen entre sí ([Bullmore et al. 2009](#); [Sporns 2013](#)). En los últimos años, se han introducido múltiples tipos de modelos para desentrañar las diferentes contribu-

ciones a la dinámica cerebral global y su relación con la cognición y el comportamiento (Deco et al. 2008; Cofré et al. 2020). Al combinar datos empíricos con dinámicas locales simuladas, los modelos de actividad cerebral global se han aplicado para describir múltiples estados fisiológicos y patológicos, permitiendo explorar el panorama de los posibles mecanismos subyacentes a diferentes fenómenos neurobiológicos, y ofreciendo la posibilidad de evaluar perturbaciones externas in silico (Deco et al. 2014; Jirsa et al. 2017; Murray et al. 2018; Perl et al. 2021). Más importante aún es que los modelos globales del cerebro son capaces de proporcionar hipótesis concretas y falseables para casos empíricos individualizados con potencial uso dentro de la medicina personalizada (Falcon et al. 2016).

Desde un punto de vista físico nos podemos preguntar: ¿Qué propiedades debe poseer un modelo computacional para representar con precisión las dinámicas de actividad cerebral a gran escala? Está claro que, si el objetivo es realizar un análisis en una escala neurobiológica, el modelo debe incluir un grado suficiente de detalle biofísico que permita vincular los resultados con las variables neurobiológicas de interés, como los retrasos en la conducción axonal, la estimulación de receptores de neurotransmisores o los cambios en la modulación sináptica (Deco et al. 2009; Deco et al. 2018; Kringelbach et al. 2020). Sin embargo, a escala macroscópica, el realismo biofísico del modelo no garantiza que la actividad cerebral simulada reproduzca las propiedades estadísticas observadas en los datos empíricos. Para lograr este objetivo, es crucial que los modelos exhiban ciertos comportamientos estereotipados capaces de generar dinámicas de suficiente complejidad. En otras palabras, las ecuaciones del modelo deben mostrar ciertos comportamientos dinámicos que puedan entenderse mejor en términos de la topología del espacio de fases, es decir, del espacio de posibles soluciones, que en términos de los detalles biofísicos del modelo. Un ejemplo es la metaestabilidad impulsada por ruido, donde las fluctuaciones estocásticas desplazan el estado del sistema a través de una bifurcación, alternando entre dos o más soluciones cualitativamente diferentes, por ejemplo, oscilaciones estables vs. atenuadas (Deco et al. 2011). Por lo tanto, la capacidad central de un modelo para capturar dinámicas cerebrales globales podría caracterizarse por su repertorio de bifurcaciones y su clasificación. Por ejemplo, los modelos impulsados por ruido, como el oscilador de Stuart-Landau, han sido explorados ampliamente en publicaciones recientes (Deco et al. 2017; Jobst et al. 2017; Ipiña et al. 2020; Perl et al. 2020; Perl et al. 2021). Aunque los modelos más realistas ofrecen ventajas en términos de interpretabilidad, no pueden escapar al hecho de que la mayoría de las veces, si no siempre, los parámetros del modelo deben ubicarse junto a una bifurcación para reproducir adecuadamente observables empíricos (Schirner et al. 2022).

El proceso de construcción y validación de un modelo de actividad cerebral global general-

mente comienza con la propuesta basada en hipótesis de las ecuaciones que rigen la dinámica local, seguida por la exploración del espacio de parámetros para maximizar la bondad del ajuste a los datos empíricos (Cofré et al. 2020). Sin embargo, centrarse en un conjunto particular de ecuaciones puede ser demasiado restrictivo, ya que la idoneidad de un modelo debería juzgarse a un nivel diferente, es decir, por su capacidad para reproducir ciertas dinámicas estereotipadas presentes en los datos empíricos (Schirner et al. 2022). Aquí, abordamos este problema siguiendo el procedimiento inverso: primero propusimos ecuaciones muy generales, y luego ajustamos estas ecuaciones a observables derivados de datos de resonancia magnética funcional (fMRI), caracterizando las ecuaciones resultantes en términos de sus atractores y su proximidad a bifurcaciones. Este procedimiento es impulsado por datos e independiente de detalles específicos del modelo, y su resultado puede interpretarse como la dinámica canónica que es deseable incluir en modelos de actividad cerebral global de registros de fMRI.

## 4.2. Métodos

### 4.2.1. Ansatz de la dinámica local

Consideramos un enfoque general para la dinámica local impulsada por ruido del nodo  $n$ -ésimo, dada por ecuaciones polinomiales de grado 5 en las variables  $x$  e  $y$ ,

$$\frac{dx_n}{dt} = \sum_{i+j \leq 5} \alpha_{ij} x_n^i y_n^j + G \sum_s C_{ns} (x_n - x_s) + \kappa \eta_n(t) \quad (4.1)$$

$$\frac{dy_n}{dt} = \sum_{i+j \leq 5} \beta_{ij} x_n^i y_n^j + G \sum_s C_{ns} (y_n - y_s) + \kappa \eta_n(t) \quad (4.2)$$

Aquí  $\eta_n(t)$  corresponde al ruido aditivo gaussiano en el nodo  $n$ -ésimo escalado por el parámetro  $\kappa$ ,  $C_{ns}$  es la matriz de acoplamiento anatómico escalada por el parámetro  $G$ , y  $\alpha_{ij}$ ,  $\beta_{ij}$  son los coeficientes de los términos polinomiales, que determinan la naturaleza de la dinámica local. La elección de los términos polinomiales sigue del objetivo de determinar la dinámica local canónica óptima, dado que se sabe que los sistemas cercanos a una bifurcación son topológicamente equivalentes a una forma normal, que puede escribirse como un polinomio (Murdock 2006). Para cada combinación de parámetros, calculamos observables (ver abajo) promediando un total de 30 simulaciones independientes. La cantidad de volúmenes de datos de las series temporales simuladas se redujeron siguiendo la frecuencia de muestreo de los datos de fMRI (1 volumen cada 2 segundos).

#### 4.2.2. Observables objetivo y métricas de bondad de ajuste

Obtuvimos la matriz de conectividad funcional (FC) calculando el coeficiente de correlación de Pearson entre las señales de fMRI (empíricas o simuladas) en todos los pares de regiones de la parcelación, como se explicó en la sección 3.3.1. Para medir la similitud entre las matrices de FC simuladas y la FC empírica (promediadas sobre los 15 sujetos) utilizamos el índice de similitud estructural (SSIM). Esta métrica se define como  $(\frac{2\mu_x\mu_y+0,01}{\mu_x^2+\mu_y^2+0,01})(\frac{2\sigma_x\sigma_y+0,03}{\sigma_x^2+\sigma_y^2+0,03})(\frac{\sigma_{xy}+0,015}{\sigma_x\sigma_y+0,015})$ , donde  $x$  e  $y$  representan las FC simuladas y promedio empíricas, y  $\mu_x$ ,  $\mu_y$ ,  $\sigma_x$ ,  $\sigma_y$  y  $\sigma_{xy}$  corresponden a las medias locales, desviaciones estándar y covarianzas de las matrices FC  $x$  e  $y$ , respectivamente (Wang et al. 2004). La SSIM factoriza simultáneamente las distancias de correlación y de Euclidiana entre matrices, y puede entenderse intuitivamente como un intermedio entre ambos (Dosselmann et al. 2011).

Para caracterizar la estructura temporal de las fluctuaciones en estado de reposo, calculamos la matriz de dinámica de conectividad funcional (FCD) (Deco et al. 2017) (ver sección 3.3.2). Utilizando 148 ventanas deslizantes de 60 s con un solapamiento de 40 s, calculamos la evolución temporal de la FC y luego obtuvimos la entrada  $t_i, t_j$  de la matriz FCD simétrica de  $148 \times 148$  calculando el coeficiente de correlación de Pearson entre la parte triangular superior de las matrices de FC en los tiempos  $t_i$  y  $t_j$ . La comparación entre las correlaciones temporales existentes entre la FCD empíricas y simuladas se calculó utilizando la distancia de Kolmogorov-Smirnov (diferencia máxima entre las funciones de distribución acumulada de las 2 muestras) entre las distribuciones de las matrices correspondientes.

Para calcular la sincronización y la metaestabilidad (Acebrón et al. 2005), primero extrajimos las fases de las señales de fMRI con previa aplicación de un filtro pasa banda en cada una de las 90 regiones y de cada sujeto; luego obtuvimos la señal analítica de la señal  $a(t) = x(t) + iH[x(t)]$ , donde  $i$  es la unidad imaginaria,  $x(t)$  es la señal original y  $H[x(t)]$  es su transformada de Hilbert. La fase instantánea se obtuvo como  $\phi(t) = \arg(a(t))$ . Calculamos entonces el parámetro de orden de Kuramoto,  $R(t)$ , como se detalló anteriormente en la ecuación 3.2. El promedio temporal y la desviación estándar de  $R(t)$  representan la sincronización y la metaestabilidad instantáneas, respectivamente.

Dado que tanto la SSIM como la distancia KS miden la similitud con un observable empírico, normalizamos la sincronización y la metaestabilidad para que las métricas resultantes tengan un rango comparable de valores que puedan interpretarse de manera similar. Para ello, restamos los valores simulados de los empíricos y dividimos por el valor obtenido para los datos empíricos.

### 4.2.3. Optimización de parámetros y algoritmo genético

Utilizamos un método de optimización estocástica, llamado algoritmo genético (ver 4.2.3), para determinar los 42 parámetros óptimos ( $\alpha_{ij}$  y  $\beta_{ij}$ ,  $i + j \leq 5$ ) de la dinámica local para maximizar la SSIM entre las matrices de FC empíricas y simuladas. El parámetro de escala de acoplamiento global se fijó en  $G = 0.5$ , como se determinó previamente en (Ipiña et al. 2020). Después de la optimización, calculamos múltiples observables para comparar las series temporales empíricas y simuladas.

#### Algoritmo genético

Para poder encontrar los parámetros que mejor ajustaban los datos se utilizó un *algoritmo genético*. El algoritmo genético comenzó con una generación de 10 conjuntos de parámetros ('individuos') elegidos aleatoriamente en el rango  $[-0.15, 0.15]$  para cada uno de los 42 parámetros. Se asignó una puntuación proporcional a la función objetivo a cada individuo. Posteriormente, se eligió un grupo de individuos ('padres') en función de su puntuación. Las operaciones de cruce entre 'padres' generan nuevas posibles soluciones, a las que llamamos 'descendientes'. Se aplicaron mutaciones y selección de élite para crear la siguiente generación de soluciones. Estas operaciones se pueden describir brevemente de la siguiente manera: (i) la selección de élite ocurre cuando un individuo de una generación muestra una función objetivo extraordinariamente baja (es decir, alta bondad de ajuste) en comparación con los otros individuos, por lo que esta solución se replica sin cambios en la siguiente generación; (ii) el operador de cruce consiste en combinar 2 padres seleccionados para obtener un nuevo individuo que lleva información de cada padre a la siguiente generación; (iii) el operador de mutación puede cambiar un individuo del conjunto de descendientes para inducir una alteración aleatoria en cualquiera de sus parámetros. Siguiendo trabajos anteriores (Ipiña et al. 2020), el 20 % de cada nueva generación se creó mediante selección de élite y el 80 % mediante cruce de los padres, con un 5 % de probabilidad de posibles mutaciones en el grupo de 'descendientes'. Se generó así una nueva población siendo una mezcla exacta de 'padres' de élite y 'descendientes' mutados. Cada generación se utilizó de manera iterativa como semilla para la siguiente generación hasta que se crearon 125 generaciones, lo que en este caso garantizaba la convergencia de todas las soluciones. Después de aplicar el algoritmo de optimización, los valores de parámetros correspondientes al mejor ajuste se utilizaron para explorar el espacio de fases (ver sección 4.2.4).

#### 4.2.4. Análisis de puntos fijos y clasificación

El procedimiento de optimización de parámetros se repitió 1000 veces, y para cada conjunto de parámetros óptimos investigamos el comportamiento asintótico de las ecuaciones resultantes para la dinámica local. Primero determinamos los puntos fijos, es decir, los puntos de invariancia de la dinámica, al introducir una grilla en el rango  $x, y \in [-100, 100] \times [-100, 100]$  y buscar las raíces de las ecuaciones para  $\frac{dx}{dt}$  y  $\frac{dy}{dt}$  ( $\frac{dx}{dt} = 0$  y  $\frac{dy}{dt} = 0$ ). Una vez encontrados los puntos fijos, los clasificamos según los criterios explicados en la sección 2.1.2.

Luego de calcular todos los puntos fijos y su estabilidad, volvimos a simular la dinámica con condiciones iniciales cercanas a cada punto fijo y calculamos los observables de fMRI objetivo y su bondad de ajuste asociada (ver subsección 4.2.2). Este procedimiento se repitió 30 veces para cada punto fijo y se calculó un promedio de todas las iteraciones para las métricas resultantes de bondad de ajuste.

#### 4.2.5. Tamaño del efecto y bootstrapping

Obtuvimos estimaciones del tamaño del efecto entre dos grupos de valores calculando la diferencia entre las medianas de ambos grupos, ya que los valores no necesariamente siguen una distribución normal. Utilizamos el remuestreo para obtener una distribución de estimaciones del tamaño del efecto, lo que nos permitió determinar los intervalos de confianza (IC) del tamaño de efecto con un 95 % de nivel de confianza. Todos los procedimientos de remuestreo se realizaron extrayendo muestras (con reemplazo) de la distribución de valores bajo evaluación. El tamaño del subconjunto muestreado fue igual al de la distribución original. Este procedimiento se repitió 20000 veces, generando una distribución de remuestreo del estadístico deseado, que luego se utilizó para estimar los intervalos de confianza.

### 4.3. Resultados

Se presenta un diagrama general del procedimiento seguido en la figura 4.1, con los detalles proporcionados en la sección de 4.2. En resumen, propusimos dinámicas locales dadas por 2 ecuaciones, correspondientes a las variables  $x(t)$  e  $y(t)$ , las cuales se combinaron para formar todos los posibles términos polinomiales con grado menor o igual a un valor  $C$ . Solo la variable  $x(t)$  representa la señal de actividad cerebral simulada; la otra se considera una variable oculta necesaria para dotar al sistema de dinámicas no triviales. Estas ecuaciones fueron acopladas por el conectoma empírico escalado por el parámetro  $G$  y se les incluyó ruido aditivo ajustado por el factor de escala  $\kappa$ . Las ecuaciones polinomiales fueron elegidas en función de su generalidad,

ya que se sabe que otras funciones pueden ser reemplazadas por su aproximación polinomial de bajo orden al investigar la forma normal de diferentes bifurcaciones (Murdock 2006).

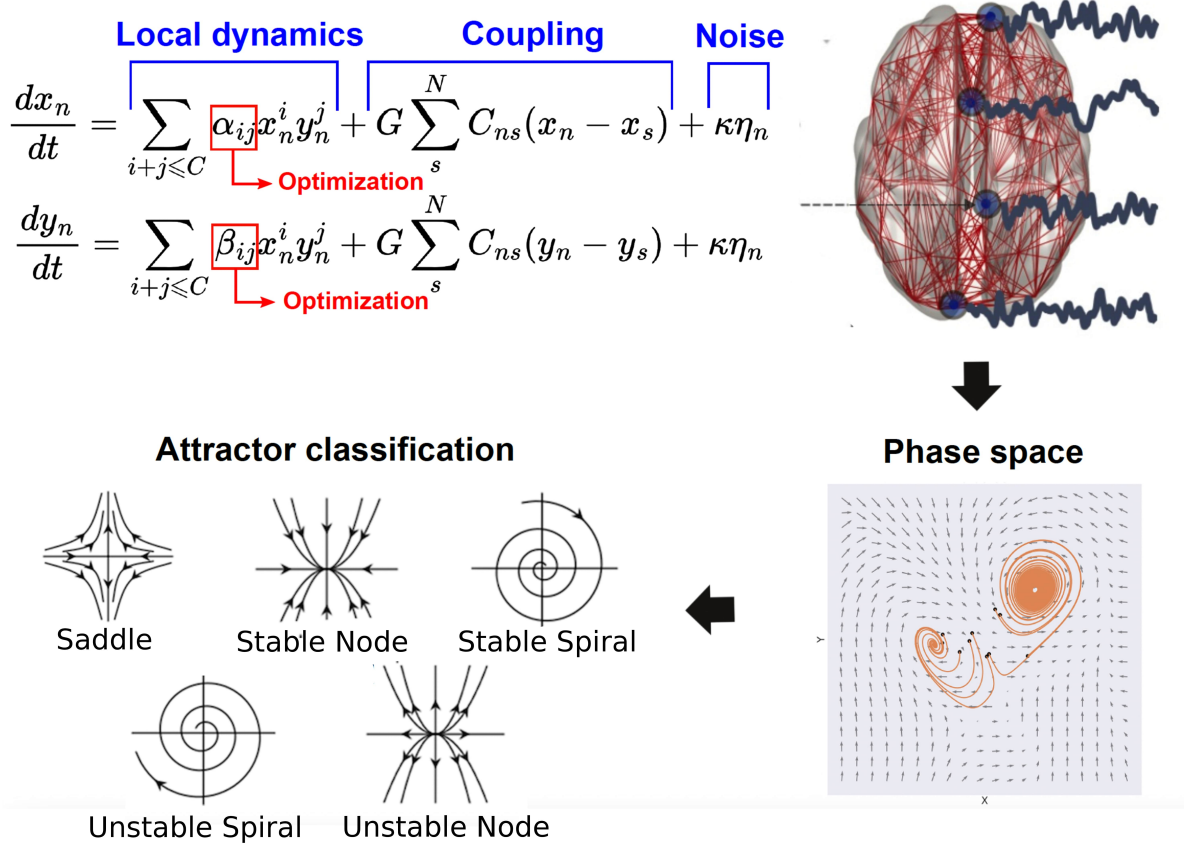


Figura 4.1: **Procedimiento seguido para el descubrimiento basado en datos de la dinámica canónica de todo el cerebro.** Cada iteración del modelo consistió en dinámicas locales dadas por las 2 variables  $x, y$  combinadas en términos polinomiales hasta el grado  $C = 5$  con coeficientes  $\alpha_{ij}$ . El acoplamiento entre nodos fue fijado por el conectoma ajustado por el factor de escala  $G$ . Se agregó ruido gaussiano a cada variable multiplicado por un parámetro  $\kappa$ . Luego de fijar  $G$ , los parámetros  $\alpha_{ij}$  se optimizaron para reproducir la conectividad funcional (FC). Las dinámicas locales óptimas pueden caracterizarse en términos del espacio de fase 2D de las variables  $x, y$ , donde se pueden identificar diferentes atractores y usarlos para caracterizar las dinámicas resultantes.

Se realizaron 1000 iteraciones del modelo con  $C = 5$ , lo que resultó en un total de 42 parámetros libres, los cuales fueron determinados mediante un algoritmo de optimización estocástica (algoritmo genético, ver 4.2.3). El objetivo fue maximizar una métrica de similitud calculada tanto para los datos simulados como para los empíricos, específicamente el índice de similitud estructural (SSIM) de las matrices de conectividad funcional correspondientes (Zhou et al.

2016). Luego de la optimización, las dinámicas locales resultantes se visualizaron en el espacio de fases, y se utilizaron métodos numéricos para el análisis de la matriz Jacobiana, e inferir, así, la presencia de diferentes atractores y la potencial proximidad a bifurcaciones (consulte la sección de 2.1.2 para obtener una visión general de los criterios de clasificación).

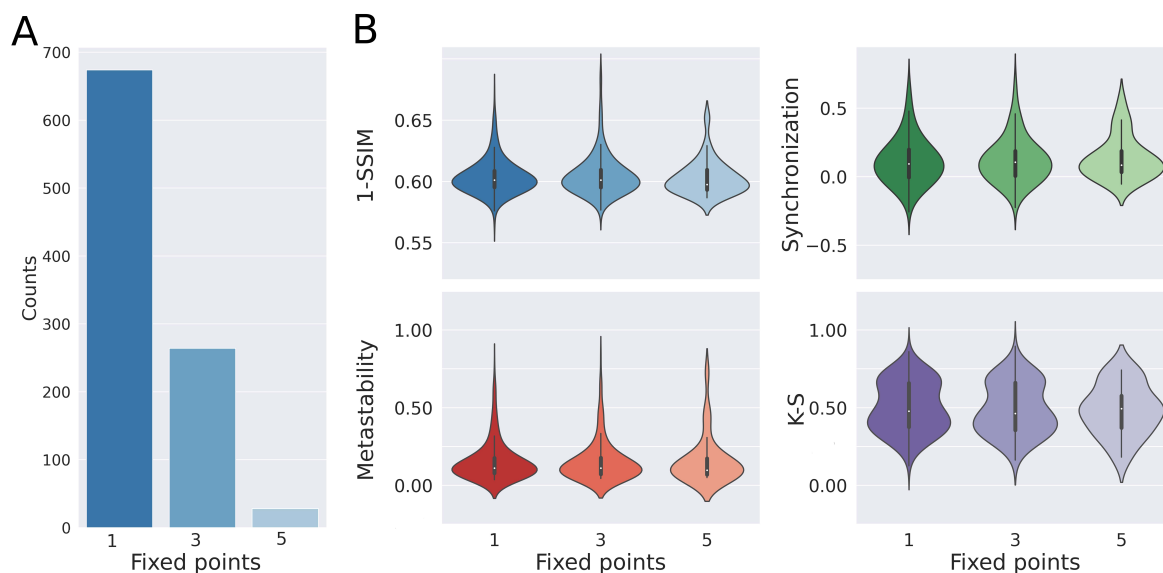
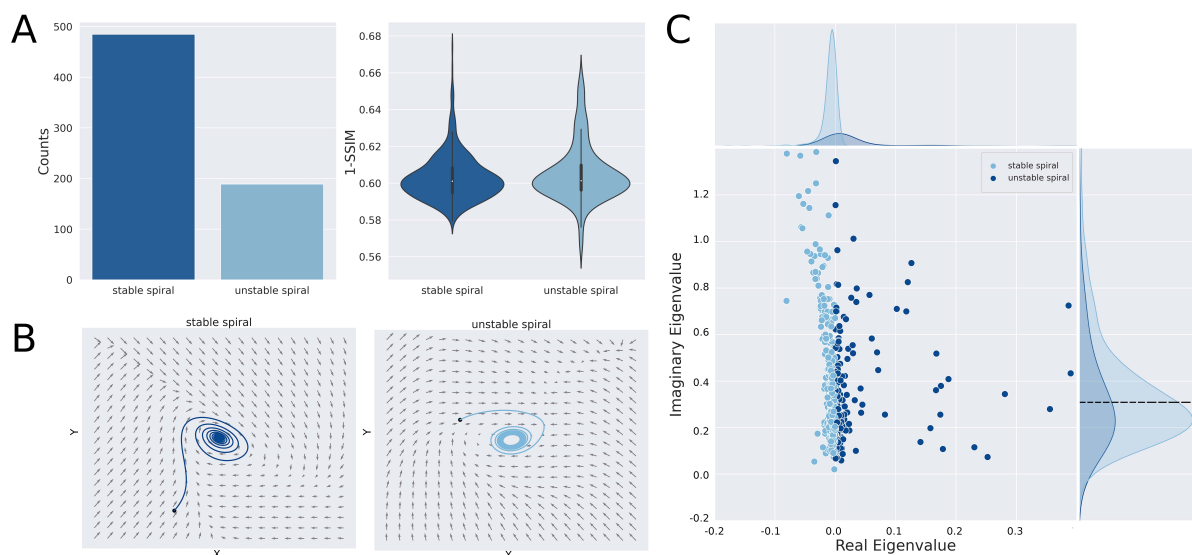


Figura 4.2: Las dinámicas locales tienden a exhibir un único punto fijo. La similitud entre las dinámicas simuladas y empíricas es independiente del número de puntos fijos de las soluciones. (A) Número de iteraciones que resultan en 1, 3 y 5 puntos fijos. (B) Cuatro métricas diferentes calculadas después de separar las soluciones por el número de puntos fijos presentes en el espacio de fase. No existen diferencias al comparar las dinámicas locales con diferentes números de puntos fijos.

Considerando la introducción de ruido en las dinámicas, no esperábamos que el algoritmo de optimización convergiera al mismo conjunto exacto de coeficientes  $\alpha_{ij}$  en todas las iteraciones; en cambio, nos enfocamos en la caracterización estadística de las dinámicas óptimas y sus propiedades. La Figura 4.2A presenta el número de soluciones con 1, 3 y 5 puntos fijos en el espacio de fases, con parámetros optimizados para coincidir con la matriz FC de individuos despiertos. Recordemos que un punto fijo corresponde a un par  $x, y$  donde las derivadas  $\frac{dx}{dt}$  y  $\frac{dy}{dt}$  son ambas nulas, de modo que las dinámicas que comienzan en ese punto permanecen en el mismo a lo largo del tiempo. Encontramos que el resultado más probable consistía en un único punto fijo, seguido de 3 puntos fijos, con un número comparativamente pequeño de ecuaciones óptimas que presentaban 5 puntos fijos. A continuación, nos preguntamos si el número de puntos fijos afectaba a la similitud de los datos simulados con los datos empíricos. Dicha similitud fue evaluada por cuatro observables independientes de los datos de fMRI y sus correspondientes

métricas de bondad de ajuste asociadas: 1-SSIM entre las matrices FC empíricas y simuladas, sincronización, metaestabilidad (Acebrón et al. 2005) y la distancia de Kolmogorov-Smirnov entre las distribuciones empíricas y simuladas de los valores FCD (Deco et al. 2017) (puede consultar la sección de 4.2 para una definición de los observables y las métricas utilizadas). Los resultados mostrados en la Figura 4.2B indican que estas métricas no dependían del número de puntos fijos en las dinámicas locales.

A continuación, clasificamos los puntos fijos individualmente en base al análisis de la matriz Jacobiana, entre las siguientes posibilidades (ver Figura 4.1, 'attractor classification'): nodo estable ( $SN$ ), nodo inestable ( $UN$ ), nodo de silla ( $S$ ), espiral estable ( $SS$ ) y espiral inestable ( $US$ ) -las siglas entre paréntesis son en base a la clasificación de los atractores en inglés-. Para el caso de los puntos fijos aislados encontramos que todos eran espirales, con una predominancia de espirales estables; es decir, oscilaciones amortiguadas (ver Figura 4.3A, izquierda).



**Figura 4.3: Las espirales estables prevalecen para las dinámicas locales con un único punto fijo.** (A) Panel izquierdo: Número de iteraciones que resultan en dinámicas locales con espirales estables e inestables. Panel derecho: 1-SSIM para ambos tipos de dinámicas locales. (B) Ejemplos de espacios de fase con cada tipo de dinámica local. Se debe considerar que la espiral inestable está rodeada por un ciclo límite (atractor que consiste en una trayectoria periódica). (C) Diagrama de dispersión de la parte real e imaginaria de los autovalores correspondientes a los puntos fijos. Cada dato corresponde a una iteración independiente del modelo. El valor nulo del eje real se corresponde con la separación en el tipo de estabilidad de la solución en espiral.

En el caso de las espirales inestables, todas las instancias estaban rodeadas por ciclos límite, llevando asintóticamente a soluciones oscilatorias acotadas. Solo un pequeño porcentaje (2 %) de

las ecuaciones óptimas resultaron en espirales estables rodeadas por ciclos límite, que tienen el potencial de mostrar dinámicas oscilatorias biestables. Aunque las espirales estables aparecían con más frecuencia en las dinámicas locales, la métrica de bondad de ajuste 1-SSIM fue comparable para ambos tipos de espirales (Figura 4.3A, derecha). Ambos tipos de puntos fijos se ejemplifican en los retratos de fase mostrados en la Figura 4.3B. Finalmente, el panel C de la Figura 4.3 contiene un gráfico de dispersión de la parte imaginaria de los autovalores frente a la parte real para cada iteración realizada. Se ilustra la separación entre soluciones estables e inestables dada por la línea vertical de valores propios reales nulos. Como se puede observar en los histogramas en el margen del eje  $y$  de esta figura, las partes imaginarias de los autovalores no están distribuidas uniformemente, sino que presentan una distribución normal con una media cercana a 0.3. Estos valores corresponden a la frecuencia oscilatoria  $\omega$ , que en este caso es similar al valor empírico obtenido de las series temporales de fMRI, aunque esta información no se incluyó en las ecuaciones del modelo y, por lo tanto, surgió de los datos en el proceso de ajuste de la conectividad funcional.

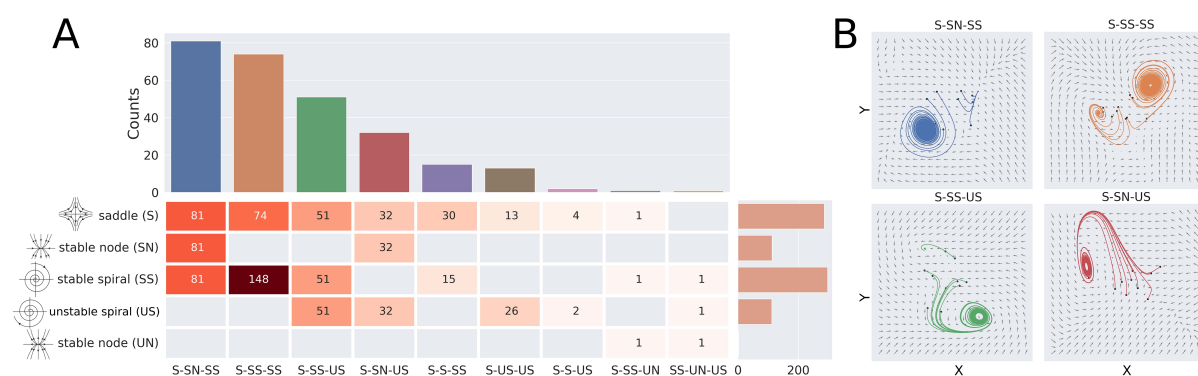


Figura 4.4: **Los puntos silla y las espirales estables son los más predominantes para las dinámicas locales con 3 puntos fijos.** (A) Las entradas de la matriz indican el número total de puntos fijos (filas) que están presentes en una combinación específica (columnas). El gráfico de barras en el panel superior muestra el número de soluciones encontradas para cada combinación de 3 puntos fijos, mientras que las barras de la derecha cuentan el número de puntos fijos individuales, independientemente de sus combinaciones. (B) Ejemplificación del espacio de fase de las cuatro combinaciones más predominantes cuando hay presencia de 3 puntos fijos. Los puntos negros indican los valores aleatorios utilizados para inicializar la simulación.

Las dinámicas locales con 3 puntos fijos fueron el segundo resultado más probable (ver Figura 4.2A). Para mayor claridad, codificamos cada combinación de puntos fijos posibles utilizando las abreviaturas introducidas anteriormente; por ejemplo,  $S - SN - SS$  identificó dinámicas

locales con un punto silla, un nodo estable y una espiral estable. Las estadísticas para el caso de 3 puntos fijos se muestran en la Figura 4.4. Aquí las entradas de la matriz indican la cantidad de veces que cada tipo de punto fijo posible, indicado en las filas, apareció en las dinámicas locales óptimas especificadas en las columnas. Por ejemplo, el valor 51 en la tercera fila y tercera columna indica un total de 51 espirales estables dentro de la combinación  $S - SS - US$ , mientras que la suma de todos los valores de la columna (denotados en las barras verticales) indica la cantidad de veces que se encontró la combinación  $S - SS - US$  a lo largo de las 1000 iteraciones. Observamos que varias soluciones eran posibles, pero existe una dominancia de espirales estables y nodos de silla, siendo la combinación  $S - SN - SS$  la más frecuente, seguida de  $S - SS - SS$  y  $S - SS - US$ . En general, las dinámicas locales donde las espirales estables aparecían como parte del espacio de fase eran mucho más probables de encontrarse que aquellas que contenían otros puntos fijos, en concordancia con los hallazgos obtenidos para los puntos fijos aislados. En la Figura 4.4B se muestran ejemplos de trayectorias para diferentes combinaciones de atractores.

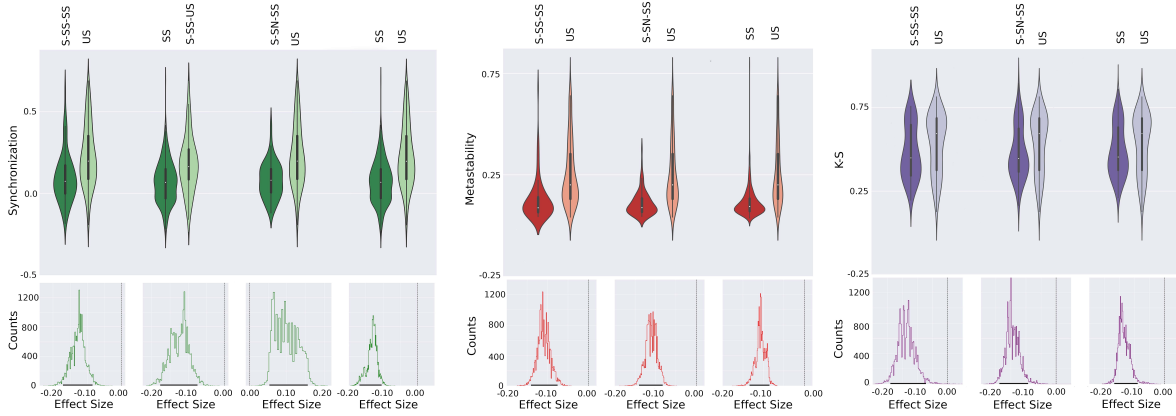


Figura 4.5: Las dinámicas locales con espirales estables resultaron en una mejor reproducción de los datos empíricos en términos de sincronización, metaestabilidad y distancia de Kolmogorov-Smirnov entre las distribuciones de los valores de FCD. Los gráficos de violín presentan la distribución de las métricas de rendimiento para todas las soluciones con las dinámicas locales indicadas por las etiquetas en la parte superior. Los paneles inferiores muestran la distribución de los tamaños de efecto obtenidos mediante bootstrap. La línea vertical en el mismo indica al cero, es decir, el valor en el cual el tamaño de efecto es nulo. Los intervalos de confianza del 95 % están indicados mediante líneas negras gruesas en el eje de abscisas de las distribuciones.

A continuación, exploramos si la reproducción de observables empíricos dependía de las diferentes combinaciones de puntos fijos en las dinámicas locales. La Figura 4.5 presenta todos

los pares de dinámicas locales que difirieron significativamente en la bondad de ajuste según múltiples métricas: sincronización, metaestabilidad y distancia Kolmogorov-Smirnov entre las distribuciones de valores FCD. Para cada par, calculamos una distribución de tamaño de efecto (diferencia entre las medianas de ambos grupos, Figura 4.5, paneles inferiores) siguiendo un procedimiento de bootstrap (ver sección 4.2) y seleccionamos como significativos aquellos pares de dinámicas para los cuales el intervalo de confianza (IC) de la distribución del tamaño del efecto no incluyera al cero con un nivel de confianza del 95 %; es decir, igualdad en las medianas a dicho nivel de confianza. Además, solo incluimos en la figura las comparaciones donde el límite inferior (superior) del IC estaba al menos a una distancia de 0.05 del cero. A partir de estos resultados, queda claro que las dinámicas locales que incluían espirales estables superaron sistemáticamente a las espirales inestables.

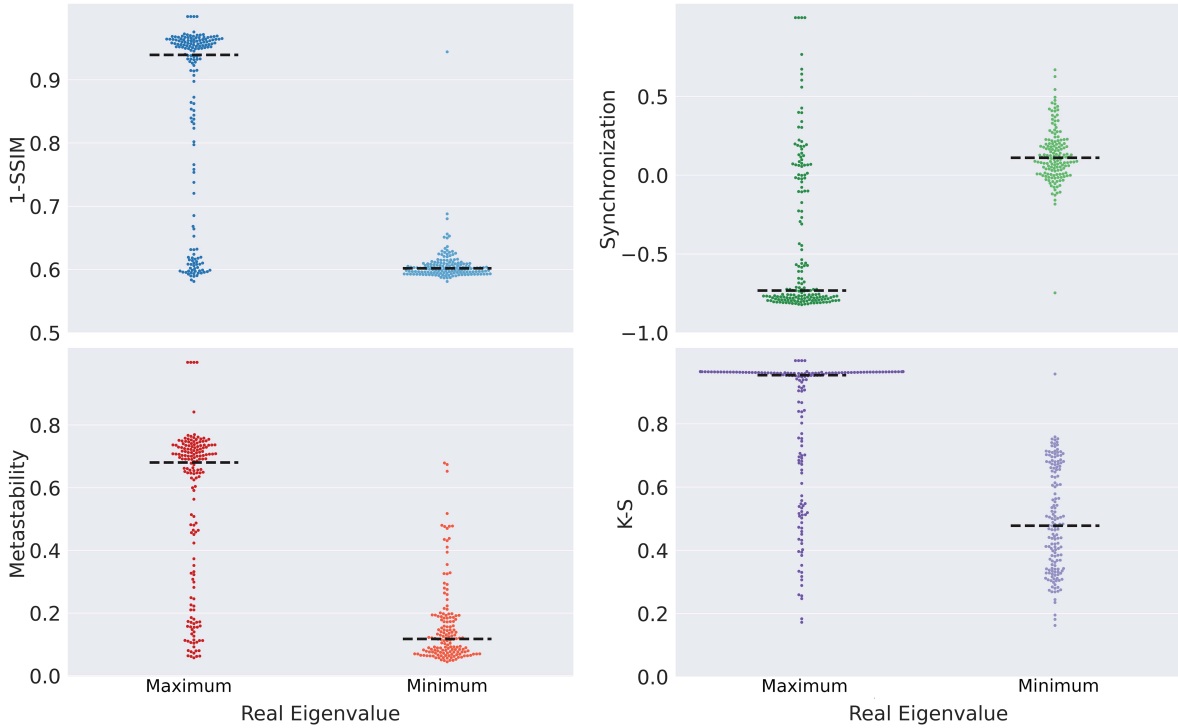


Figura 4.6: **Comparación de las cuatro métricas de ajuste para soluciones con múltiples espirales.** Los puntos fijos en espiral cuya parte real del autovalor se encuentran más cercanos a cero (indicado como *minimum* en el gráfico resultaron en una mejor representación de los observables empíricos independientemente de si el punto fijo era un espiral estable o inestable. Las líneas punteadas negras denotan la mediana de cada distribución.

Es pertinente aclarar que, en el caso con dinámicas locales con más de una espiral estable, excepto por un pequeño porcentaje de las soluciones, las dinámicas fueron atraídas asintóticamente hacia una de las espirales. Tomando la combinación  $S - SS - SS$  como ejemplo,

encontramos que la espiral estable con la mejor bondad de ajuste en términos de la métrica 1-SSIM fue aquella con el valor absoluto más bajo de la parte real del autovalor; es decir, la espiral estable con el valor propio más cercano a cero superó a todos los demás puntos fijos presentes. Este fue un resultado general válido para todas las combinaciones de puntos fijos y todas las métricas de bondad de ajuste (Figura 4.6), lo que indica que las dinámicas locales óptimas estaban cerca de un cambio en la estabilidad, desde espirales inestables hacia espirales estables y viceversa.

En el caso en que encontraran presentes espirales inestables las dinámicas locales siempre fueron atraídas hacia un ciclo límite estable, correspondiente a un comportamiento oscilatorio periódico. Es importante señalar que estas oscilaciones no necesariamente eran armónicas, debido a la presencia de no linealidades en las ecuaciones. Investigamos, entonces, si las desviaciones de las oscilaciones armónicas mejoraban el ajuste de los datos experimentales utilizando las mismas métricas que en los análisis anteriores. Para obtener una medida de la armonicidad extrajimos las series temporales para aquellas soluciones óptimas que incluyeran un ciclo límite estable. A continuación, convertimos estas series temporales al espacio de Fourier y calculamos el contenido espectral relativo a la frecuencia dominante, es decir, todo el espectro se normalizó por la potencia de la frecuencia dominante; luego sumamos la potencia de todo el espectro. Así, una serie temporal altamente armónica concentra la mayor parte de la potencia espectral en la frecuencia dominante, lo que da como resultado una potencia total cercana a uno; por el contrario, valores altos de la suma corresponden a series temporales *anarmónicas* donde la potencia espectral se distribuye en múltiples frecuencias. Consideramos solamente soluciones oscilatorias correspondientes al cuartil superior e inferior de la distribución de armonicidad y calculamos todas las métricas de bondad de ajuste; es decir, tomamos para analizar solamente el 25 % de las soluciones más armónicas y el 25 % más anarmónicas. Los resultados se presentan en la Figura 4.7. Se muestran ejemplos de dinámicas locales oscilatorias armónicas y anarmónicas en la Figura 4.7A. Los gráficos de violín en la Figura 4.7B resumen la distribución de las métricas de rendimiento para todas las soluciones que presentan ciclos límites estables de baja y alta anarmonicidad. Mediante un procedimiento de bootstrap (Figura 4.7C), mostramos que las soluciones armónicas y anarmónicas eran comparables en términos de 1-SSIM; sin embargo, las soluciones armónicas mejoraron la bondad de ajuste con respecto a la sincronización y la metastabilidad, mientras que las soluciones anarmónicas mejoraron la reproducción de la FCD.

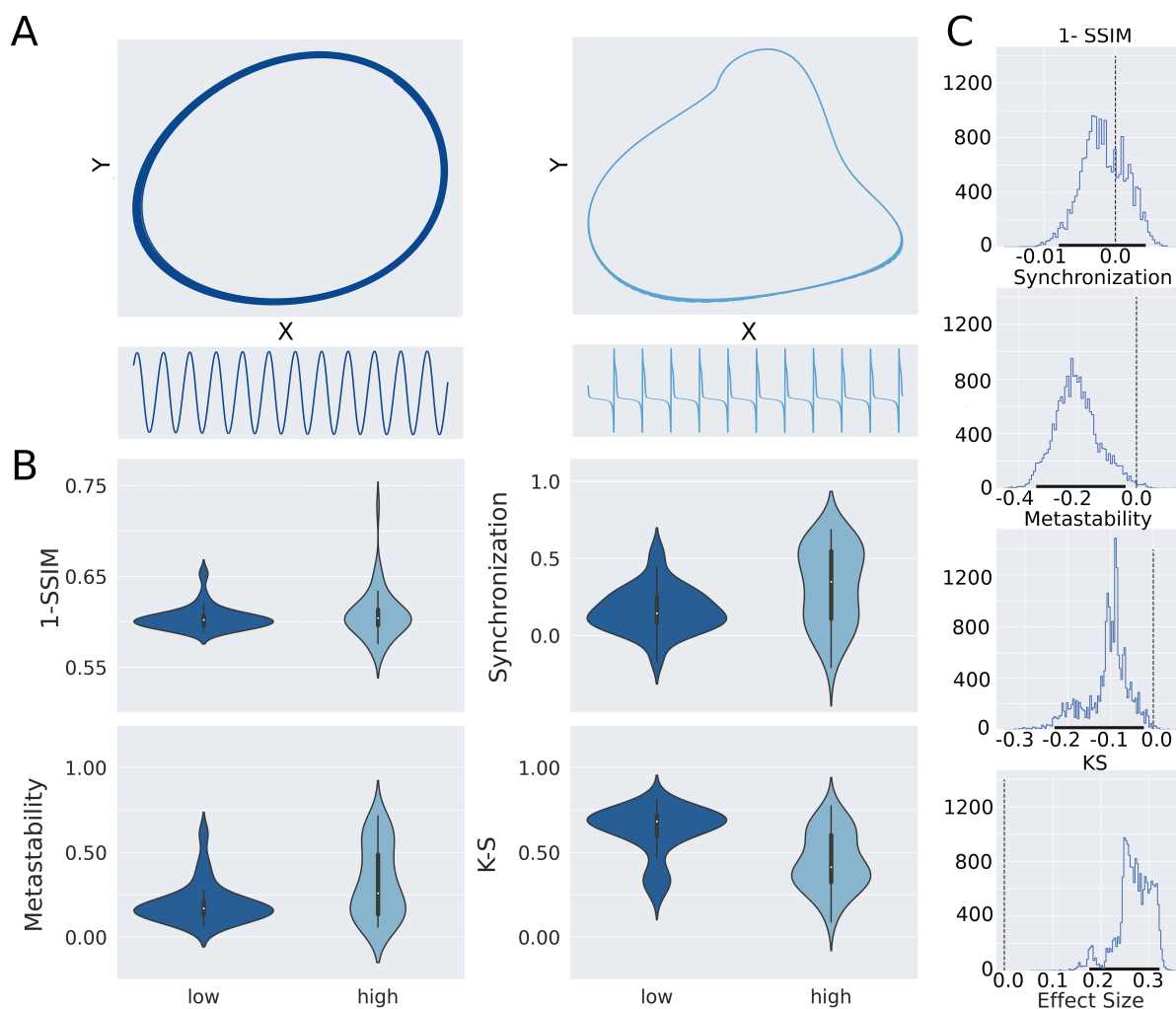


Figura 4.7: **La anarmonicidad de los ciclos límite estables en las dinámicas locales influyó en el ajuste según diferentes métricas.** (A) Ejemplos de ciclos límite estables y series temporales de alta (derecha) y baja (izquierda) anarmonicidad. (B) Gráficos de violín que resumen la distribución de las métricas de rendimiento para todas las soluciones que presentan ciclos límite estables de baja y alta anarmonicidad. (C) Distribución de los tamaños de efecto para la diferencia entre ciclos límites de alta y baja anarmonicidad las métricas de rendimiento obtenidas mediante bootstrap. La línea vertical indica cero, es decir, tamaño de efecto nulo, mientras que los intervalos de confianza del 95 % están indicados mediante líneas negras gruesas en el eje de las abscisas.

Como análisis final, evaluamos si las dinámicas locales óptimas inferidas utilizando nuestro método dependían del estado cerebral global de los participantes. Para este propósito, utilizamos datos de fMRI adquiridos en el mismo escáner y con las mismas condiciones que los datos de vigilia, pero con participantes en sueño profundo (etapa N3).

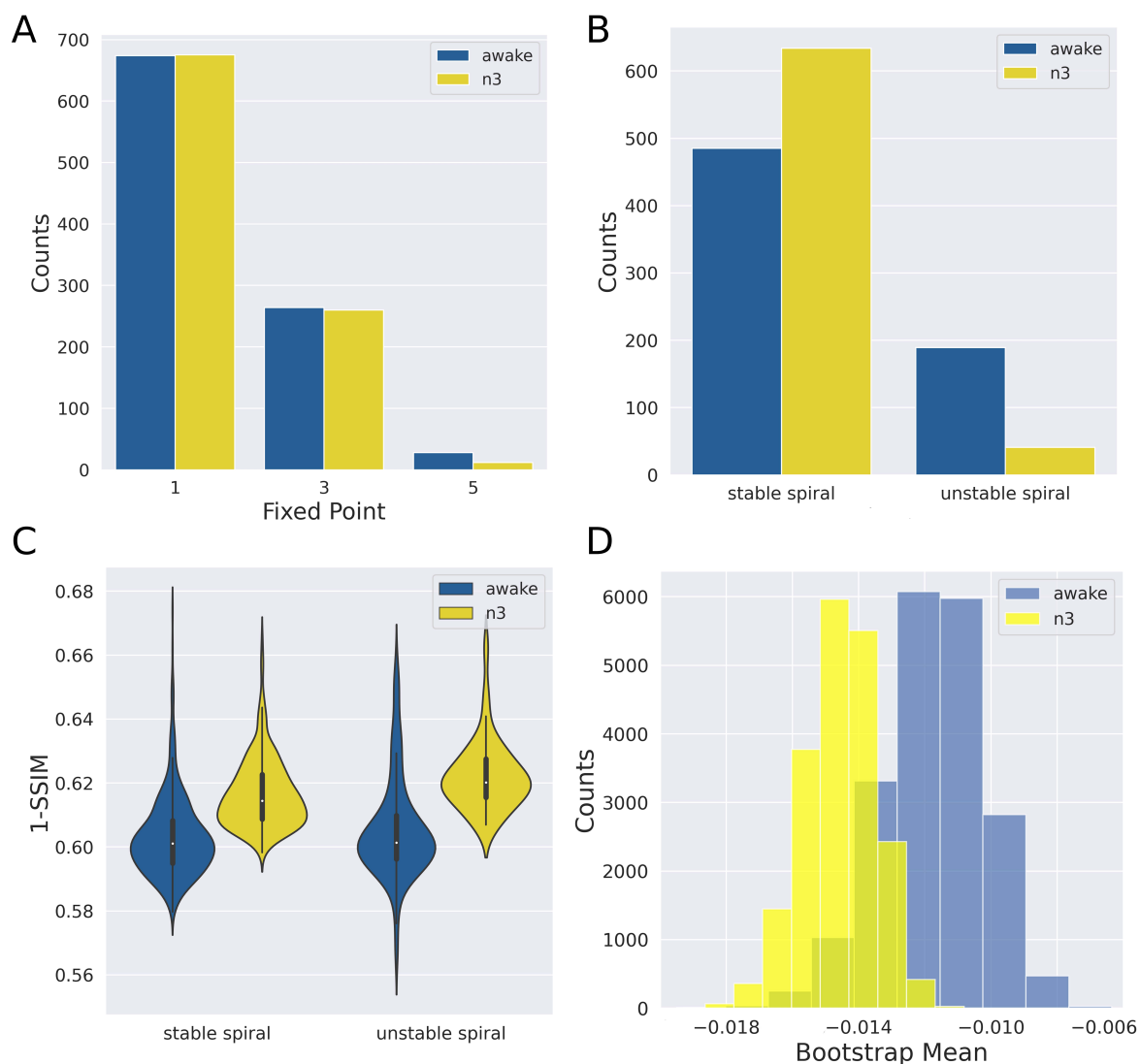


Figura 4.8: **El sueño profundo resultó en una mayor estabilización de la dinámica de la fMRI.** **A)** Número de puntos fijos en las dinámicas locales óptimas, para la vigilia y el sueño profundo *N3*. **B)** Prevalencia relativa de espirales estables vs. espirales inestables para ambos estados cerebrales. **C)** Distancia a los datos empíricos (1-SSIM) para la vigilia y el sueño *N3*. **D)** Histograma de la parte real de los autovalores de los espirales estables calculados mediante un procedimiento de bootstrap para ambos estados cerebrales. El desplazamiento hacia la izquierda de la distribución para *N3* indica una mayor estabilidad de las dinámicas locales en comparación con la vigilia.

En trabajos anteriores se ajustó un modelo fenomenológico simple (osciladores de Stuart-Landau, correspondientes al modo normal de una bifurcación de Hopf) a los datos durante el sueño profundo, mostrando una mayor estabilidad, es decir, una mayor distancia a la bifurcación, en comparación con la vigilia (Jobst et al. 2017). Por lo tanto, nuestra hipótesis fue que las

dinámicas canónicas óptimas inferidas del sueño profundo consistirían en espirales estables con la parte real de los valores propios mayores en valor absoluto que aquellos encontrados para la vigilia. Los resultados de este análisis se muestran en la Figura 4.8. El panel 4.8A muestra que, al igual que para la vigilia, las dinámicas locales presentaron predominantemente un solo punto fijo. Además, el punto fijo más probable consistió en espirales estables, con una preferencia mayor por estas dinámicas en comparación con la vigilia (Figura 4.8B) (prueba de significancia utilizando una test de chi-cuadrado,  $P \leq 0.001$ ). Además, la distancia a los datos empíricos de la métrica 1-SSIM fue mayor para el sueño  $N3$  en comparación con la vigilia, lo que indica una mayor dificultad para captar adecuadamente la matriz de conectividad funcional. Este resultado es consistente con publicaciones anteriores que aplicaron modelos computacionales globales del cerebro al mismo conjunto de datos (Perl et al. 2021). Finalmente, para calcular un intervalo de confianza del valor medio de la parte real de los autovalores se siguió un procedimiento de bootstrap. Se compararon los valores medios de los valores propios reales de espirales estables obtenidos para ambas condiciones siguiendo dicho procedimiento (Figura 4.8D). Encontramos que la parte real de los valores propios estaban dentro del intervalo de confianza del 95 % en el rango  $[-0.017, -0.013]$  y en  $[-0.0149, -0.0089]$  para el sueño  $N3$  y la vigilia respectivamente, indicando un cambio significativo hacia valores más negativos para la vigilia, en concordancia con investigaciones previas (Jobst et al. 2017).

## 4.4. Discusión

En este trabajo abordamos un problema central en la neurociencia computacional: ¿Qué tipo de dinámicas son suficientes para representar las fluctuaciones emergentes de la actividad macroscópica del cerebro? Una línea de investigación de larga data ha abordado este problema desde una perspectiva 'bottom-up', ensamblando descripciones biofísicas detalladas de neuronas individuales y luego caracterizando el repertorio dinámico de las ecuaciones de masa neural resultantes (Deco et al. 2008). Aunque este enfoque ha demostrado ser fructífero, depende de los detalles específicos de la construcción e implementación de cada modelo, lo que deja abierta la posibilidad de que diferentes dinámicas puedan mejorar la caracterización de los observables empíricos. Por ello, adoptamos un enfoque novedoso de tipo 'top-down', complementario al anterior, que explora exhaustivamente un amplio espacio de posibles dinámicas locales. Posteriormente, nos centramos en caracterizar los comportamientos dinámicos más recurrentes, los cuales identificamos como canónicos. Esto implica que los modelos computacionales de actividad a gran escala deberían ser capaces de reproducir estos comportamientos para capturar adecuadamente los observables empíricos, independientemente de su nivel de realismo biofísico.

Por lo tanto, nuestro enfoque es útil para delinear las dinámicas que deben incluirse en los modelos globales del cerebro, y así limitar el proceso de desarrollo de modelos fundamentados en neurobiología.

Un corolario de nuestros resultados es que el realismo neurobiológico solo puede mejorar el ajuste a observables empíricos provenientes de las neuroimágenes en la medida en que ciertos tipos de dinámicas locales estén incluidos en el modelo. Además, nuestro análisis reveló que ni el número de puntos fijos ni la combinación precisa de puntos fijos que aparecen en el espacio de fase son factores importantes para determinar el rendimiento de un modelo global del cerebro. En cambio, las dinámicas locales deberían desplegarse en la proximidad de un tipo específico de atractor y también cerca de un cambio cualitativo en el espacio cerca de ese atractor o, como se le suele llamar, bifurcación. Aunque la inclusión de ruido aditivo introdujo variabilidad en las dinámicas locales encontradas por el algoritmo de optimización, descubrimos que las espirales estables estaban sobrerrepresentadas en las soluciones óptimas. Además, como se muestra en la Figura 4.3, la parte imaginaria de los autovalores de las espirales estables podría tomar un amplio rango de valores positivos, mientras que su parte real eran predominantemente valores negativos y cercanos a cero. Este resultado no solo indica que las dinámicas locales consisten preferentemente en oscilaciones amortiguadas (espirales estables), sino también que el sistema está ubicado cerca de una bifurcación (cambio en el signo del valor propio real). Esta observación está respaldada por los hallazgos mostrados en la Figura 4.6: cuando hay múltiples espirales en las soluciones, los mejores valores de múltiples métricas de ajuste se obtienen para aquellos con parte real de los autovalores más cercanos a cero. Cuando las dinámicas impulsadas por el ruido están cerca de una bifurcación de Hopf, un fenómeno conocido como multistabilidad inducida por ruido, pueden resultar en el desplazamiento intermitente entre regímenes dinámicos (es decir, a través de la bifurcación; (Ghosh et al. 2008; Deco et al. 2011)). Por lo tanto, incluso si las dinámicas se despliegan en la proximidad de un atractor de espiral estable, la amplitud de las oscilaciones podría no disminuir constantemente. En cambio, la presencia de ruido aditivo es capaz de cambiar la naturaleza de las soluciones, dando lugar a complejas modulaciones en la amplitud de las oscilaciones (Juel et al. 1997).

Algunos comportamientos están descartados de antemano por consideraciones de plausibilidad biológica; por ejemplo, las dinámicas deberían desplegarse dentro de una región acotada del espacio de fase. Sin embargo, dentro de estas restricciones, muchos escenarios posibles también fueron descartados por nuestro análisis. Aunque las dinámicas lineales impulsadas por el ruido (procesos multivariados de Ornstein-Uhlenbeck) están incluidas dentro del espacio de modelos posibles que exploramos (Saggio et al. 2016), nuestros resultados señalan hacia la relevancia de

las no linealidades en las dinámicas locales de los modelos globales del cerebro. Las dinámicas biestables (u otras soluciones dadas por nodos silla conectados) también fueron descartadas por nuestro análisis (Freyer et al. 2011; Freyer et al. 2012; Buendía et al. 2020). Sin embargo, es pertinente mencionar que estos trabajos anteriores abordaron dinámicas medidas utilizando una modalidad diferente (EEG), cuya biestabilidad no puede ser excluida por el presente análisis.

Las oscilaciones son ubicuas en la actividad macroscópica emergente del cerebro; sin embargo, solo aquellas en el régimen amortiguado predominaron entre las ecuaciones óptimas para las dinámicas locales. Este resultado coincide con resultados empíricos, así como con el repertorio dinámico de múltiples modelos de actividad cerebral a gran escala que presentan transiciones hacia espirales estables a través de diferentes bifurcaciones (Hutcheon et al. 2000; Galinsky et al. 2020; Schirner et al. 2022; Spyropoulos et al. 2022). Finalmente, en el caso de dinámicas oscilatorias (ciclo límite estable), la presencia de anarmonicidades influyó en las métricas de ajuste, con desviaciones de las formas de onda sinusoidales beneficiando la reproducción del FCD empírico.

El mejor rendimiento de las dinámicas locales con autovalores con parte real pequeña resalta la importancia de la proximidad a una bifurcación. Además, esto sugiere que la presencia de una bifurcación de Hopf (es decir, la transición entre dinámicas ruidosas y oscilatorias) es necesaria para capturar múltiples observables independientes derivados de datos de fMRI, independientemente de la sofisticación biofísica del modelo. En consecuencia, los modelos fenomenológicos globales del cerebro que incluyen este tipo de bifurcación han sido utilizados en los últimos años para simular diferentes estados fisiológicos y patológicos del cerebro, así como para estudiar in silico su comportamiento bajo múltiples formas de perturbaciones externas (Deco et al. 2017; Jobst et al. 2017; Perl et al. 2020; Perl et al. 2021; Ipiña et al. 2020). Por lo tanto, nuestros resultados pueden interpretarse como una validación del modelo de Hopf (también conocido como oscilador Stuart-Landau), aunque en nuestro caso las oscilaciones no siempre fueron armónicas. Investigaciones futuras deberían explorar si ciertas desviaciones de las oscilaciones armónicas son necesarias para mejorar la descripción de la actividad macroscópica del cerebro, como ya ha sido respaldado por experimentos.

Es importante tener en cuenta que solo exploramos dinámicas locales descritas por dos variables, una de estas interpretada como una medición directa de la señal BOLD registrada y la otra necesaria como variable auxiliar para aumentar la diversidad de comportamientos mostrados por el modelo. Incluir una tercera variable abriría la posibilidad de caos determinista en las ecuaciones, que podría representar una alternativa a la metastabilidad inducida por ruido para generar complejas modulaciones de las dinámicas oscilatorias. En el capítulo 6 de esta tesis mostramos

que el caos determinista puede favorecer la reproducción simultánea de múltiples observables provenientes de neuroimágenes, ya que 'extiende' el rango donde se producen oscilaciones complejas, en contraste con el ajuste fino de parámetros necesario para la multiestabilidad inducida por ruido (Piccinini et al. 2021). Además, el caos y el ruido pueden ser complementarios, ya que su combinación puede mejorar el repertorio dinámico de los modelos globales del cerebro, dotándolos de propiedades deseables para la reproducción de datos empíricos (Orio et al. 2018).

Nuestros resultados también corroboraron que las dinámicas locales óptimas dependen del estado cerebral global. Investigamos diferencias en los parámetros encontrados para la vigilia y el sueño profundo ( $N3$ ). Aunque el número óptimo de puntos fijos no cambió entre ambas condiciones, encontramos que las espirales estables se volvieron más predominantes durante el sueño. De manera consistente, también encontramos un cambio hacia autovalores reales más negativos, indicio que indica una estabilización de las dinámicas locales durante la inconsciencia, como sugieren múltiples trabajos experimentales (Massimini et al. 2005; Solovey et al. 2015). En particular, esto es consistente con un estudio previo que mostró el mismo resultado para un modelo basado en osciladores Stuart-Landau (Jobst et al. 2017); sin embargo, nuestro resultado debería considerarse más general ya que se encontró analizando un conjunto mucho más grande de dinámicas posibles, sin restringir, a priori, que las soluciones estén cerca de una bifurcación de Hopf.

En resumen, desarrollamos una caracterización de las dinámicas canónicas que deben incluirse en modelos de actividad cerebral global para capturar adecuadamente observables empíricos. El trabajo futuro debería abordar las implicaciones de estas dinámicas en términos de procesamiento de información a gran escala asociado con el comportamiento y la función cognitiva, ampliando nuestros resultados hacia otros organismos como modelo y modalidades de neuroimágenes, e incorporando nuestros hallazgos al proceso de construcción y validación de modelos biológicamente realistas de actividad macroscópica del cerebro.



## Capítulo 5

# Desestabilización transitoria de la dinámica cerebral durante el consumo de N,N-dimetiltriptamina (DMT)

En este capítulo estudiamos la transición hacia el estado cerebral agudo inducido por la DMT. La transición entre estados de conciencia asociada al consumo de las drogas psicodélicas es frecuentemente ignorada en favor de una descripción estática de los efectos agudos. Para este estudio utilizamos un modelo dinámico global del cerebro dependiente del tiempo para reproducir la dinámica cerebral a gran escala medida con fMRI en 15 voluntarios que recibieron 20 mg de DMT por vía intravenosa, un psicodélico de corta duración. Para capturar sus efectos transitorios, parametrizamos la proximidad a una bifurcación global utilizando una ecuación farmacocinética. Además, empleamos perturbaciones simuladas que revelaron cambios transitorios en la reactividad, focalizados en las regiones frontoparietales y las cortezas visuales. Este resultado está correlacionado con la densidad de receptores de serotonina 5HT<sub>2a</sub>, un sitio de acción clave para los psicodélicos. Estos avances sugieren un mecanismo para explicar algunos rasgos fundamentales de la actividad cerebral durante el estado psicodélico, y predicen que la evolución temporal de estos rasgos se alinea con la farmacocinética. En conjunto, nuestros resultados contribuyen a una mejor comprensión de cómo los psicodélicos inducen un estado transitorio en el cual perturbaciones mínimas pueden generar un efecto máximo, arrojando luz sobre cómo los episodios psicodélicos breves pueden mantener una influencia predominante a lo largo del tiempo.

## 5.1. Introducción

Las drogas psicodélicas ofrecen una oportunidad para investigar cómo los cambios en el cerebro interactúan con la conciencia y cognición humanas a lo largo de múltiples escalas espacio-temporales (Kwan et al. 2022). A nivel molecular, los psicodélicos se unen al receptor de serotonina 5HT2A (Nichols 2016), reclutando vías de señalización intracelular específicas que difieren de las implicadas en la acción de agonistas no psicodélicos de 5HT2A (González-Maeso et al. 2007; Wallach et al. 2023). Los efectos subjetivos de los psicodélicos pueden depender además de otros factores farmacológicos, así como también de algunos no farmacológicos (Zamberlan et al. 2018), incluyendo el contexto durante la ingesta de drogas -setting- y el estado mental del usuario -set-(Carhart-Harris et al. 2018). A nivel cerebral, los psicodélicos aumentan la integración de la red global cerebral medida con resonancia magnética funcional (fMRI) (Carhart-Harris et al. 2012; Tagliazucchi et al. 2016; Preller et al. 2018; Luppi et al. 2021; Bedford et al. 2023; Timmermann et al. 2023), y la evidencia obtenida mediante múltiples modalidades de neuroimágenes también vincula sus efectos con un aumento de la entropía y complejidad de las fluctuaciones de la actividad cerebral espontánea (Tagliazucchi et al. 2014; Kaelen et al. 2016; Scharfner et al. 2017; Viol et al. 2017; Timmermann et al. 2019; Pallavicini et al. 2021; Herzog et al. 2023). En los últimos años, los modelos generativos de actividad cerebral global han sido utilizados para evaluar los posibles mecanismos subyacentes a los datos provenientes de neuroimágenes, con aplicaciones exitosas al caso específico de la psilocibina y la dietilamida de ácido lisérgico (LSD, por sus siglas en inglés) (Cofré et al. 2020). Para estudiar estos dos compuestos se han utilizado modelos biofísicos que consisten en poblaciones locales excitatorias e inhibitorias con conexiones excitatorias de largo alcance, proporcionando evidencia que respalda la modulación inducida por estos psicodélicos en el receptor 5HT2a en la escala sináptica (Deco et al. 2018; Kringelbach et al. 2020; Burt et al. 2021). Herzog y colegas implementaron un modelo similar para mostrar que la estimulación del receptor 5HT2A es consistente con un aumento de la entropía en todo el cerebro (Herzog et al. 2023), resultado que está en acuerdo con el modelo teórico de acción psicodélica propuesto por Carhart-Harris (Carhart-Harris et al. 2014). Un enfoque complementario es considerar modelos fenomenológicos para investigar cambios en la dinámica cerebral global de acuerdo a una perspectiva de sistemas complejos (Girn et al. 2023). Este enfoque fue adoptado para demostrar que la LSD aumenta la complejidad de la actividad cerebral espontánea evaluada mediante fMRI (Jobst et al. 2021). Esta observación es consistente con estudios previos que muestran un repertorio expandido de estados cerebrales y una mayor facilidad para las transiciones entre ellos (Tagliazucchi et al. 2014; Singleton et al. 2022), constituyendo un potencial mecanismo para explicar la mejora en la flexibilidad neuronal

inducida por psicodélicos (Doss et al. 2021). Además, esta caracterización dinámica de la acción psicodélica revela un escenario opuesto al del estado de inconsciencia, donde se observa una reducción del repertorio de estados cerebrales y un aumento de su estabilidad frente a perturbaciones (Solovey et al. 2015; Demertzi et al. 2019; Girn et al. 2023), tal como se ha hipotetizado en trabajos teóricos previos (Carhart-Harris et al. 2014). Hasta la fecha, los modelos globales del cerebro se han utilizado para investigar los mecanismos subyacentes a los efectos estacionarios de la LSD y la psilocibina, dos drogas psicodélicas clásicas. Sin embargo, actualmente se desconoce si los mecanismos de acción psicodélica, identificados por estos modelos también explican las transiciones entre el estado basal previo a la dosis y los efectos agudos de la droga. Para esta descripción es necesario introducir modelos dependientes del tiempo capaces de representar la dinámica de la transición debido a la modulación neuroquímica de la actividad cerebral y su alineamiento con la farmacocinética de la droga, así como con sus efectos subjetivos (Kwan et al. 2022). El desarrollo de modelos computacionales sensibles a fluctuaciones temporales lentas en la actividad cerebral podría también contribuir a determinar si la farmacología de ciertos psicodélicos es multifásica, tal como se ha propuesto para el caso de la LSD (Marona-Lewicka et al. 2005). Los efectos psicodélicos de corta duración de la DMT intravenosa son ideales para este propósito, ya que son dinámicos y la recuperación del estado basal ocurre después de aproximadamente unos 30 minutos (Strassman 1995), en contraste a otras drogas como la psilocibina y la LSD, cuyos efectos agudos duran varias horas. En esta dirección, estudios recientes han encontrado que características específicas del EEG durante el consumo de DMT están correlacionadas con la concentración sérica de la droga (Timmermann et al. 2019; Eckernäs et al. 2023). Sin embargo, los principios dinámicos detrás de la transición al estado de conciencia alterada no han sido aun abordados desde la perspectiva del modelado con sistemas dinámicos. En este trabajo, adoptamos un modelo previamente utilizado para investigar los efectos de las drogas psicodélicas (Jobst et al. 2021), introduciendo una nueva dependencia temporal en el parámetro que gobierna la proximidad a la criticalidad dinámica, es decir, hacia una transición de fase entre dinámicas cualitativamente diferentes (caos/ruido vs. regularidades estadísticas/oscilaciones, como se mostró en (Piccinini et al. 2021)). Para modelar los efectos farmacológicos relativamente cortos inducidos por el DMT, la evolución temporal del parámetro de bifurcación del modelo se limitó a representar una versión simplificada de la farmacocinética de la DMT (Salway et al. 2008). La optimización de los parámetros libres subyacentes a esta evolución temporal nos permitió reproducir la dinámica de la conectividad funcional (FCD) empírica (Deco et al. 2017), y posteriormente la intensidad máxima y su latencia para los efectos de la DMT vs. una condición de control (placebo). Finalmente, investigamos la estabilidad de

las dinámicas simuladas frente a perturbaciones externas, evaluando así posibles correlaciones entre la reactividad regional local y la densidad de receptores 5HT2A, el principal sitio de acción farmacológico de la DMT (Nichols 2016).

## 5.2. Métodos

### 5.2.1. Participantes del estudio y diseño experimental

Los datos empíricos utilizados en este trabajo se detallan en la sección 3.1.2.

### 5.2.2. Modelo computacional global del cerebro

Simulamos la actividad cerebral global medida con fMRI utilizando osciladores de Stuart-Landau (es decir, una forma normal de Hopf) para la dinámica local (ver Fig. 5.1A, 'Local Model'). Este modelo fenomenológico tiene como objetivo simular directamente las señales BOLD medidas experimentalmente. Las dinámicas globales emergentes se simulan incluyendo interacciones mutuas entre áreas cerebrales según la matriz de conectividad anatómica  $C_{ij}$  obtenida por DTI (ver Fig. 5.1, 'Inter-areal coupling'). El modelo global consta de 90 nodos acoplados que representan 90 áreas cerebrales corticales y subcorticales de la parcelación AAL, con la siguiente evolución temporal para la región  $n$ -ésima:

$$\begin{aligned}\frac{dx_n}{dt} &= [a(t) - x_n^2 - y_n^2]x_n - \omega_n y_n + G \sum_{p=1}^{90} C_{np}(x_p - x_n) + \gamma \eta_n(t) \\ \frac{dy_n}{dt} &= [a(t) - x_n^2 - y_n^2]y_n + \omega_n x_n + G \sum_{p=1}^{90} C_{np}(y_p - y_n) + \gamma \eta_n(t)\end{aligned}\tag{5.1}$$

Aquí,  $\eta_n$  representa ruido gaussiano aditivo con desviación estándar  $\gamma$  (establecida en 0.05),  $C_{np}$  son los elementos de la matriz de conectividad anatómica,  $G$  es un factor que escala la conectividad anatómica (fijado en  $G = 0.5$ , como se determinó previamente en (Ipiña et al. 2020)),  $\omega_n$  es la frecuencia dominante del nodo  $n$ -ésimo en la banda de 0.01-0.08 Hz (determinada utilizando un filtro de Fourier aplicado a las series temporales empíricas y promediando luego entre los participantes), y la variable  $x_n$  representa la señal de actividad BOLD empírica del nodo  $n$ -ésimo, que se utilizó para calcular las matrices de FC y FCD simuladas. Las dinámicas locales presentan una bifurcación supercrítica en  $a = 0$ , de modo tal que si  $a > 0$ , el sistema entra en un ciclo límite estable (es decir, oscilaciones estables) con frecuencia angular  $\omega_n$ . Cuando  $a < 0$ , las dinámicas locales son atraídas hacia un punto fijo estable que representa un estado de baja actividad dominado por ruido. Cerca de la bifurcación, el ruido aditivo puede inducir un comportamiento dominado por el cambio espontáneo entre ambos regímenes, resultando en

oscilaciones con una envolvente compleja (Deco et al. 2017). Para modelar los efectos de corta duración de la DMT, introdujimos un parámetro de bifurcación dependiente del tiempo  $a(t)$  siguiendo una función gamma que representa una descripción simplificada de la farmacocinética de la droga (Salway et al. 2008):

$$a(t) = \lambda \left( \frac{te^{-t/\beta}}{N} \right) \quad (5.2)$$

donde  $N$  es una constante que normaliza el término entre corchetes,  $\lambda$  es un parámetro de escala que determina la amplitud del pico, y  $\beta$  es el parámetro que controla la tasa de decaimiento de la función, y por lo tanto está relacionado con la latencia del pico (ver Fig. 5.1B).

### 5.2.3. Ajuste del modelo a los datos empíricos

Para caracterizar la dinámica cerebral global calculamos las matrices FCD (ver Fig. 5.1D) (Hansen et al. 2015). Cada sesión de fMRI de 28 minutos se dividió en  $M = 82$  ventanas deslizantes de 60 s cada una, con una superposición de 40 s entre ventanas sucesivas. Para cada ventana deslizante centrada en el tiempo  $t$ , se calculó la matriz de conectividad funcional  $FC(t)$ . Estas matrices se calcularon para cada uno de los quince participantes y para 15 simulaciones explorando exhaustivamente los parámetros libres del modelo relacionados con la evolución temporal del parámetro de bifurcación mediante la función gamma. Para comparar las matrices FCD teniendo en cuenta su estructura temporal, utilizamos la distancia Euclidiana entre las matrices empíricas y simuladas.

### 5.2.4. Ajuste del modelo a los datos de referencia

Para ajustar el modelo a las condiciones basales previas a la administración de la droga, realizamos una búsqueda del valor óptimo del parámetro de bifurcación ajustando la submatriz de la FCD correspondiente a las primeras 22 ventanas temporales. Esto corresponde a los primeros 8 minutos previos a la inyección de DMT. El ajuste se realizó para ambas condiciones (DMT y placebo), resultando en el mismo valor ( $a = 0.07$ ) para ambas condiciones, tal como se esperaba.

### 5.2.5. Ajuste de la evolución temporal del parámetro de bifurcación

Fijamos el valor del parámetro de bifurcación en el valor de referencia de  $a=0.07$  para los primeros 8 minutos de la simulación e introdujimos la dependencia temporal a partir de dicho instante, tomando como valor inicial el basal y los valores siguientes evolucionando de acuerdo a

la función gamma  $\lambda \frac{te^{-t/\beta}}{N}$ , con  $t = 0$  aquí indicando el momento de la inyección de la sustancia. A continuación, realizamos una exploración exhaustiva del espacio de parámetros abarcado por  $\lambda$  y  $\beta$ , buscando la combinación óptima de parámetros. Para este propósito, exploramos una grilla en el rango de valores dado por  $\lambda = [0, 200]$  y  $\beta = [20, 900]$  en pasos de 5 y 20 unidades, respectivamente. Para cada combinación de parámetros, calculamos la matriz de FCD 15 veces (una vez por participante) cambiando aleatoriamente las condiciones iniciales del modelo. Las matrices FCD resultantes se promediaron y se compararon con la FCD empírica utilizando la distancia Euclidiana. Este procedimiento se repitió 50 veces para cada par de parámetros.

### 5.2.6. Perturbaciones simuladas

Modelamos una perturbación oscilatoria e investigamos la respuesta del modelo previamente ajustado como se explicó en la sección anterior. La perturbación se efectuó agregando un término periódico externo aditivo forzante al nodo  $n$ -ésimo,  $F_n = F_{ext}(\cos(\omega_n t) + i \sin(\omega_n t))$ , donde la parte real de la perturbación se suma a la componente  $x$  de la Ecuación 6.1 y la parte imaginaria a la  $y$ . En la ecuación anterior,  $\omega_n$  es la frecuencia natural correspondiente al  $n$ -ésimo nodo (la misma que aparece en la Ecuación 6.1).

Para facilitar la interpretación de los resultados, aplicamos esta perturbación a nodos ubicados dentro de seis redes de estado de reposo (RSN, por sus siglas en inglés) identificadas mediante análisis de componentes independientes (ICA) según (Beckmann et al. 2005). Para tener en cuenta la variación temporal de la reactividad, muestreamos valores equiespaciados de  $a(t)$ , denotados aquí como  $a_p$ , donde  $p$  denota el punto temporal muestreado. En total tomamos 42 valores de  $a_p$  correspondientes a la función gamma muestreada en los correspondientes puntos temporales. Luego, para cada uno de estos valores, realizamos una simulación independiente manteniendo  $a_p$  constante hasta el final de la misma. Es decir, para cada simulación configuramos  $a=0.07$  durante los primeros 8 minutos -correspondientes al intervalo de tiempo previo a la administración de la dosis- y posteriormente mantuvimos constante el valor  $a_p$  hasta el final de la simulación. Por lo tanto, la forma funcional del parámetro de bifurcación está dada por la concatenación de dos funciones constantes,  $a=0.07$  y  $a_p$ , con  $p = 0, \dots, 42$ . Este procedimiento permitió calcular cómo las dinámicas respondían a la perturbación externa en cada valor  $a_p$  durante el período extendido de tiempo utilizado para obtener la FCD.

En cuanto a la estimulación, aplicamos la perturbación después de los primeros 8 minutos correspondientes al periodo basal, variando la amplitud  $F_{ext}$  desde 0 hasta 0.015 en incrementos de 0.00125. El valor máximo de este rango fue elegido debido a que valores más altos saturaban la reactividad local, aplanando las curvas. En resumen, para cada combinación de RSN, amplitud

$F_{ext}$  y valor de  $a_p$  calculamos la FCD resultante y su distancia a la condición empírica, evaluando posteriormente el impacto de la perturbación como se detalla en la siguiente sección.

### 5.2.7. Medida de reactividad a perturbaciones externas

Interpretamos la reactividad del modelo global del cerebro como la sensibilidad de la actividad cerebral a la estimulación periódica externa. Siguiendo una analogía con el concepto de susceptibilidad en la termodinámica, definimos la reactividad como la siguiente derivada:

$$\chi(t) = \frac{\partial M}{\partial F_{ext}} \quad (5.3)$$

con  $M$  denotando la distancia Euclidiana entre las matrices FCD simuladas y empíricas. A medida que  $F_{ext}$  aumenta, esperamos que la FCD estimulada se aleje del valor basal empírico.  $\chi(t)$  mide la velocidad con la que ocurre esta divergencia. Por lo tanto, un valor alto de  $\chi(t)$  indica que, en el tiempo  $t$ , el efecto de variar  $F_{ext}$  es máximo, medido en términos de su impacto en la distancia euclidiana entre las matrices FCD simuladas y empíricas. Por el contrario, un valor bajo de  $\chi(t)$  representa un régimen en el que el cambio en  $F_{ext}$  ejerce un impacto relativamente menor en la FCD.

La reactividad  $\chi(t)$  se calculó utilizando un método de diferencias finitas de segundo orden. Evaluamos, además,  $\chi(t)$  en relación con su valor en  $t = 0$  restando  $\chi(t = 0)$  para tiempos posteriores. Esto se realizó para capturar los cambios de la perturbación en relación con la parte basal. Además, dado que el número de nodos difiere entre las RSN, y que la reactividad puede depender del número de nodos estimulados, normalizamos su valor por el número de nodos de cada RSN.

### 5.2.8. Método de bootstrap

Para determinar la máxima reactividad durante toda la duración de la simulación, utilizamos un procedimiento de bootstrap para obtener una distribución de valores máximos que nos permitió calcular un intervalo de confianza para el valor promedio resultante. Los procedimientos de bootstrap se realizaron tomando muestras aleatorias con reemplazo de la distribución de valores, creando diferentes curvas  $\chi(t)$  en cada iteración y calculando su valor máximo. El tamaño del subconjunto muestreado fue igual al de la distribución original. Este procedimiento se repitió 200 veces, generando una distribución bootstrap de la magnitud deseada. Al calcular las correlaciones entre la densidad local de receptores 5HT2A y la reactividad máxima por RSN, el método de bootstrap se realizó 1000 veces para generar los histogramas.

### 5.2.9. Pruebas estadísticas e intervalos de confianza

Los intervalos de confianza del 95 % se calcularon utilizando el error estándar de la media (SEM) y un z-score de 1.96. Las comparaciones entre métricas se lograron utilizando una prueba  $t$  de Student bilateral asumiendo varianza diferente entre pares de métricas. Para determinar la ubicación del pico y la significancia de  $\chi(t)$  en toda la duración de la simulación implementamos un procedimiento de bootstrap (ver sección 5.2.8).

### 5.2.10. Mapas de densidad de receptores

Los mapas de densidad de receptores utilizados se estimaron en base a estudios con trazadores PET obtenidos por Hansen y colegas (Hansen et al. 2022). Todas las imágenes PET se registraron en la plantilla MNI-ICBM 152 no lineal 2009 (versión c, asimétrica) y posteriormente se parcelaron en el atlas AAL de 90 regiones (Tzourio-Mazoyer et al. 2002). Para obtener más detalles sobre las adquisiciones y limitaciones del conjunto de datos, se puede consultar la publicación original (Hansen et al. 2022).

## 5.3. Resultados

### 5.3.1. Descripción metodológica

La Figura 5.1 proporciona un resumen de los métodos y el procedimiento general. Para describir la dinámica local en el modelo global del cerebro se utilizaron osciladores no lineales Stuart-Landau, que corresponden al modo normal de una bifurcación de Hopf en  $a = 0$  (Deco et al. 2017). Para  $a > 0$ , el modelo presenta oscilaciones estables, mientras que  $a < 0$  resulta en espirales estables que extinguirán la amplitud de la oscilación hasta que la dinámica esté dominada por el término de ruido aditivo,  $\eta(t)$ . Cerca de la bifurcación, el ruido introduce cambios espontáneos entre ambos regímenes, lo que resulta en oscilaciones con fluctuaciones de amplitud complejas. Para modelar los cambios dependientes del tiempo introducidos por la DMT, proponemos una ecuación para el parámetro de bifurcación  $a(t)$  dada por la función gamma descrita en la ecuación 5.2. Los parámetros  $\lambda$  y  $\beta$  determinan la amplitud máxima y su latencia, respectivamente. Para una elección adecuada de los parámetros esta función aumenta rápidamente y luego presenta una lenta disminución, constituyendo una descripción aproximada de la farmacocinética de la administración intravenosa en bolo de DMT (Salway et al. 2008). Los osciladores de Stuart-Landau locales se acoplaron utilizando la matriz de conectividad estructural (ver 3.1.3) y escalada por el parámetro de acoplamiento global  $G$ .

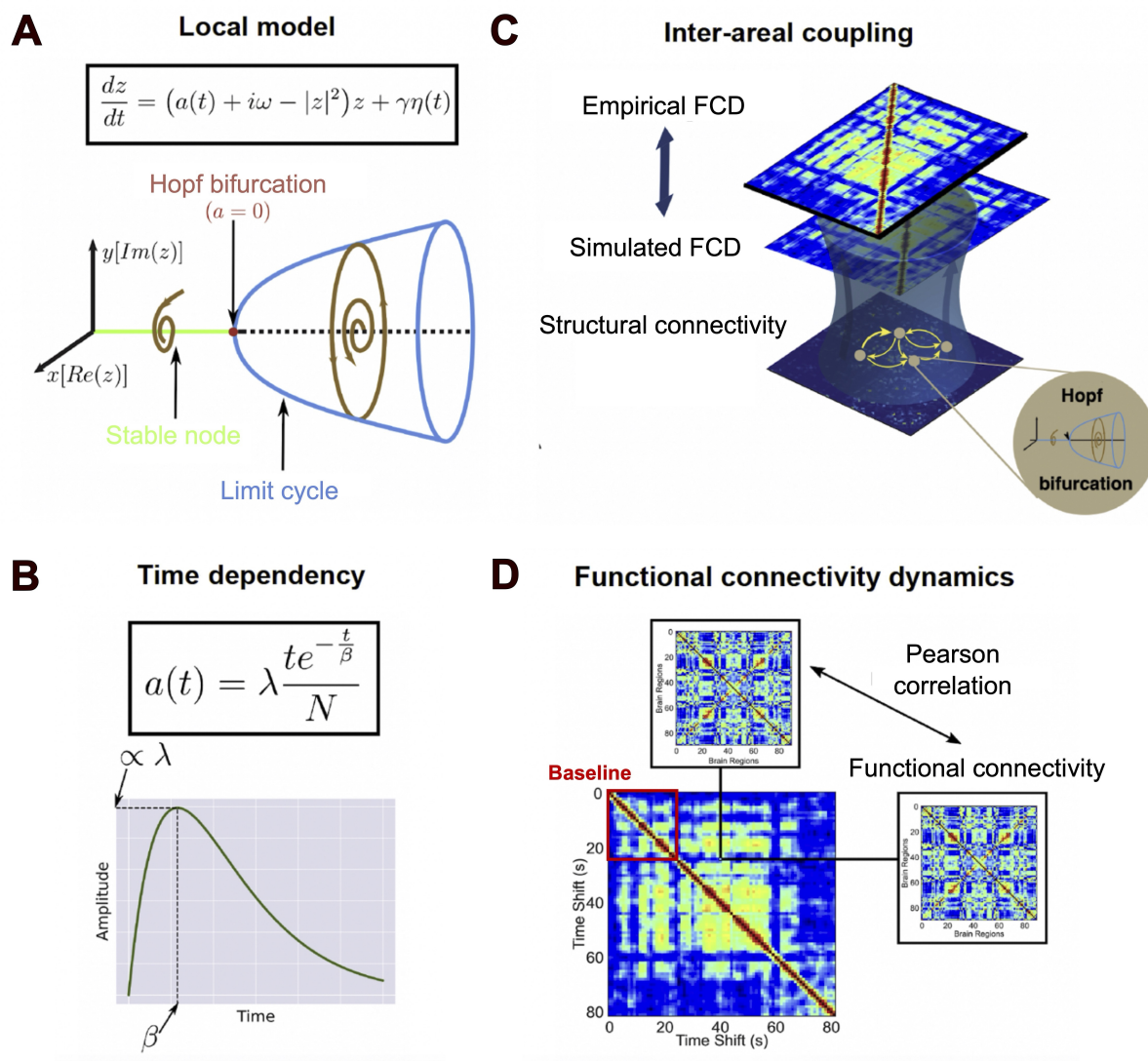


Figura 5.1: **Descripción general del modelo global del cerebro y elección del observable para el proceso de optimización.** (A) Dinámica de un único nodo ('Local Model'), compuesto por un oscilador no lineal de Stuart-Landau con el parámetro de bifurcación  $a$ , y la parte imaginaria y real de la variable compleja  $z$  en función de  $a$ , mostrando una transición entre espirales estables y ciclos límite en  $a = 0$ . (B) Parametrización temporal del parámetro de bifurcación  $a(t)$ , dado por una función gamma con parámetros  $\lambda$  (máximo de amplitud) y  $\beta$  (pico de latencia). (C) Ilustración de cómo se acoplaron los nodos ('Inter-areal coupling') siguiendo la conectividad estructural dada por DTI y escalada por  $G$  para reproducir la matriz de FCD empírica. (D) Representación del cálculo de la matriz FCD, que contiene en su entrada  $i, j$  la correlación entre matrices FC calculadas sobre ventanas cortas que comienzan en los puntos temporales  $i$  y  $j$ . El bloque diagonal delimitado en rojo indica el período basal antes de la administración de la DMT (FCD: dinámica de conectividad funcional; DMT: dimetiltriptamina; DTI: imagen por tensor de difusión).

Dado que nuestro objetivo era capturar la evolución temporal introducida por los efectos de corta duración de la DMT, optimizamos los parámetros de la función gamma,  $\lambda$  y  $\beta$ , para ajustar la reproducción de la FCD media calculada en la muestra de 15 participantes (ver 5.2.3). Nótese que, a diferencia de las aplicaciones previas de este modelo a datos de estado de reposo (Hansen et al. 2015; Deco et al. 2017; Deco et al. 2018; Piccinini et al. 2021), no optimizamos la similitud estadística entre las matrices FCD empíricas y simuladas; en su lugar, empleamos la distancia Euclidiana para su comparación, ya que estamos interesados en capturar la evolución temporal introducida por el DMT.

### 5.3.2. Optimización del modelo

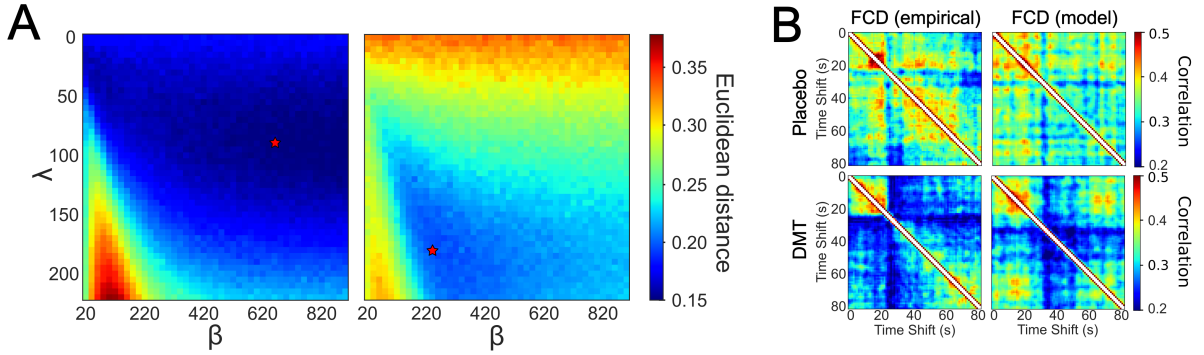


Figura 5.2: **Exploración del espacio de parámetros y dinámica de conectividad funcional (FCD) correspondiente a los parámetros óptimos del modelo.** (A) Distancia Euclidiana normalizada entre FCD simulada y empírica promediada a través de  $n = 50$  simulaciones para cada par de parámetros  $\lambda$  y  $\beta$ . Las matrices revelan diferentes valores de amplitud máxima ( $\lambda$ ) y latencia ( $\beta$ ) para placebo vs. DMT. El rendimiento óptimo del modelo para DMT se restringe a una región más estrecha del espacio de parámetros. Las estrellas rojas indican el par de parámetros óptimos seleccionados para cada condición. (B) FCD empírica y simulada óptima (columnas) para las condiciones de placebo y DMT (filas) promediadas sobre  $n = 15$  sujetos (simulaciones independientes). Las matrices FCD simuladas se calcularon utilizando los parámetros óptimos  $\lambda$  y  $\beta$  marcados con las estrellas rojas en el panel izquierdo. Las distancias Euclidianas entre las FCD simulada y empírica fueron  $0.19 \pm 0.03$  y  $0.14 \pm 0.02$  (95 % intervalo de confianza [CI]) para DMT y placebo, respectivamente (FCD: dinámica de conectividad funcional; DMT: dimetiltriptamina).

Para determinar los parámetros óptimos de la función gamma que reprodujesen la dinámica global representada por la FCD, realizamos una exploración exhaustiva de todas las combinaciones de pares de parámetros  $\lambda$  y  $\beta$  dentro de un rango de valores compatibles con la farmaco-

cinética esperada para la DMT (ver 5.2.5). Los resultados de esta exploración se muestran en la Figura 5.2A para las condiciones de placebo (izquierda) y DMT (derecha), con valores más bajos indicando un mejor ajuste del modelo. Para la condición de placebo, los valores óptimos se hallaron dentro de una región extensa de amplitud, aunque baja en magnitud y además de latencia variable, evidenciando una débil dependencia temporal sin un pico de máxima intensidad claramente definido. Por el contrario, para la DMT esta región se desplazó y se redujo logrando abarcar latencias más cortas y menos variables, junto con valores de amplitud más grandes en magnitud. La Figura 5.2B representa las matrices FCD empíricas (columna izquierda) y simuladas óptimas (columna derecha) para las condiciones de placebo (primera fila) y DMT (segunda fila). Nótese que los dos bloques diagonales de las matrices FCD separan los períodos de la línea de base (ver Figura 5.1D) y posteriores a la administración. Se puede observar que el modelo es capaz de aproximar esta estructura temporal, así como la intensidad general de los valores de los elementos de la matriz.

Después de determinar los valores óptimos de  $\lambda$  y  $\beta$  para cada instancia independiente de la simulación, exploramos las gráficas correspondientes de  $a(t)$  mostradas en la Figura 5.3A para placebo y DMT. Las líneas gruesas indican la curva gamma obtenida con los parámetros promedio entre todas las simulaciones. Esta figura muestra que la dinámica comienza desde una línea de base de oscilaciones sostenidas en  $a=0.07$ . Después de la infusión de la DMT, observamos una disminución brusca y rápida de  $a(t)$  que desplazó la dinámica de todo el cerebro hacia la bifurcación en  $a = 0$ . Luego de alcanzar un máximo después de  $\approx 4$  minutos, el parámetro  $a(t)$  se recuperó gradualmente hacia los valores del estado basal al final de la sesión de escaneo. En contraste, los resultados para la condición de placebo mostraron una amplitud de pico más baja combinada con latencias más largas, hasta el punto en que los picos no se alcanzaron durante la sesión de escaneo. Como consecuencia,  $a(t)$  para la condición de placebo aproximó el valor constante del estado basal con una variación temporal comparativamente menor. La Figura 5.3B resume las diferencias entre las dinámicas de  $a(t)$  encontradas para placebo y DMT en el espacio bidimensional abarcado por  $\lambda$  y  $\beta$ , donde cada punto representa los valores óptimos para una instancia independiente de la simulación, y los círculos más grandes indican la media entre todas las simulaciones. Para la condición de DMT, podemos observar que  $\lambda$  y  $\beta$  se agrupan en la esquina superior izquierda, lo que indica latencias comparativamente bajas y picos de amplitud altos ( $\lambda=159.3 \pm 7$ ,  $\beta=284 \pm 37$ , intervalo de confianza del 95 % [IC]). Por el contrario, la condición de placebo resultó en valores de amplitud bajos y latencias más variables, sesgadas hacia valores más grandes en comparación con DMT ( $\lambda=65.6 \pm 9$ ,  $\beta=588 \pm 69$ , IC del 95 %). Ambos grupos de valores pueden separarse claramente en este espacio de dos parámetros, lo que

respalda que las dinámicas de  $a(t)$  son cualitativamente diferentes entre las condiciones (prueba  $t$  de Student,  $p < 0.0001$  para ambos parámetros).

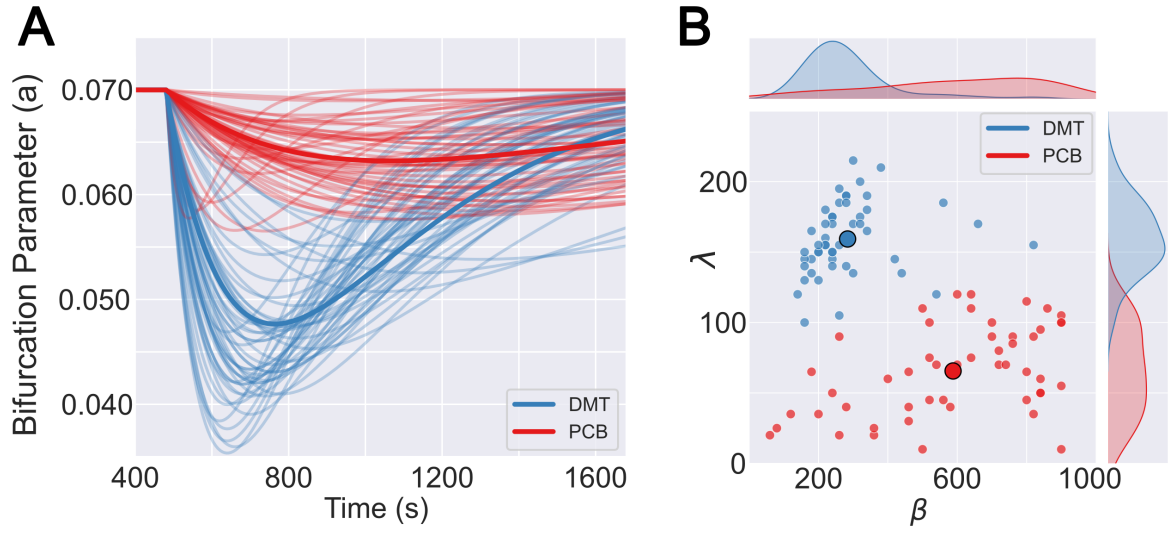


Figura 5.3: **La evolución temporal del parámetro de bifurcación  $a(t)$  distingue entre DMT y la condición placebo.** (A)  $a(t)$ , definida como una función gamma, para  $n = 50$  instancias independientes de la optimización de parámetros, comparada entre ambas condiciones. Las gráficas con líneas más gruesas indican las curvas asociadas a los valores medios. (B) Representación bidimensional de los parámetros óptimos de la función gamma,  $\lambda$  y  $\beta$ , tanto para placebo como para la DMT. Los puntos individuales indican los resultados de las  $n = 50$  instancias independientes de la optimización de parámetros, mientras que los círculos grandes representan el promedio entre las simulaciones. Las comparaciones para las medias de ambos parámetros se realizaron con t-test de dos colas con  $p$  – valor  $< 0.0001$  para ambos parámetros (DMT: dimetiltriptamina).

### 5.3.3. Perturbaciones oscilatorias producen transitorios de alta reactividad bajo los efectos de la DMT

Una vez determinados los parámetros óptimos para ajustar la FCD, utilizamos los modelos resultantes para investigar los efectos dependientes del tiempo de la estimulación debido a perturbaciones externas. Este análisis está motivado en reportes previos que indican que los psicodélicos aumentan la reactividad a los estímulos externos y facilitan las transiciones entre los estados metaestables del cerebro (Jobst et al. 2021; Singleton et al. 2022). Basándonos en estos resultados, hipotetizamos que la DMT resultaría en un episodio transitorio de dinámicas cerebrales más sensibles a perturbaciones externas debido a una desestabilización de la dinámica cerebral global, es decir, debido a la mayor proximidad a la dinámica crítica.

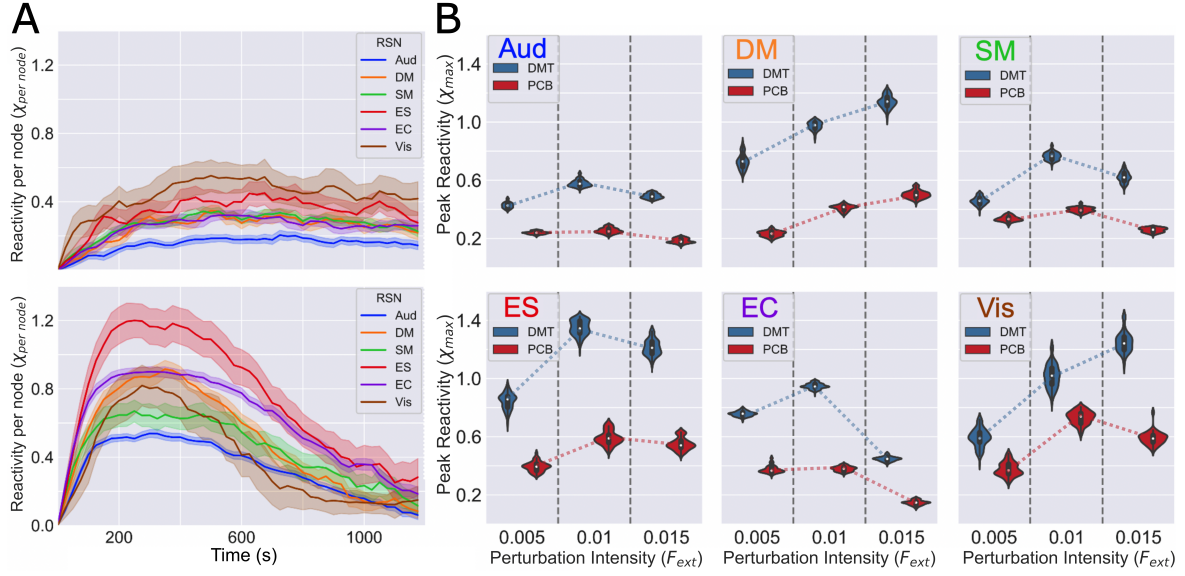


Figura 5.4: **El efecto dependiente del tiempo de las perturbaciones simuladas indica mayor reactividad para DMT vs. placebo.** (A) Reactividad,  $\chi(t)$ , normalizada por el número de nodos en la RSN correspondiente, para placebo (arriba) y DMT (abajo). Las curvas de DMT alcanzan su máximo aproximadamente 4 minutos después de la dosis, regresando a los valores basales al final de la sesión. El placebo muestra una amplitud máxima más baja y latencias más largas que permanecen constantes durante todo el estudio. Las regiones sombreadas de cada línea denotan la desviación estándar de las reactividades ( $n = 25$  simulaciones). (B) Gráficos del pico de  $\chi(t)$  en el tiempo ( $\chi_{\text{max}}$ ) para cada RSN y tres diferentes intensidades de perturbación externa ( $F_{\text{ext}}$ ) ( $n = 200$  muestras bootstrap). Las comparaciones entre condiciones (para una intensidad de perturbación dada) y entre intensidades sucesivas (para una condición dada) se realizaron con pruebas  $t$  de dos colas, dando valores  $p < 0.0001$  para todas las comparaciones. La red de control ejecutivo (EC) fue una excepción al comparar  $F_{\text{ext}} = 0.005$  y  $F_{\text{ext}} = 0.01$  ( $p = 0.23$ ) (DMT: dimetiltryptamina; RSN: red de estado en reposo).

Para probar nuestra hipótesis, aplicamos una perturbación externa periódica con la misma frecuencia que las oscilaciones endógenas, previamente identificada como la que maximiza el efecto sobre la actividad cerebral (Jobst et al. 2017; Ipiña et al. 2020). Determinamos así la reactividad, o sensibilidad, a la perturbación en cada punto temporal, aquí denominada por  $\chi(t)$ , calculando la derivada de los cambios inducidos en la FCD con un algoritmo de diferenciación numérica (consultar los métodos para más detalles). Para facilitar la interpretación de los resultados, introdujimos esta perturbación en nodos ubicados dentro de seis posibles redes de estado de reposo (RSN, por sus siglas en inglés) (Beckmann et al. 2005) conocidas por abarcar diferentes sistemas funcionales del cerebro: corteza visual primaria (Vis), extraestriada (ES),

auditiva (Aud), sensorimotora (SM), neuronal por defecto (DM) y control ejecutivo (EC). La Figura 5.4A muestra  $\chi(t)$  para cada RSN, tanto para las condiciones de placebo (arriba) como para la DMT (abajo). Para esta última, está claro que  $\chi(t)$  se alinea con la evolución esperada dada la dinámica de la intensidad del efecto del fármaco, con la reactividad más grande obtenida en la corteza visual extraestriada. Por el contrario, la dependencia temporal de  $\chi(t)$  fue considerablemente menos marcada para el grupo de placebo. La Figura 5.4B muestra el pico de  $\chi(t)$ , es decir,  $\chi_{max}$ , para cada RSN y para tres intensidades diferentes de perturbación externa ( $F_{ext}$ ), comparando las condiciones de DMT y placebo. Consistentemente con los resultados mostrados en la Figura 5.4A, los valores máximos fueron sistemáticamente más bajos en placebo vs. DMT para todas las intensidades, indicando una mayor reactividad a las perturbaciones externas durante los efectos agudos de la droga.

#### 5.3.4. Correlación entre la reactividad diferencial máxima y la densidad local de receptores 5HT2a

Por último, investigamos la correlación entre la densidad de receptores 5HT2A y la reactividad máxima ( $\chi_{max}$ ) en las RSN. Basados en la acción farmacológica conocida de la DMT (Nichols 2016), esperábamos una correlación positiva entre estas dos variables, es decir, que las RSN con una mayor densidad de receptores 5HT2A mostrarían valores más altos de  $\chi_{max}$ , y viceversa. La Figura 5.5A ilustra la configuración espacial de las RSN, mientras que la densidad media de receptores 5HT2A por RSN se muestra en la Figura 5.5B. Para evaluar si la diferencia en  $\chi_{max}$  entre las condiciones se encuentra asociada a la densidad local de receptores de serotonina, primero calculamos la diferencia entre las curvas de reactividad de DMT y placebo, lo que resultó en una cantidad a la que llamamos  $\Delta\chi(t)$ . La Figura 5.5C muestra el pico de  $\Delta\chi(t)$ , al que denominamos  $\Delta\chi_{max}$ , frente a la densidad de receptores 5HT2A de cada RSN, junto con el mejor ajuste lineal por cuadrados mínimos. Para estimar la significancia de esta correlación, realizamos un procedimiento de bootstrap que resultó en la distribución de coeficientes de correlación,  $\rho$ , presentada en el recuadro superior de esta figura (valor medio de  $\rho = 0.9059 \pm 0.0003$ , intervalo de confianza del 95 %). Además, la Figura 5.5D muestra el  $\rho$  medio ( $\Delta\chi_{max}$  vs. densidad de receptores 5HT2A) a lo largo de un rango de intensidades de perturbación externa ( $F_{ext}$ ). Este gráfico indica que las amplitudes de estimulación baja ejercen un efecto que es comparativamente independiente de la densidad local de receptores 5HT2A. Sin embargo, a medida que aumenta la intensidad de la perturbación, la densidad de receptores se vuelve más relevante, alcanzando un valor de  $\rho > 0.9$ . Finalmente, a medida que la intensidad sigue aumentando, la reactividad se desvincula nuevamente de la densidad de receptores.

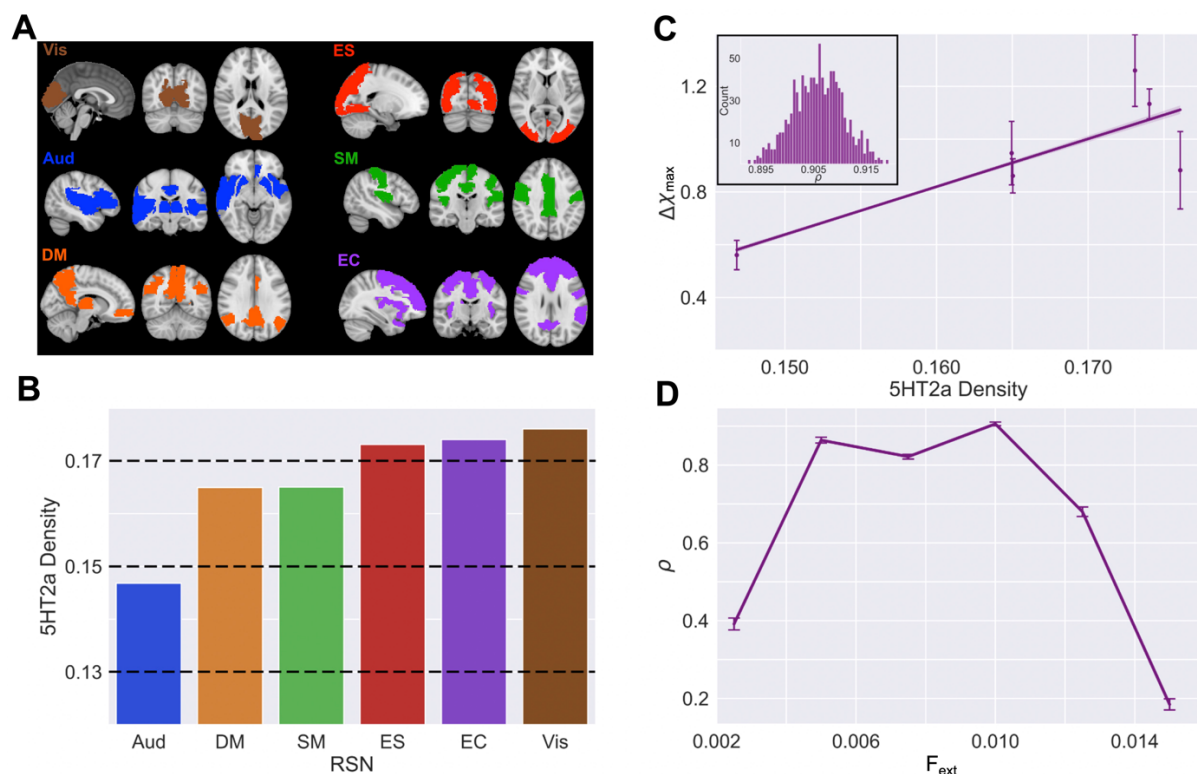


Figura 5.5: El pico de  $\Delta\chi_{\max}$  ante perturbaciones externas entre DMT y placebo correlaciona con la densidad local del receptor 5HT2a. (A) Configuración espacial de las seis RSN donde se simuló la perturbación externa (Vis: visual primaria,  $n_{\text{Vis}} = 7$ ; ES: extraestriada,  $n_{\text{ES}} = 9$ ; Aud: auditiva,  $n_{\text{Aud}} = 26$ ; SM: sensoriomotora,  $n_{\text{SM}} = 13$ ; DM: modo por defecto,  $n_{\text{DM}} = 12$ ; EC: control ejecutivo,  $n_{\text{EC}} = 24$ ). (B) Densidad del receptor 5HT2a por RSN (puntos individuales y media  $\pm$  SE). (C) Pico de  $\Delta\chi(t)$  ( $n = 200$ ),  $\Delta\chi_{\max}$ , vs. la densidad del receptor 5HT2a de cada RSN junto con el mejor ajuste lineal por cuadrados mínimos. El recuadro muestra la distribución de coeficientes de correlación ( $\rho$ ) obtenida mediante un procedimiento bootstrap ( $n_{\text{corr}} = 1000$ ). (D) Coeficiente de correlación  $\rho$  (media  $\pm$  SD) vs. la intensidad de la perturbación externa,  $F_{\text{ext}}$ ,  $n = 200$  (DMT: dimetiltriptamina; RSN: red de estado en reposo; 5HT: 5-hidroxitriptamina).

## 5.4. Discusión

Este estudio representa un primer paso hacia la modelización computacional de los efectos psicodélicos dependientes del tiempo. Nuestro hallazgo principal es que la DMT desestabiliza (es decir, acerca a la bifurcación global, o dinámica crítica) la dinámica cerebral global, y que la magnitud de esta desestabilización es compatible con la farmacocinética característica de la droga, aquí representada mediante una función gamma (Salway et al. 2008). Por el contrario,

un placebo inactivo resultó en valores extremos de los parámetros que aplanaron esta función, aproximándola así a un valor constante en el tiempo. Una consecuencia de esta pérdida de estabilidad es la menor sensibilidad a perturbaciones externas ([Jobst et al. 2017](#)), siguiendo la dinámica del parámetro de bifurcación y siendo máxima cuando la perturbación se aplica en nodos pertenecientes a RSNs con alta densidad de receptores 5HT2A. Esta mayor sensibilidad de la DMT ante perturbaciones puede afectar cómo responde el cerebro a estímulos sensoriales externos bajo los efectos del fármaco, y también puede afectar su capacidad para amplificar eventos endógenos relacionados con el estado mental y el procesamiento cognitivo. De hecho, un trabajo reciente mostró que la estimulación externa administrada durante el estado psicodélico tiene efectos más fuertes en comparación con una condición de control, los cuales incluyen cambios en la intensidad de la experiencia, así como una modificación sustancial de las métricas basadas en entropía de la actividad neuronal ([Mediano et al. 2024](#)). También es importante señalar que, en el estudio de Mediano et al., el contenido y la estructura de la estimulación estaban vinculados al cambio en la entropía cerebral, y que los resultados fueron impulsados parcialmente por el aumento de la entropía en la condición basal. En contraste, en nuestros análisis, la naturaleza estructurada y periódica de la estimulación externa ejerció un efecto comparativamente débil entre la condición de placebo y la de la droga.

Estudios anteriores han utilizado modelos similares al nuestro para investigar los mecanismos subyacentes a los cambios inducidos por psicodélicos en la actividad de resonancia magnética funcional en estado de reposo ([Deco et al. 2018](#); [Kringelbach et al. 2020](#); [Burt et al. 2021](#); [Jobst et al. 2021](#)). Sin embargo, estos estudios se centraron principalmente en los efectos agudos estacionarios de las drogas, sin tomar en consideración el análisis de períodos en los que su intensidad puede variar con el tiempo, como las transiciones entre el estado basal y el estado agudo. Estas transiciones son difíciles de capturar para la administración oral de la LSD o la psilocibina, debido a que la misma resulta en un inicio más paulatino y una transición menos marcada hacia el estado psicodélico ([Dolder et al. 2017](#); [Holze et al. 2023](#)). Por el contrario, la administración intravenosa de DMT resulta en una transición rápida y un episodio psicodélico relativamente breve que alcanza su máxima intensidad subjetiva solo unos minutos después de la infusión ([Strassman 1995](#)), como fue demostrado en un trabajo anterior ([Timmermann et al. 2019](#); [Timmermann et al. 2023](#)). Nuestro estudio muestra que la dinámica de la FCD global inducida por DMT en registros de fMRI recapitula esta evolución temporal, lo que no se observó para el placebo. Es importante señalar que, incluso si la intensidad de los efectos de la DMT no se refleja en la amplitud de las señales de fMRI en el dominio del tiempo, la FCD global contiene suficiente información para determinar la evolución temporal de la experiencia con DMT, como

se muestra por el ajuste óptimo del modelo a los datos de FCD. Un resultado que cabe destacar es que la posición del máximo de intensidad capturado por el modelo ( $\approx 12min$ ) coincide con el momento pico de la experiencia subjetiva, reportado por los sujetos durante la sesión dentro del escáner (Timmermann et al. 2023).

La desestabilización transitoria de la dinámica cerebral inducida por DMT es consistente con múltiples resultados experimentales y teorías de la acción psicodélica en el cerebro humano (Carhart-Harris et al. 2014). Basándonos en la teoría de bifurcaciones en sistemas dinámicos, a medida que el modelo se aproxima al punto de bifurcación, se espera que tanto la complejidad como la entropía de la actividad cerebral simulada aumenten (Tagliazucchi et al. 2014; Kaelen et al. 2016; Scharfner et al. 2017; Viol et al. 2017; Timmermann et al. 2019; Pallavicini et al. 2021; Herzog et al. 2023), junto con una expansión en el repertorio de posibles estados metaestables (Tagliazucchi et al. 2014). Además, cerca del punto de bifurcación, la sensibilidad del sistema a las perturbaciones externas se maximiza (Jobst et al. 2017; Jobst et al. 2021), lo que predice una respuesta más grande a una perturbación dentro del estado psicodélico. El tiempo creciente que el sistema necesita para recuperarse de una perturbación externa se conoce como ralentización crítica y se considera uno de los signos característicos de estados críticos, como ocurre en la proximidad de una bifurcación (Toker et al. 2022). Usando estimulación magnética transcraneal no invasiva (TMS por sus siglas en inglés) combinada con electroencefalografía (EEG), Ort y colegas no pudieron encontrar cambios en la reactividad cortical inducidos por psilocibina; sin embargo, informaron cambios en el contenido espectral y la experiencia subjetiva vinculada a la estimulación (Ort et al. 2023). Este resultado es parcialmente consistente con nuestra predicción, especialmente teniendo en cuenta las diferencias entre TMS y una perturbación periódica a la frecuencia dominante de las oscilaciones endógenas. Empíricamente, esta perturbación podría lograrse mediante métodos no invasivos como la estimulación transcraneal con corriente alterna (tACS) (Helfrich et al. 2014); sin embargo, hasta la fecha esta forma de estimulación no ha sido investigada en participantes que experimentan los efectos de drogas psicodélicas.

Nuestros resultados establecen un paralelo entre los efectos de la DMT en la dinámica cerebral global y la teoría de la dinámica crítica y estadística. La principal diferencia entre las condiciones fue el comportamiento del parámetro de bifurcación a lo largo del tiempo, resultando en valores más cercanos al valor crítico coincidente con los efectos máximos de la DMT. Este hallazgo, que es consistente con trabajos anteriores que implican mayores signos de criticalidad en el estado psicodélico (Atasoy et al. 2017; Varley et al. 2020; Toker et al. 2022), puede interpretarse a través de la hipótesis del cerebro crítico, que establece que las principales características de la dinámica cerebral en reposo pueden explicarse por la proximidad a una

transición de fase de segundo orden (Chialvo 2010; Cocchi et al. 2017). Cerca de este punto crítico, el sistema exhibe susceptibilidad divergente, permitiendo que perturbaciones externas relativamente pequeñas se propaguen por todo el sistema (Tian et al. 2022). Extendiendo esta analogía, podemos postular que la activación de los receptores 5HT2A desplaza la dinámica de la red cerebral hacia el régimen crítico, lo que es consistente con múltiples reportes relacionados con la dinámica cerebral bajo los efectos de las drogas psicodélicas, como se discute en (Girn et al. 2023). También reportamos que la sensibilidad a perturbaciones externas se correlaciona con la densidad de receptores 5HT2A. Dado que normalizamos este valor por el número total de nodos en cada RSN, la explicación de esta correlación debe basarse en la influencia de 5HT2A en la organización de la conectividad funcional y estructural. Además, al acercarse a la dinámica crítica, la activación de los receptores 5HT2A podría facilitar un cambio del acoplamiento entre áreas que juegan un rol fundamental en los efectos cerebrales de los psicodélicos (Petri et al. 2014; Roseman et al. 2014) y en la flexibilidad cognitiva inducida por los mismos (Doss et al. 2021). Esta activación también podría abrir una ventana transitoria donde la mayor diversidad funcional resultante podría ejercer un efecto en la conectividad estructural subyacente a través de efectos de plasticidad (Rocha et al. 2022). Eventualmente, esto podría contribuir a consolidar los efectos a largo plazo asociados con episodios psicodélicos breves (Aday et al. 2020). Para valores altos de la amplitud de la perturbación externa, la reactividad se desacopló de la densidad de receptores 5HT2A, indicando posiblemente la saturación de los efectos inducidos por la estimulación en la dinámica global del cerebro.

Más allá de la aplicación en este estudio, la parametrización temporal de los modelos cerebrales globales puede encontrar otros usos para evaluar si ciertos procesos temporales subyacen a datos de neuroimágenes. Los pasos de preprocesamiento aplicados a la señal de fMRI en estado de reposo típicamente incluyen filtros pasa altos que son necesarios para atenuar artefactos del escáner así como el movimiento de la cabeza de los participantes (Cordes et al. 2001) (ver sección 3.1.2); por lo tanto, las series temporales de fMRI podrían no reflejar directamente la dinámica del fenómeno cerebral estudiado, a menos que el experimento esté diseñado para maximizar la relación señal-ruido, por ejemplo, mediante tareas o estimulación estructuradas de acuerdo con un diseño de bloque adecuado (Liu et al. 2017). Sin embargo, existen situaciones donde no sería posible controlar experimentalmente el inicio y la duración del proceso temporal en estudio, por ejemplo, en el estudio de convulsiones (Chaudhary et al. 2013), episodios transitorios relacionados con el sueño (por ejemplo, la aparición de complejos K) (Duyin 2012), pensamientos o procesamiento cognitivo espontáneo (Bréchet et al. 2019), u otros fenómenos endógenos con una estructura temporal interesante pero difícil de manipular empíricamente. En

estos casos, el uso de modelos cerebrales globales dependientes del tiempo podría ser útil para detectar el proceso dinámico subyacente mediante su efecto en la FCD, lo cual podría lograrse comparando diferentes parametrizaciones temporales del modelo.

Una limitación importante de nuestro enfoque es que la parametrización temporal limita a priori el modelo y su capacidad para detectar las dinámicas temporales subyacentes. Al elegir una función gamma, nuestro enfoque solo nos permitió evaluar si las dinámicas de la FCD bajo los efectos de la DMT podrían explicarse mejor por esta evolución temporal específica del parámetro de bifurcación en relación con la condición de placebo. Sin embargo, dado que no especificamos a priori la dirección del efecto, este enfoque nos permitió evaluar si la DMT acerca las dinámicas hacia la bifurcación global y, por lo tanto, hacia un punto de menor estabilidad. La elección de la función gamma puede justificarse por la literatura previa sobre la evolución temporal de los efectos inducidos por la DMT, así como sus efectos sobre la actividad del EEG y su correlación con la farmacocinética de la sustancia ([Strassman 1995](#); [Timmermann et al. 2019](#); [Pallavicini et al. 2021](#); [Timmermann et al. 2023](#)). Si bien podrían implementarse modelos más complejos para describir adecuadamente estas dinámicas ([Eckernäs et al. 2023](#)), nuestra elección tiene el mérito de constituir una descripción cualitativa de los efectos transitorios de la DMT sin incurrir en una proliferación de parámetros libres requeridos para un mayor realismo neurobiológico. Además, la resolución temporal comparativamente pobre de fMRI puede constituir un límite para las ventajas obtenidas al incluir una descripción más sofisticada de la farmacodinámica. Esta limitación podría abordarse reproduciendo nuestro trabajo con datos de modalidades de imágenes con mayor resolución temporal, tales como EEG y MEG.

En resumen, nuestro trabajo modela por primera vez la transición hacia el estado psicodélico inducida por una dosis intravenosa de DMT. En el futuro, la implementación de modelos biológicos más realistas podría contribuir a nuestra comprensión de cómo la interacción entre drogas, neurotransmisores y receptores es capaz de iniciar una cascada de eventos neuronales que, en última instancia, resulta en un estado cerebral global asociado con alteraciones profundas en la conciencia y el procesamiento cognitivo ([Aday et al. 2020](#)). La combinación de estos modelos con una descripción más detallada de la farmacocinética y farmacodinámica de las drogas también podría contribuir a explicar los efectos multifásicos potenciales de algunos compuestos psicodélicos, y para investigar los mecanismos detrás de sus efectos duraderos, los cuales constituyen un aspecto fundamental para su uso clínico en el tratamiento de pacientes con depresión y otros trastornos psiquiátricos.



## Capítulo 6

# Multiestabilidad impulsada por ruido vs. caos determinista en modelos fenomenológicos de actividad cerebral

En este capítulo exploramos el caos determinista como una alternativa a la multiestabilidad inducida por ruido con el fin de reproducir observables estadísticos calculados a partir de registros de resonancia magnética funcional (fMRI) en estado de reposo. La dinámica caótica ocurre en la proximidad de atractores extraños, es decir, conjuntos fractales que dan lugar a trayectorias acotadas pero aperiódicas y altamente dependientes de las condiciones iniciales. Entre otros mecanismos posibles (como el ciclo heteroclínico y la itinerancia caótica), la presencia de estos atractores proporciona a los sistemas dinámicos caóticos una dinámica metaestable compleja sin necesidad de incorporar ruido al sistema. Si bien la posibilidad de caos determinista ha sido explorada en registros neuronales en distintos organismos y escalas de medición, las consecuencias de incluir caos determinista en la dinámica local de modelos de la actividad global cerebral humana no han sido investigadas sistemáticamente hasta el momento. Nuestro objetivo no es entrar en la discusión de larga data sobre si el caos determinista es una propiedad fundamental de la actividad cerebral. En cambio, nos centramos en una cuestión más pragmática: determinar si el caos determinista permite construir modelos que reproduzcan mejor los datos empíricos, superando algunas limitaciones de los modelos de equilibrio impulsados por ruido aditivo. En particular, nos interesa evaluar la capacidad de ambos enfoques para reproducir simultáneamente múltiples observables empíricos. Nuestra principal motivación es identificar la dinámica

más sencilla capaz de reproducir varias características fundamentales de la actividad cerebral espontánea de forma simultánea, esperando que estos resultados puedan contribuir al futuro desarrollo de modelos biológicamente realistas. Los resultados y discusiones de este capítulo fueron publicados en (Piccinini et al. 2021).

## 6.1. Introducción

En los últimos años, los modelos de actividad cerebral global han sido ampliamente explorados para investigar los mecanismos subyacentes a distintos estados cerebrales, tanto saludables como patológicos. También han sido utilizados para simular los efectos de la estimulación cerebral y para generar bases de datos que optimicen la clasificación de neuroimágenes mediante aprendizaje automático (Deco et al. 2018; Jirsa et al. 2017; Kringelbach et al. 2020; Deco et al. 2019; Deco et al. 2018; Deco et al. 2017; Perl et al. 2020; Perl et al. 2020; Perl et al. 2021; Ipiña et al. 2020; Jobst et al. 2017; Kunze et al. 2016). En estos modelos, la elección de la dinámica local determina el rango de comportamientos cualitativamente distintos que pueden obtenerse, su complejidad (es decir, el número de parámetros libres), y el grado de realismo biofísico (Deco et al. 2008; Breakspear 2017). Cuando se trata de modelar las características de la actividad cerebral espontánea registrada con técnicas como fMRI, los modelos fenomenológicos surgen como una elección natural. Una propiedad frecuentemente observada en los modelos fenomenológicos es la dinámica impulsada por ruido desarrollándose cerca de una bifurcación (Deco et al. 2012; Deco et al. 2017; Golos et al. 2015; Hansen et al. 2015). Para los modelos deterministas atraídos hacia soluciones estables o periódicas, el ruido es fundamental para evitar que la dinámica estacionaria quede atrapada en un estado de equilibrio. Así, la introducción *ad hoc* de ruido en un sistema dinámico cerca de una bifurcación asegura el cambio estocástico entre diferentes atractores, proporcionando a la simulación la variabilidad observada en los datos empíricos.

Otra elección clave a tomar al construir un modelo global del cerebro es el observable a reproducir por el mismo. Dado que la evolución temporal exacta de sistemas complejos como el cerebro humano se considera muy difícil de predecir, los observables suelen codificar el comportamiento del sistema en un sentido estadístico. Dos ejemplos bien conocidos son la matriz de conectividad funcional (FC) (Smith et al. 2013; Ipiña et al. 2020), y la conectividad funcional dinámica (FCD), que representa la similitud entre las matrices de FC calculadas en ventanas cortas en diferentes momentos (Hansen et al. 2015; Deco et al. 2017). El primero de estos dos observables es útil para representar el acoplamiento funcional en escalas de tiempo largas o 'estáticas', mientras que el segundo tiene como objetivo capturar cambios dinámicos (Cavanna et al. 2018). También es posible definir otros observables, ya sea evaluando características

estáticas o dinámicas de la actividad cerebral.

La posibilidad de definir múltiples observables plantea un problema en el proceso de construcción de modelos de actividad cerebral global. Este problema aparece especialmente para el caso de modelos basados en dinámicas de equilibrio impulsadas por ruido. Si un sistema impulsado por ruido debe estar en una combinación particular de parámetros para asegurar la cercanía a una bifurcación para lograr la reproducción de un cierto observable estadístico, ¿es posible asumir que la misma combinación de parámetros reproducirá con éxito otros observables estadísticos igualmente significativos? Alternativamente, ¿qué tipo de dinámicas locales permiten dinámicas cerebrales complejas sobre un amplio rango de valores de parámetros? Para responder estas preguntas, es necesario investigar sistemáticamente la capacidad de los modelos de equilibrio impulsados por ruido para reproducir simultáneamente múltiples observables empíricos.

Para responder estas preguntas, investigamos las dinámicas de osciladores de Stuart-Landau (Deco et al. 2017) y Rössler (Letellier et al. 2006; Petkoski et al. 2019) acoplados mediante la conectividad estructural definida en la sección 3.1.3. Estos sistemas dinámicos constituyen ejemplos simples capaces de exhibir multiestabilidad impulsada por ruido y caos determinista, respectivamente. El oscilador de Stuart-Landau experimenta una bifurcación de Hopf supercrítica, capturando así la dicotomía entre la dinámica de punto fijo gobernada por ruido y la actividad oscilatoria armónica (Deco et al. 2017). Debido a su simplicidad conceptual, se ha utilizado como base de modelos fenomenológicos en varias publicaciones previas (Jobst et al. 2017; Ipiña et al. 2020; Deco et al. 2019; Deco et al. 2018; Perl et al. 2020; Perl et al. 2021). Por otro lado, el oscilador de Rössler puede dar lugar a un atractor extraño, y se considera uno de los ejemplos más simples de dinámica caótica (Letellier et al. 2006). A continuación, exploramos y comparamos cómo estos dos modelos reproducen varios observables empíricos calculados a partir de registros de fMRI, enfatizando la capacidad de reproducir varios observables en simultáneo.

## 6.2. Métodos

### 6.2.1. Participantes y adquisición de datos de EEG-fMRI

Los datos empíricos utilizados en este trabajo se detallan en la sección 3.1.1.

### 6.2.2. Construcción del modelo global del cerebro

El procedimiento general para la construcción del modelo global del cerebro se presenta en la Figura 6.1. Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 2.4, construimos modelos

computacionales de la actividad global del cerebro asignando reglas dinámicas locales a 90 nodos que abarcan toda la materia gris cortical y subcortical. Estos nodos se acoplaron utilizando la matriz de conectividad anatómica detallada en la sección 3.1.3. Introdujimos el parámetro  $G$  para escalar globalmente los acoplamientos anatómicos, modelando así cambios en la intensidad general de las interacciones entre regiones cerebrales.

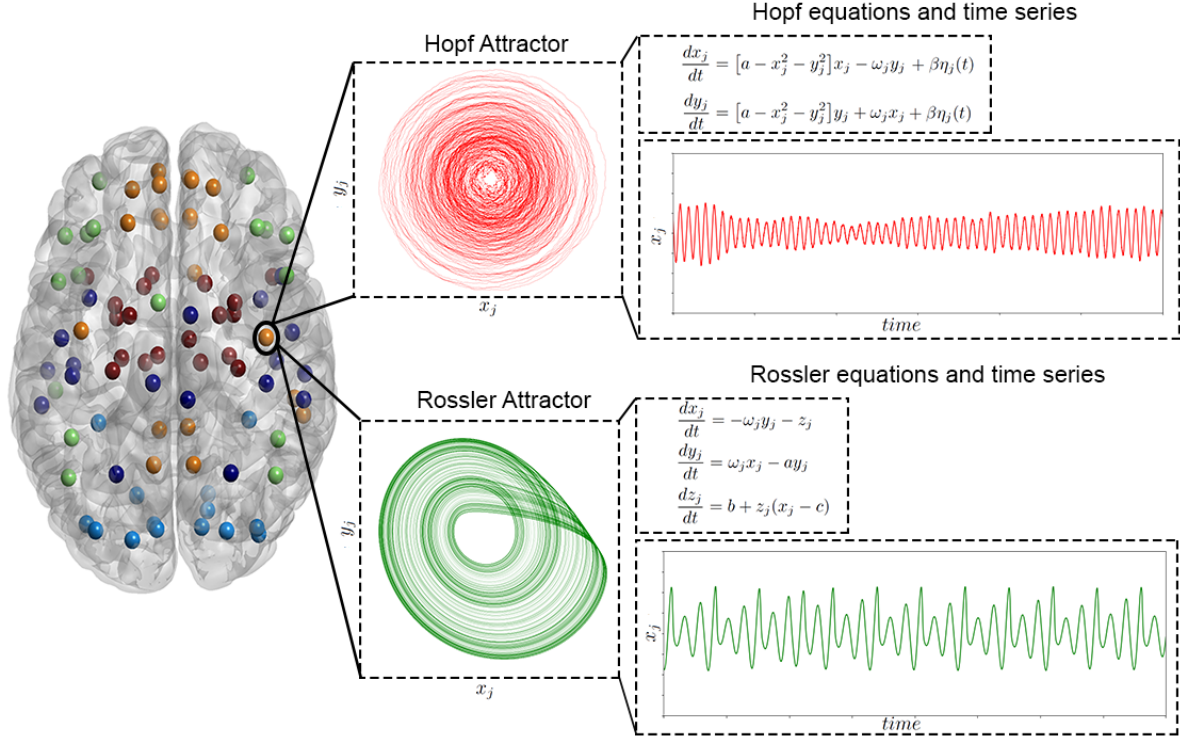


Figura 6.1: **Esquema del proceso seguido para construir los modelos globales del cerebro.** Los 90 nodos que abarcan la materia gris cortical y subcortical se acoplaron mediante la matriz de conectividad anatómica  $C_{i,j}$  estimada utilizando tractografía probabilística aplicada a datos de DTI. Construimos dos modelos que difieren en la elección de la dinámica local: un modelo presenta multiestabilidad impulsada por ruido (osciladores de Stuart-Landau, en rojo), y el otro modelo presenta caos determinista local (osciladores de Rössler, en verde). En ambos casos, la dinámica local se acopló según la matriz  $C_{i,j}$  escalada por un factor  $G$ . A la derecha, ilustramos proyecciones típicas del espacio de fases 2D y series temporales para el oscilador de Stuart-Landau cerca de la bifurcación de Hopf, y para el oscilador de Rössler en el régimen caótico. En el primer caso, la dinámica presenta modulaciones complejas de amplitud debido a la alternancia estocástica entre los atractores de punto fijo y de ciclo límite. En el segundo caso, la dinámica presenta un comportamiento aperiódico que se desarrolla en la proximidad de un atractor extraño.

Para determinar la frecuencia natural de la dinámica local, estimamos la frecuencia domi-

nante en cada nodo ( $\omega_j$ ) como el pico de la transformada de Fourier (promediada en todos los participantes) en el espacio de frecuencias de la serie temporal de fMRI.

La señal de fMRI correspondiente al nodo  $j$  fue simulada por la variable  $x_j$  de la ecuación diferencial que modela la dinámica local, integrada utilizando un algoritmo de Runge-Kutta de segundo orden con un paso de tiempo de 0.1. Para cada modelo y cada combinación de parámetros, generamos un número de simulaciones que coincidían con el número de sujetos en el conjunto de datos empíricos. Las series temporales simuladas se muestrearon de manera que coincidieran con la frecuencia de muestreo de los datos de fMRI (*downsampling*).

### Modelo de Hopf

Para la multiestabilidad impulsada por ruido, consideramos una dinámica local dada por el oscilador de Stuart-Landau, que es equivalente a la forma normal de una bifurcación de Hopf supercrítica. Las ecuaciones diferenciales para el nodo  $j$ -ésimo están dadas por,

$$\begin{aligned}\frac{dx_j}{dt} &= [a - x_j^2 - y_j^2]x_j - \omega_j y_j + G \sum_i C_{ij}(x_i - x_j) + \beta \eta_j(t) \\ \frac{dy_j}{dt} &= [a - x_j^2 - y_j^2]y_j + \omega_j x_j + G \sum_i C_{ij}(y_i - y_j) + \beta \eta_j(t)\end{aligned}\tag{6.1}$$

donde  $\eta_j(t)$  representa ruido gaussiano aditivo,  $\beta$  es el parámetro de escala del ruido,  $G$  es el parámetro de escala de la conectividad anatómica, y  $a$  es el parámetro de bifurcación. Para una bifurcación de Hopf no acoplada,  $a < 0$  resulta en un atractor de punto fijo y  $a > 0$  en un ciclo límite atractivo, lo que conduce a oscilaciones armónicas en la frecuencia natural del nodo  $\omega_j$ . Para  $a \approx 0$ , el sistema alterna entre ambas soluciones como consecuencia del término de ruido aditivo, como se muestra en la Figura 6.1 y la Ecuación 6.1.

### Modelo de Rössler

Para el caos determinista consideramos dinámicas locales dadas por el oscilador de Rössler, que es un sistema de tres ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que exhiben dinámicas caóticas para ciertas combinaciones de parámetros. Las ecuaciones diferenciales para el nodo  $j$ -ésimo están dadas por,

$$\begin{aligned}\frac{dx_j}{dt} &= -\omega_j y_j - z_j + G \sum_i C_{ij}(x_i - x_j) \\ \frac{dy_j}{dt} &= \omega_j x_j - a y_j \\ \frac{dz_j}{dt} &= b + z_j(x_j - c)\end{aligned}\tag{6.2}$$

donde  $a$ ,  $b$  y  $c$  son parámetros libres del modelo y  $G$  es el factor de escala global de la conectividad anatómica. Como punto inicial fijamos los parámetros  $b=0.01$  y  $c=13.44$  usando un algoritmo genético (ver la siguiente sección). Dado que las frecuencias naturales de la actividad cerebral son  $\omega_0 \sim 0.3$ , las ecuaciones se reescalaron usando un factor  $\gamma = 0.3$  para coincidir con las frecuencias empíricas y al mismo tiempo preservar las dinámicas de los osciladores. Nótese que los parámetros elegidos conducen a dinámicas caóticas (ver Figura 6.1).

### 6.2.3. Selección de parámetros de Rössler

Dado que hay una discrepancia en el número de parámetros libres entre los dos modelos, aplicamos un procedimiento de optimización estocástica (algoritmo genético) para fijar dos de los tres parámetros del modelo de Rössler. Siguiendo trabajos previos (Ipiña et al. 2020), utilizamos uno menos el índice de similitud estructural (1-SSIM) como la métrica de distancia entre las matrices de conectividad funcional simuladas y empíricas (Dosselmann et al. 2011) (remitirse a la sección 6.2.7 para su definición). El algoritmo genético comenzó con una generación de 10 conjuntos de parámetros ('individuos') elegidos al azar en el rango  $[0.0, 0.3]$ ,  $[0.0, 0.3]$ ,  $[0.0, 14]$  y  $[0.0, 3.0]$  para  $a$ ,  $b$ ,  $c$  y  $G$ , respectivamente. Se asignó una puntuación proporcional a la función objetivo a cada individuo. Posteriormente, se eligió un grupo de individuos en función de su puntuación ('padres'), y se aplicaron operaciones de cruce, mutación y selección de élite para crear la siguiente generación. Estas tres operaciones se pueden describir brevemente de la siguiente manera: 1) la selección de élite ocurre cuando un individuo de una generación muestra una función objetivo extraordinariamente baja en comparación con los otros individuos, por lo que esta solución se replica sin cambios en la siguiente generación; 2) el operador de cruce consiste en combinar dos padres seleccionados para obtener un nuevo individuo que lleve información de cada padre a la siguiente generación; 3) el operador de mutación puede cambiar un individuo seleccionado para inducir una alteración aleatoria.

Siguiendo el trabajo de Ipiña et al. (Ipiña et al. 2020), el 20 % de cada nueva generación se creó mediante selección de élite y el 80 % mediante cruce de los padres, con una probabilidad del 5 % de posibles mutaciones dentro de este último grupo. Se generó así una nueva población ("descendencia") y se utilizó de manera iterativa como la siguiente generación hasta que se cumplieron los criterios de finalización, que consistían en alcanzar una función objetivo promedio menor que  $10^{-5}$  a lo largo de las últimas 50 generaciones, u obtener un valor constante para la función objetivo durante 50 generaciones. Después de aplicar el algoritmo de optimización, los valores de parámetros correspondientes al mejor ajuste fueron  $a = 0.3$ ,  $b = 0.01$ ,  $c = 13.44$  y  $G = 1.5$ . Este procedimiento se utilizó para fijar los parámetros  $b$  y  $c$ . La exploración de los

parámetros  $a$  y  $G$  se realizó exhaustivamente a posteriori (ver sección 6.2.6).

#### 6.2.4. Sincronía de fase y metaestabilidad

Extrajimos las fases de las señales de fMRI, filtradas mediante un filtro pasa banda, para cada una de las 90 regiones cerebrales y para cada sujeto. Las fases se obtuvieron aplicando la transformada de Hilbert tal como se explicó en la sección 3.3.3. A partir de estas calculamos el parámetro de orden de Kuramoto del sistema y dos magnitudes asociadas al mismo: la *sincronía* (promedio temporal) y la *metaestabilidad* (desviación estándar del parámetro de orden). Esto se hizo por sujeto y posteriormente se promediaron estas medidas entre los sujetos. Recordemos que la sincronía representa el grado global de sincronización promediado temporalmente entre todos los nodos del sistema, mientras que la metaestabilidad proporciona información sobre la variabilidad temporal en el nivel de sincronización.

#### 6.2.5. Cuantificación del exponente de Lyapunov global

Establecer si un sistema tiene un comportamiento caótico depende del cálculo del exponente de Lyapunov 2.3.1. En particular, un exponente de Lyapunov máximo (MLE) mayor que cero se utiliza como indicador de caos (Pikovsky et al. 2001). Para evaluar el comportamiento caótico de la red de osciladores de Rössler acoplados calculamos el MLE a partir de trayectorias en el espacio de variables completo, siguiendo un método numérico estándar publicado por Sprott (Sprott 2003; Xu et al. 2018).

#### 6.2.6. Ajuste del modelo

Para cada métrica de distancia a optimizar, realizamos una exploración exhaustiva del espacio de parámetros variando los dos parámetros libres de los modelos, correspondientes al parámetro de acoplamiento global  $G$  y al parámetro de modelo libre  $a$ , donde  $a$  se cambió homogéneamente en todos los nodos. La fuerza de acoplamiento global  $G$  se varió de 0 a 3 en pasos de 0.05, el parámetro de bifurcación de Hopf  $a$  de -0.15 a 0.15 (rango elegido para incluir el punto de bifurcación), y el parámetro de Rössler  $a$  de 0.01 a 0.31 (rango así definido para asegurar exponentes de Lyapunov positivos de la dinámica local), ambos en pasos de 0.005. Para cada combinación de parámetros calculamos múltiples observables: FC, FCD, *sincronía* y *metaestabilidad*; posteriormente, utilizamos diferentes métricas de distancia para comparar los observables empíricos y simulados. Este procedimiento se realizó nueve veces - el equivalente a la cantidad de sujetos utilizados- bajo exactamente las mismas condiciones, y las métricas de distancia resultantes se promediaron, seleccionando los parámetros óptimos como aquellos que

produjeron el valor más bajo del promedio de la métrica de distancia determinada.

### 6.2.7. Métricas

#### Comparación entre FCs

Para calcular la distancia entre las matrices de FC empíricas y simuladas utilizamos tres métricas diferentes: distancia de Frobenius (o Euclidiana) (normalizada por la norma de la matriz de FC empírica), distancia de correlación (1-Correlación) y la distancia 1-SSIM. Con estas tres métricas se obtuvo un valor de cada métrica de distancia para cada combinación de parámetros y por cada simulación.

#### Comparación entre sincronía y metaestabilidad

La sincronía de fase y la metaestabilidad se calcularon para cada elección de parámetros a partir de las series temporales simuladas filtradas aplicando el mismo procedimiento que para los datos empíricos. Para poder comparar las magnitudes empíricas vs simuladas, calculamos la diferencia entre los observables simulados y empíricos, y luego normalizamos los resultados dividiendo por el valor empírico:

$$M = \frac{O_{simulated} - O_{empirical}}{O_{empirical}} \quad (6.3)$$

donde  $M$  representa la métrica de distancia,  $O_{simulated}$  denota la sincronía o metaestabilidad obtenida a partir de los datos simulados, y  $O_{empirical}$  denota los valores empíricos.

#### FCDs y métrica asociada

Para caracterizar la estructura temporal de las fluctuaciones en estado de reposo, calculamos las matrices de FCD ([Hansen et al. 2015](#); [Deco et al. 2008](#)). Cada señal BOLD de longitud completa de 50 minutos se dividió en  $M = 148$  ventanas deslizantes de 60 segundos, con un solapamiento de 40 segundos. Para comparar las matrices de FCD recopilamos los elementos de la matriz triangular superior y comparamos la distribución resultante (entre todos los participantes) con la obtenida entre todas las simulaciones utilizando el estadístico de Kolmogorov-Smirnov (KS) como métrica de distancia. Esta métrica cuantifica la diferencia máxima entre las funciones de distribución acumulativa de dos muestras.

## 6.3. Resultados

### 6.3.1. Observables empíricos promediados por grupo

Calculamos un conjunto de observables estadísticos a partir de datos empíricos de resonancia magnética funcional (fMRI) en estado de reposo adquiridos durante sesiones de escaneo relativamente largas (50 minutos) para 9 participantes sanos y despiertos. La Fig.6.2 muestra la matriz de FCD y el histograma obtenido a partir de la parte diagonal superior de la matriz (agrupada entre todos los participantes).

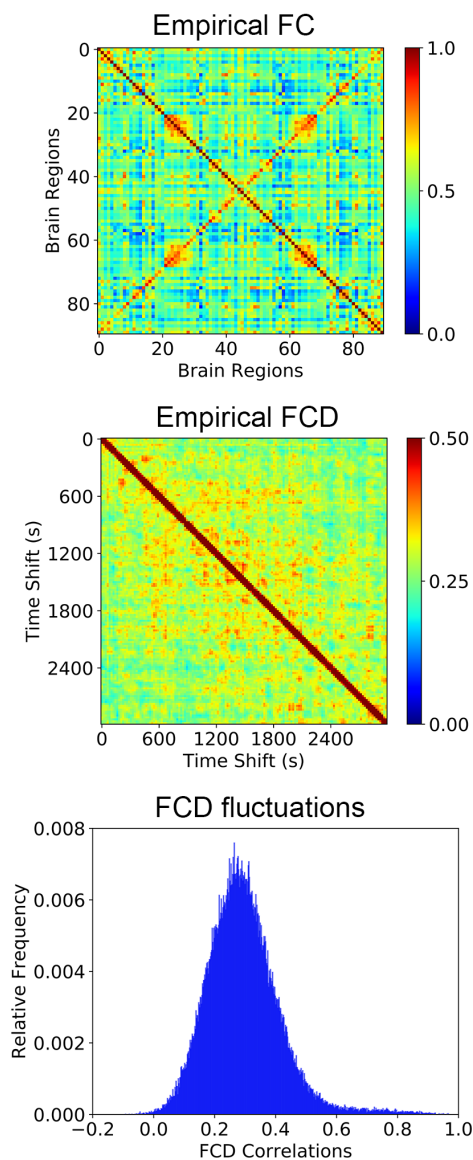


Figura 6.2: **Observables estáticos y dinámicos empíricos promediados.** La matriz de FC promediada (arriba), la matriz de FCD de un sujeto a modo de ejemplo (centro), y el histograma de los valores de FCD (abajo).

Otros observables empíricos relacionados con la dinámica de la actividad cerebral, como la sincronía de fase y la metastabilidad (Jobst et al. 2017), se calcularon para cada participante y luego se promediaron en toda la muestra, siguiendo el procedimiento descrito en la sección de Métodos.

### 6.3.2. Ajuste de modelos globales del cerebro a las matrices FC empíricas

Realizamos una exploración exhaustiva del espacio de parámetros para los modelos de Hopf y Rössler, calculando cada uno de las tres métricas diferentes descritas en la sección de Métodos (1-Correlación, 1-SSIM y distancia Frobenius) para cada combinación de valores de parámetros. Los resultados (promediados entre todas las realizaciones) se muestran en la Fig.6.3A.

Como se esperaba a partir de trabajos previos (Jobst et al. 2017; Piccinini et al. 2022; Ipiña et al. 2020), observamos que para el modelo de Hopf, el mejor ajuste ocurrió cerca del punto de bifurcación ( $a = 0$ ) para todas las métricas. Para el modelo de Rössler, en cambio, se obtuvieron ajustes comparativamente buenos para las tres métricas en un rango más amplio de valores de parámetros. La dinámica global del modelo de Rössler presentó exponentes de Lyapunov nulos y positivos en el rango explorado de parámetros (mostrados como la curva roja superpuesta sobre la matriz de 1-Correlación).

Notemos que los resultados mostrados en la Figura 6.3 se obtuvieron explorando el parámetro  $a$  de Rössler. La Figura 6.3B muestra las matrices de FC obtenidas para las combinaciones de parámetros óptimos usando cada métrica como función objetivo. A simple vista observamos una mayor consistencia entre las matrices de FC simuladas con el modelo de Rössler. Una caracterización adicional de estos resultados se muestra en la Figura 6.3C, presentando una comparación de las distancias normalizadas (1 menos la bondad de ajuste,  $1 - GoF$ ), en función del parámetro de escala  $G$ , utilizando como parámetro  $a$  del modelo el obtenido al optimizar la distancia Frobenius. Se puede observar un parámetro de acoplamiento óptimo para varias de las métricas, con la excepción de la distancia Frobenius y 1-SSIM en el modelo de Hopf. Para el modelo de Rössler, todas las métricas presentaron un valor óptimo de  $G$  claramente definido, que también fue comparativamente similar entre ellas.

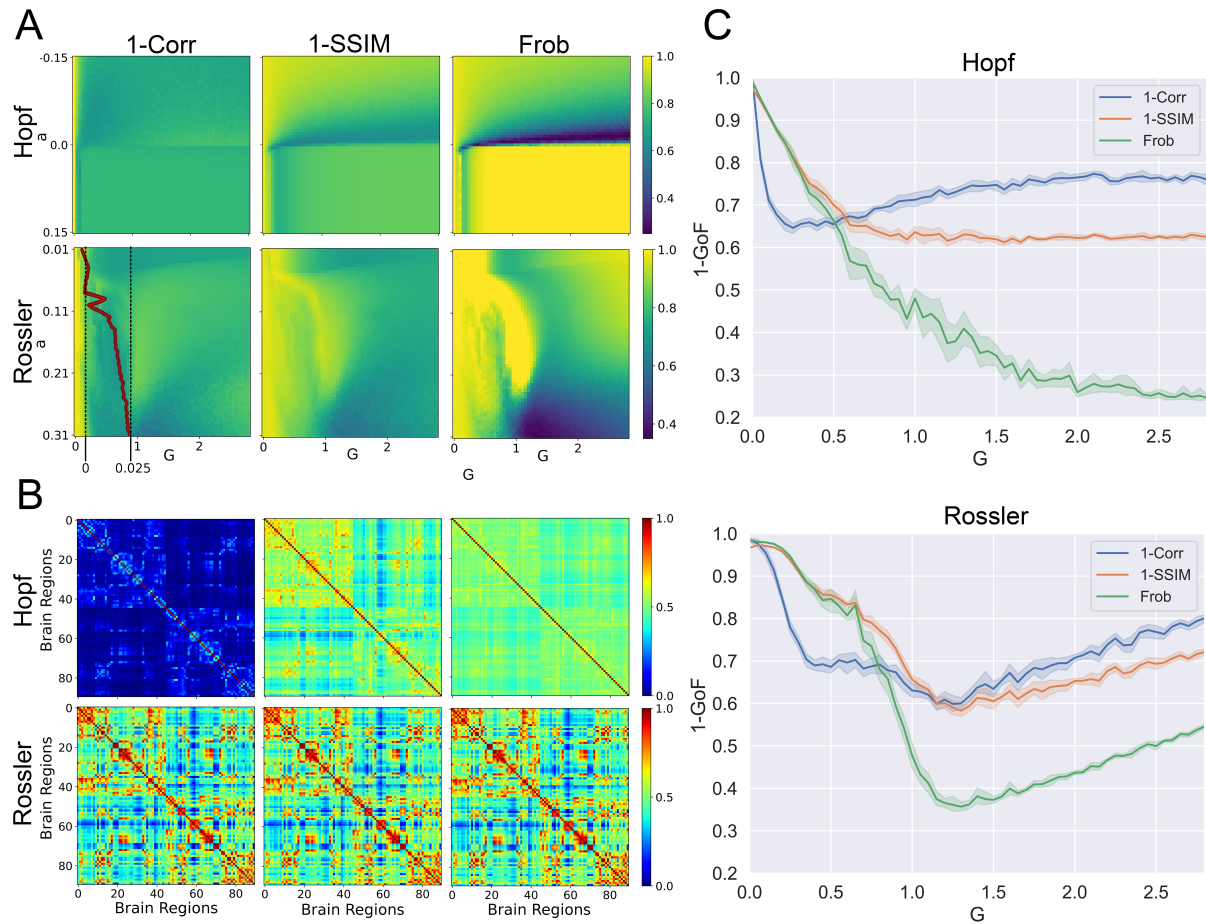


Figura 6.3: **Modelos cerebrales ajustados a métricas FC estáticas.** (A) Exploración exhaustiva del espacio de parámetros para los modelos de Hopf y Rössler. Las matrices codificadas por colores muestran la distancia entre las matrices de FC simuladas y empíricas según tres métricas diferentes: 1-Correlación, 1-SSIM y distancia Frobenius. El exponente de Lyapunov para la dinámica global del modelo de Rössler se muestra como una curva roja superpuesta sobre la matriz de 1-Correlación en función del parámetro  $a$ . (B) Las matrices de FC calculadas usando las combinaciones de parámetros óptimos obtenidas a partir de cada métrica de distancia. (C) Las tres métricas en cuestión calculadas para ambos modelos en función del parámetro de acoplamiento  $G$ , utilizando el mejor parámetro  $a$  obtenido a partir de la optimización de la distancia Frobenius.

### 6.3.3. Ajuste de modelos cerebrales a observables dinámicos

A continuación, realizamos el mismo análisis pero con el propósito de reproducir tres observables 'dinámicos': la distribución de valores de FCD, la sincronía y la metastabilidad. El panel izquierdo de la Figura 6.4A muestra la distancia KS entre la distribución de valores de FCD simulados y empíricos para todas las combinaciones de parámetros.

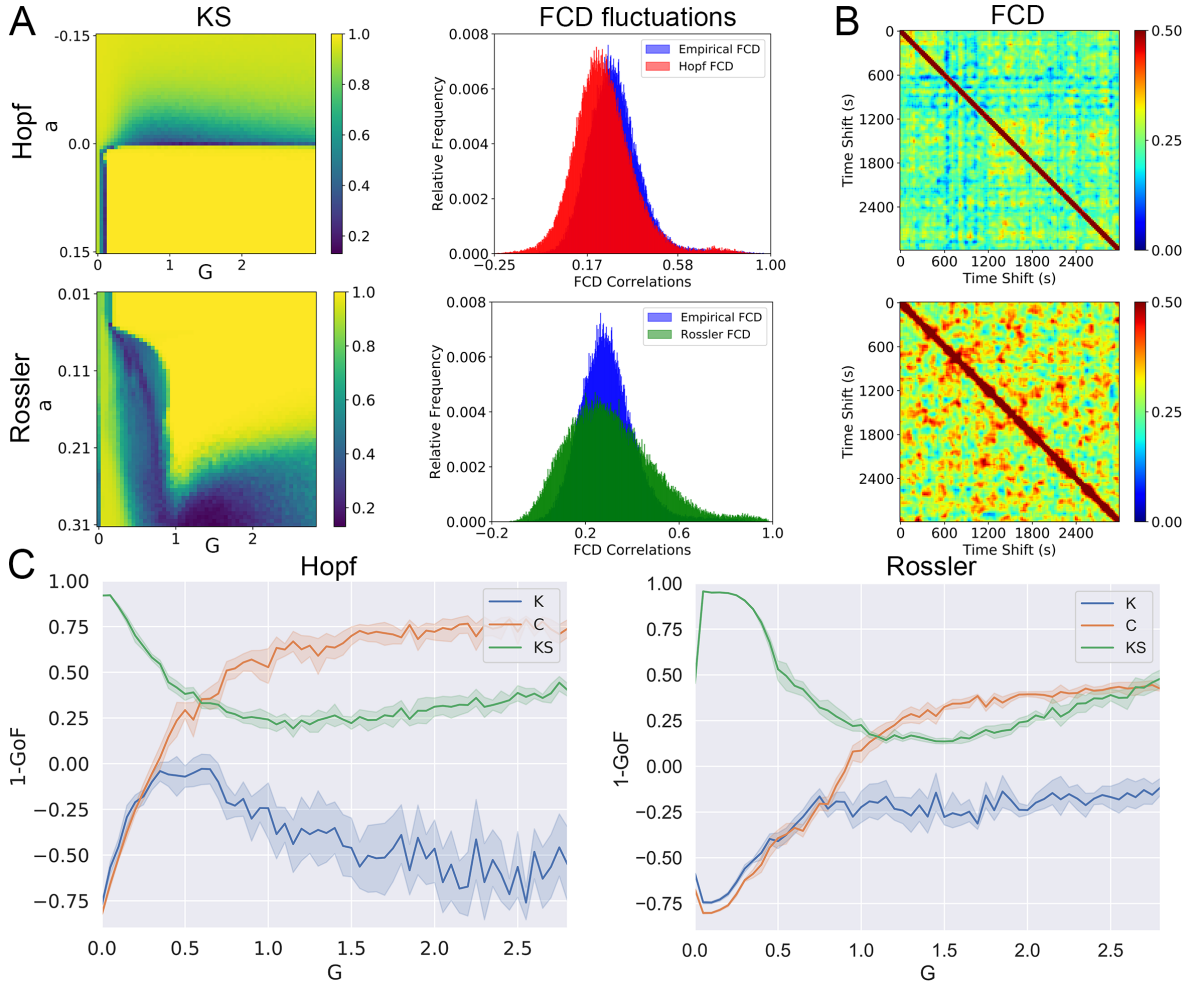


Figura 6.4: **Modelos cerebrales ajustados a observables dinámicos.** (A) Distancia KS entre la distribución de valores de FCD simulados y empíricos calculados para todas las combinaciones de parámetros y para ambos modelos. El mejor ajuste se obtuvo para  $a \approx 0$  para el modelo de Hopf y para valores altos de  $a$  para el modelo de Rössler. El panel derecho muestra los histogramas de los valores de FCD obtenidos para los parámetros óptimos optimizados utilizando la distancia KS, junto con la distribución empírica. (B) Ejemplos de matrices de FCD para ambos modelos calculadas utilizando los parámetros óptimos obtenidos a partir de la optimización de la distancia KS. (C) Distancia KS, metastabilidad (K) y distancia de sincronía (C) entre datos simulados y empíricos en función de  $G$ , calculados para el mejor  $a$  obtenido utilizando la estadística KS.

Una vez más, podemos ver que el modelo de Rössler presentó una región amplia de valores óptimos. El panel derecho de la figura presenta los histogramas de los elementos de las FCDs obtenidas con los parámetros óptimos, determinados mediante la distancia KS, junto con la distribución empírica representada en azul. Podemos ver que la distribución óptima de la FCD para el modelo de Rössler parece estar sesgada hacia la derecha, mientras que la distribución

óptima para el modelo de Hopf sigue una distribución normal centrada alrededor de la media empírica.

La Figura 6.4B muestra, para ambos modelos, ejemplos de matrices de FCD simuladas utilizando los parámetros que minimizaron la métrica. Para el modelo de Rössler, las correlaciones positivas fueron más generalizadas; en particular, la observación de correlaciones positivas lejos de la diagonal principal implica matrices de FC similares para ventanas temporales en tiempos distantes. Se observa un patrón similar en el ejemplo de la matriz de FCD empírica proporcionada en la Figura 6.2.

Calculamos la distancia entre los valores de metastabilidad y sincronía simulados y empíricos restando los valores simulados y normalizando, como se explica en la sección 6.2.7. La Figura 6.4C muestra cómo cambian la distancia KS, la distancia de metastabilidad (K) y la de sincronía (C) en función de  $G$  para el mejor parámetro  $a$  obtenido utilizando la estadística de KS. Ningún modelo presentó un mínimo de la curva de distancia KS que coincidiera con los de las otras dos métricas. Vale aclarar que, más allá de obtener acá valores negativos para algunas métricas, los óptimos fueron siempre valores cercanos a cero.

#### 6.3.4. Comparación de los valores óptimos de distancia entre modelos

La Figura 6.5 presenta una comparación de  $1 - GoF$  para todas las métricas y observables empíricos reproducidos por ambos modelos.

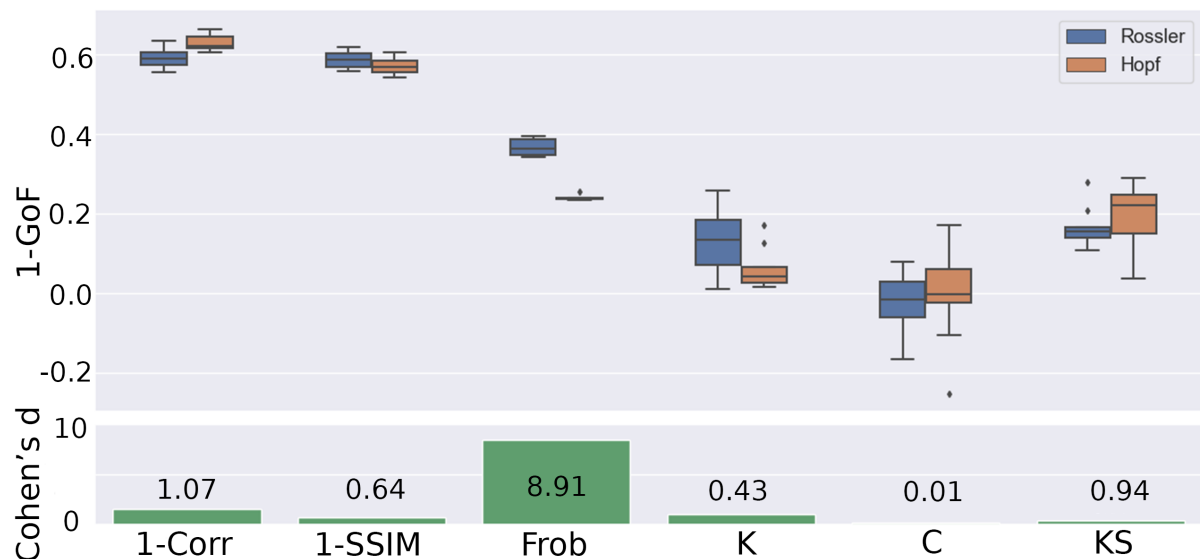


Figura 6.5: **Comparación de  $1 - GoF$  para todas las métricas y observables entre ambos modelos.** El panel inferior presenta el tamaño del efecto (Cohen's d) entre ambos modelos para cada una de las métricas.

Estos valores se obtuvieron a partir de los procedimientos de optimización exhaustiva presentados en las Figuras 6.3 y 6.4, es decir, extrajimos el mínimo de cada grilla de exploración exhaustiva y los condensamos todos en la Figura 6.5 (panel superior). Evaluamos, también, el tamaño del efecto entre las bondades de ajuste de los modelos óptimos utilizando la medida de Cohen's  $d$  (Figura 6.5, panel inferior) (Fritz et al. 2012). Se observa que, en general, todas las métricas de distancia muestran valores similares para ambos modelos, con excepción de la distancia de Frobenius calculada entre las matrices de FC simuladas y empíricas, para la cual el modelo de Hopf exhibió una bondad de ajuste significativamente superior.

### 6.3.5. Ajuste de múltiples observables simultáneos

A continuación, exploramos la capacidad de cada modelo para reproducir simultáneamente múltiples observables. Para ello, primero obtuvimos los parámetros óptimos que reproducían un observable específico (siguiendo el procedimiento de exploración exhaustiva mostrado en las Figuras 6.3 y 6.4). Luego, utilizando estos parámetros, evaluamos qué tan bien las dinámicas de los modelos podían reproducir los demás observables analizados.

Los resultados de este análisis se presentan en la Figura 6.6A. Cada entrada de la matriz corresponde a la métrica indicada en la columna, evaluada usando los parámetros que optimizan la métrica de la fila. Por ejemplo, el valor 0.28 en la segunda fila y tercera columna de la matriz del modelo de Hopf representa la distancia Frobenius entre las matrices de FC empíricas y simuladas, obtenidas al simular el modelo de Hopf con los parámetros que optimizan la métrica 1-SSIM. Las barras al lado derecho de las matrices muestran el promedio de los valores a lo largo de cada fila, permitiendo visualizar cuán bien los parámetros que optimizan la métrica de cierta fila pueden reproducir todos los demás observables. La Figura 6.6B muestra una representación gráfica de las matrices de generalización presentadas en la Figura 6.6A. Cada nodo representa una métrica de distancia, y una flecha que conecta dos nodos indica que los parámetros que optimizan la métrica de origen generan valores bajos para la métrica de destino. Para un par dado de métricas A y B, calculamos el tamaño del efecto Cohen's  $d$  entre los valores óptimos de la métrica A, obtenidos tras la exploración exhaustiva del espacio de parámetros, y los valores de la métrica B, obtenidos utilizando los mismos parámetros. Un valor bajo de Cohen's  $d$  indica que ambas métricas producen valores similares para los mismos parámetros del modelo, lo que significa que esos parámetros logran reproducir simultáneamente ambos observables. Calculamos el tamaño del efecto Cohen's  $d$  para todos los pares de métricas y luego aplicamos un umbral, mostrando solo el 25% inferior de los valores de Cohen's  $d$ , los cuales se representan como conexiones entre los nodos correspondientes.

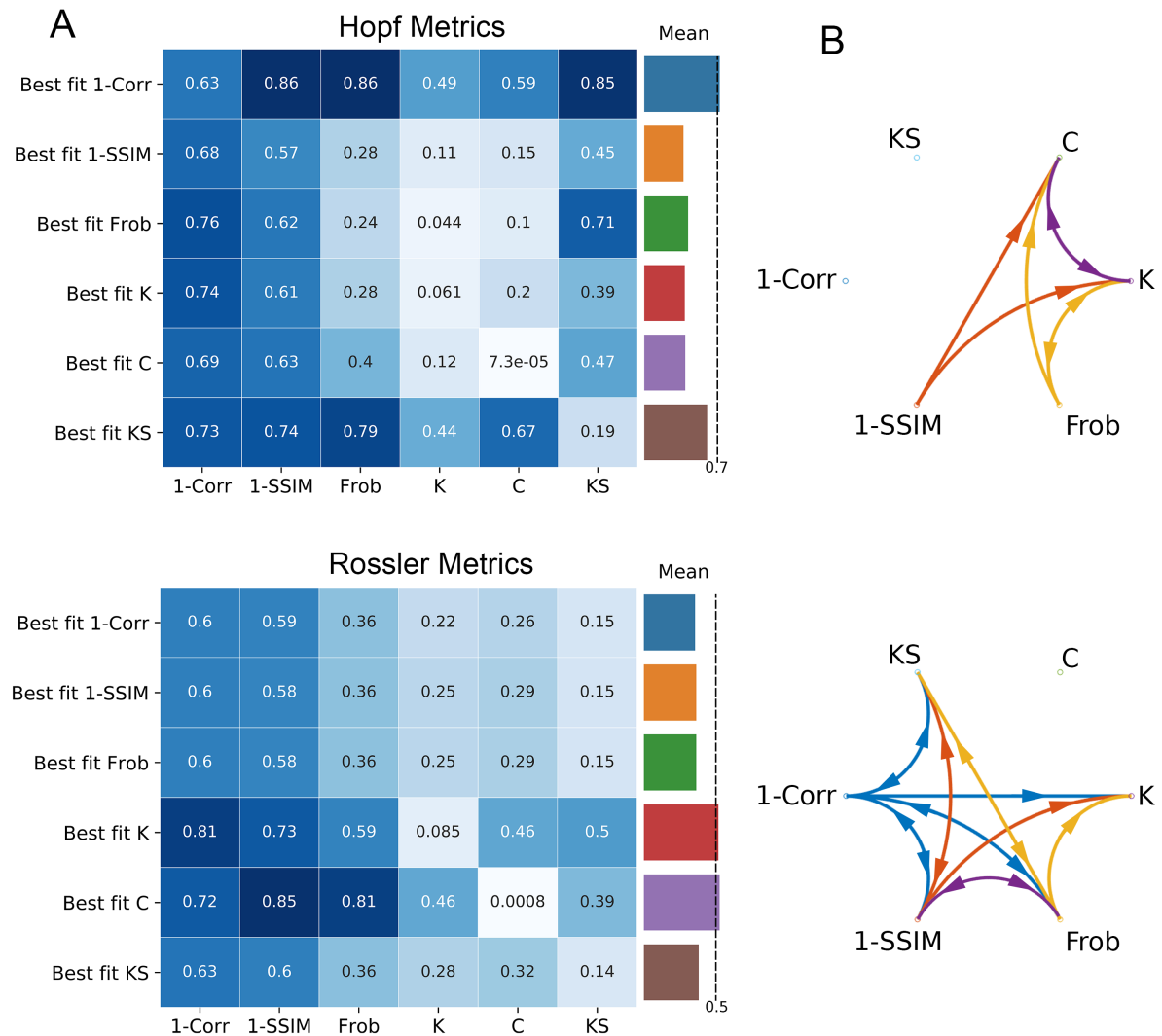


Figura 6.6: **Generalización entre observables empíricos.** (A) Matriz que contiene las métricas de distancia indicadas en las columnas evaluadas utilizando los parámetros que optimizan las métricas de distancia indicadas en las filas. Las barras en el lado derecho de la matriz indican el promedio por fila (B) Cada métrica de distancia se representa como un nodo en un gráfico, donde las flechas indican que los parámetros que optimizan la métrica de origen también producen valores bajos para la métrica de destino. Para cada par de métricas A y B (representadas por dos nodos en el gráfico), se calculó el tamaño del efecto Cohen's d entre los valores óptimos de la métrica A, obtenidos tras la exploración exhaustiva del espacio de parámetros, y los valores de la métrica B, obtenidos utilizando los mismos parámetros. Además, se aplicó un umbral para mostrar solo el 25 % de las conexiones con los valores más bajos de Cohen's d.

Se observa que el modelo de Hopf, optimizado para reproducir  $K$  y  $C$ , superó al modelo de Rössler en todas las demás métricas (pues no se observan flechas saliendo de estas métricas para el oscilador de Rössler). Sin embargo, para las matrices de FC comparadas mediante la distancia de 1-Correlación, y para las distribuciones de FCD comparadas usando la distancia KS, el modelo de Rössler superó al modelo de Hopf en todas las demás métricas.

Es importante destacar que, a pesar de su rendimiento relativamente bajo en las métricas  $C$  y  $K$ , el modelo de Rössler, optimizado para reproducir la dinámica empírica codificada en la FCD, dio lugar a parámetros que también replicaron la matriz de FC 'estática' según los tres criterios de distancia (1-Correlación, 1-SSIM y distancia de Frobenius). Por otro lado, al ajustar el modelo de Rössler a la FC 'estática', los parámetros obtenidos también se aproximaron a la distribución empírica en el caso de la FCD. Este comportamiento no se observó en el modelo de Hopf, cuyo ajuste a la FCD produjo parámetros que no coincidían con la FC estática, y viceversa. En otras palabras, el modelo de Rössler no presenta una dicotomía clara entre reproducir la FC en escalas temporales largas (matriz de FC) o reproducir la FCD, sino que es capaz de aproximarse a ambas simultáneamente.

### 6.3.6. Comparación del rendimiento de generalización entre modelos ajustados a FC y FCD

La Figura 6.7 muestra que el modelo de Rössler puede aproximar simultáneamente la FC estática y dinámica, mientras que el modelo de Hopf genera resultados inconsistentes al optimizarse para un observable y luego evaluarse en el otro. La primera fila, tanto de los paneles izquierdo como derecho, muestra la matriz de FC óptima -usando la distancia de Frobenius- junto con la distribución de valores de FCD obtenida al emplear los parámetros que optimizan la matriz de FC con la mencionada distancia. Por el contrario, la segunda fila muestra la matriz de FC calculada utilizando los parámetros que minimizan la distancia KS entre las distribuciones empírica y simulada de las FCD. Además se muestra la distribución de valores de FCD obtenida al utilizar esos mismos parámetros. A partir del panel izquierdo, se observa que el modelo de Hopf, ajustado para representar la matriz de FC, no logró capturar la distribución de valores de FCD, y viceversa. En contraste, como era de esperar según los resultados de la Figura 6.6, el modelo de Rössler aproximó simultáneamente ambos observables con la misma combinación de parámetros.

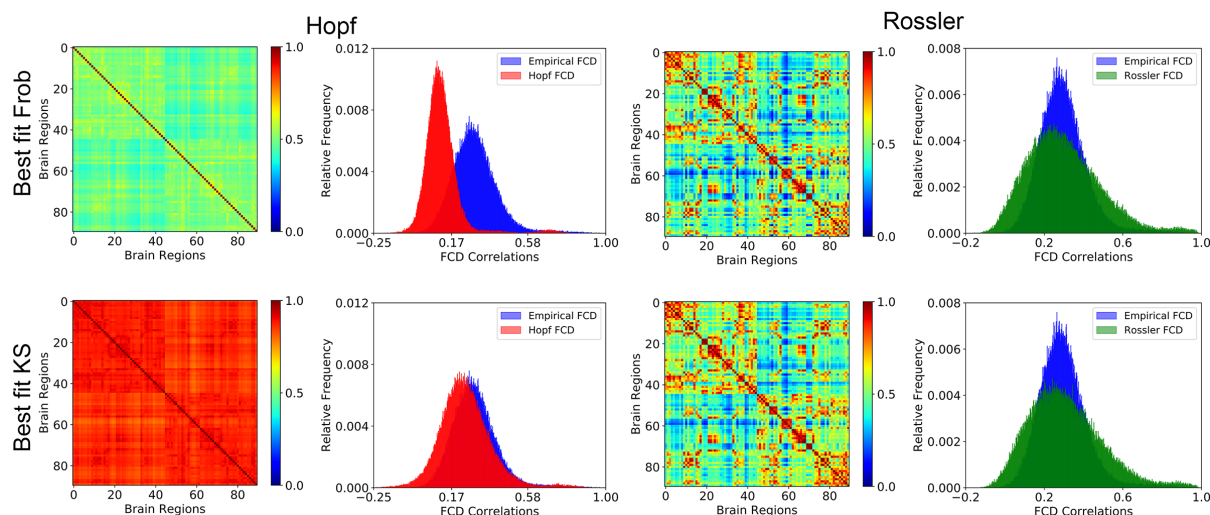


Figura 6.7: El modelo de Rössler es capaz de aproximar simultáneamente la matriz de FC empírica y la distribución de valores de FCD. Cada panel (izquierdo y derecho) presenta en su primera fila la mejor reproducción de la matriz de FC optimizada según la distancia de Frobenius, junto con la distribución de valores de FCD obtenida al emplear esos mismos parámetros. En contraste, la segunda fila muestra la matriz de FC calculada utilizando los parámetros que minimizan la distancia KS entre las distribuciones empírica y de FCD, seguida de la distribución de valores de FCD correspondiente.

## 6.4. Discusión

Al referirse a la segunda ley de Newton, el astrónomo británico Arthur Eddington definió 'fuerza' de la siguiente manera: "Una fuerza es lo que necesitamos poner en el lado izquierdo de la ecuación para obtener resultados que concuerden con los movimientos observados" (Kleppner et al. 2014). Desde esta perspectiva, la física se concibe como un esfuerzo por desarrollar modelos cada vez más precisos para describir la dinámica de la naturaleza. Aunque en la física contemporánea las estructuras matemáticas abstractas son consideradas en sí mismas una guía fundamental para la construcción teórica, la neurociencia es un campo mucho más joven que aún debe explorar diversos mecanismos para explicar la dinámica observada en los datos empíricos (Einevoll et al. 2019). En este sentido, su enfoque comparte similitudes con la interpretación de Eddington sobre la segunda ley de Newton.

Desde los descubrimientos de Hodgkin y Huxley, los modelos computacionales de la actividad neuronal pueden formularse con un alto grado de realismo biofísico (Abbott et al. 1990). Los avances en microscopía y tecnologías relacionadas han contribuido a revelar intrincadas redes de conexiones sinápticas en la escala de pocas neuronas individuales, permitiendo reconstruir

el cableado completo de columnas corticales (Oh et al. 2014). Grandes esfuerzos colaborativos, como el *HUMAN BRAIN PROJECT*, intentan integrar esta información para producir simulaciones altamente detalladas de pequeñas regiones corticales (Markram 2012). A medida que aumenta la potencia computacional y se expanden los mapas disponibles de conectividad sináptica, se espera que los modelos realistas basados en la optimización multiobjetivo sobre un gran espacio de parámetros comiencen a proporcionar predicciones a escala macroscópica, es decir, la escala investigada con herramientas de neuroimágenes como fMRI, EEG y MEG. Estas predicciones tendrán que ser consistentes con los modelos fenomenológicos previos que describieron con éxito la dinámica y la conectividad funcional de la actividad cerebral a gran escala. Por lo tanto, nuestra investigación sobre los mecanismos potenciales subyacentes a la dinámica en esta escala está motivada por la necesidad de informar y limitar el desarrollo de modelos biofísicamente realistas.

En este capítulo, exploramos dos mecanismos diferentes para generar la compleja dinámica espacio-temporal de la actividad cerebral en estado de reposo. Como se muestra en las figuras 6.3 y 6.4, un modelo basado en la multiestabilidad impulsada por ruido entre soluciones de equilibrio (modelo de Hopf) requirió una sintonización fina del parámetro de bifurcación para reproducir adecuadamente diferentes observables empíricos. Por el contrario, un modelo basado en el caos determinista (modelo de Rössler) reprodujo estos observables en un rango más amplio del parámetro del modelo, para el cual la dinámica global también exhibió exponentes de Lyapunov positivos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, debido a la naturaleza diferente de ambos modelos, los parámetros no juegan el mismo papel en la determinación de la dinámica de ambos sistemas, y por lo tanto no son directamente comparables. Esta limitación es inherente a la comparación entre modelos que presentan dinámicas cualitativamente diferentes.

Los modelos computacionales se desarrollan e implementan con el propósito de capturar ciertas características de la actividad cerebral, que dependen de la pregunta científica y de las hipótesis asociadas. Sin embargo, los modelos pueden ser difíciles de interpretar si son inconsistentes al intentar reproducir múltiples características de los datos empíricos al mismo tiempo. Como se muestra en el panel izquierdo de la figura 6.7, el ajuste óptimo del modelo de Hopf a la distribución de FCD resulta en parámetros que producen una matriz de FC muy diferente a la empírica. Es importante notar que la matriz de FC es posiblemente la métrica más utilizada para describir datos de fMRI en estado de reposo (Heuvel et al. 2010). El fracaso de los modelos de equilibrio impulsados por ruido para reproducir múltiples observables en simultáneo también se destaca en el trabajo reciente de Courtiol et al. (Courtiol et al. 2020), quienes realizaron exploraciones exhaustivas del espacio de parámetros para revelar la presencia

de puntos de trabajo óptimos muy diferentes en sistemas de osciladores acoplados. Idealmente, los modelos fenomenológicos de la actividad cerebral en su totalidad deberían ser capaces de aproximar tanto la FC 'estática' como la dinámica; sin embargo, esto podría ser difícil para los modelos de equilibrio impulsados por ruido que requieren una sintonización fina en la criticidad dinámica para producir fluctuaciones temporales de FC suficientemente complejas. En el modelo de Rössler encontramos un amplio rango de parámetros del modelo que ajustaban simultáneamente múltiples observables empíricos. Este resultado sugiere que la dicotomía entre reproducir características de FC estática o dinámica podría evitarse mediante la introducción de caos determinista en la dinámica local.

Los modelos basados en la multiestabilidad impulsada por ruido han encontrado aplicaciones generalizadas en la neurociencia computacional (Rolls et al. 2010). Dado que su dinámica puede entenderse en términos de atractores conectados por transiciones inducidas por ruido, estos modelos son más fáciles de interpretar y construir con el propósito de producir ciertos comportamientos predefinidos. Dentro del contexto específico de los modelos cerebrales, la interacción entre el ruido y la dinámica en equilibrio es suficiente para describir el repertorio de configuraciones cerebrales en reposo (Deco et al. 2012). La adición de ruido a este tipo de modelos produce fluctuaciones dinámicas en la conectividad funcional, las cuales se han establecido de manera robusta utilizando varias modalidades de imágenes (Hansen et al. 2015; Tagliazucchi et al. 2012; Hutchison et al. 2013). La inclusión del ruido no debe ser desestimada como un mecanismo *ad hoc* necesario para producir dinámicas interesantes. En su lugar, debería considerarse como la manifestación de procesos biológicos y físicos que ocurren a múltiples escalas espaciales y temporales. Los sistemas neuronales están sujetos a diversas fuentes de ruido: la actividad de una población de neuronas inevitablemente ocurre en presencia de fluctuaciones estocásticas debido a la energía térmica, al cierre y apertura de los canales de iones, la liberación intermitente de neurotransmisores y la estimulación sináptica irregular de otras neuronas, entre otras fuentes de ruido (Faisal et al. 2008; Rolls et al. 2010). Sin embargo, la interpretación biológica de los términos de ruido aditivo en modelos globales del cerebro no está claramente definida. Siguiendo el principio de la navaja de Ockham (Blumer et al. 1987), introducir fuentes desconocidas de variabilidad al modelo debería considerarse menos satisfactorio que generar variabilidad de forma endógena, producida por dinámicas intrínsecas fuera del equilibrio. Aunque el caos determinista puede ser una alternativa para inducir este comportamiento en modelos fenomenológicos a gran escala, no está claro aún cómo construir sistemáticamente modelos biofísicamente realistas cuya variabilidad se derive de dinámicas caóticas, y cuyos resultados sean consistentes con los datos experimentales.

Otro punto relevante es si los datos empíricos respaldan la existencia de caos en la dinámica cerebral. Este es un tema controvertido, posiblemente porque las herramientas experimentales actuales son insuficientes para producir evidencia que pueda considerarse como definitiva. En las últimas décadas, varios estudios indican la presencia de dinámicas caóticas en series temporales obtenidas de una amplia variedad de sistemas neuronales (Faure et al. 2001; Korn et al. 2003); sin embargo, una cantidad comparable de trabajos se ha publicado argumentando en contra de esta posibilidad (Rapp 1995; Preissl et al. 1996). Teóricamente, se acepta que la inestabilidad inherente de las dinámicas caóticas facilitaría la extraordinaria capacidad de los sistemas neuronales para responder rápidamente a los cambios externos (Hansel et al. 1992), para generar transiciones de manera flexible entre patrones de comportamiento como consecuencia a cambios del entorno, y para explorar el amplio repertorio de estados dinámicos que dota a los circuitos neuronales de notables capacidades computacionales (Rabinovich et al. 1998). Las dinámicas caóticas en el cerebro podrían surgir de varias maneras, como a partir de mecanismos intrínsecos dentro de neuronas individuales (Hindmarsh et al. 1997), o de la dinámica colectiva de redes neuronales (Hansel et al. 1996; Battaglia et al. 2007; Kadmon et al. 2015). Si bien nuestros resultados no demuestran la presencia de caos determinista en la actividad cerebral a gran escala, ilustran cómo, incluso el modelo más simple de osciladores caóticos acoplados, es capaz de reproducir simultáneamente observables de FC 'estáticos' y dinámicos. Este resultado debería tenerse en cuenta en la futura construcción de modelos globales del cerebro, independientemente de la cuestión más profunda de si la dinámica caótica representa una característica intrínseca de la actividad cerebral.

Debe destacarse que el ruido y el caos determinista no son mecanismos mutuamente excluyentes para producir dinámicas cerebrales multiestables. Como mostraron recientemente Orio et al. (Orio et al. 2018), el ruido moderado puede aumentar el comportamiento multiestable de las redes neuronales caóticas, lo que resulta en una exploración más amplia del repertorio de estados del sistema. Si bien este trabajo investigó un modelo neuronal basado en conductancia y acoplado mediante una red de tipo *small world*, presumiblemente la dinámica caótica multiestable inducida por el ruido también se podría encontrar en osciladores de Rössler acoplados mediante la conectividad anatómica realista del cerebro, una posibilidad que debería abordarse en futuros estudios.

También es importante señalar algunas limitaciones de nuestro estudio, las cuales abren oportunidades para futuras mejoras. En primer lugar, aunque consideramos interacciones instantáneas entre los nodos de la red, la interacción entre el ruido y los retardos de conducción es un factor que puede ser relevante a la hora de reproducir la dinámica de las fluctuaciones

espontáneas de la actividad cerebral (Deco et al. 2009). No obstante, dado el muestreo temporal relativamente lento de los datos de fMRI en comparación con la rápida conducción a través de axones mielinizados de largo alcance, es probable que los efectos de omitir estos retardos sean atenuados en nuestros modelos. Estudios previos han demostrado que los retardos de transmisión pueden influir en la frecuencia de la actividad cerebral simulada (Petkoski et al. 2018; Petkoski et al. 2019) y que su inclusión es relevante para reproducir correlaciones empíricas entre las envolventes de oscilaciones cerebrales medidas con MEG (Cabral et al. 2014). Sin embargo, debido a que esta información no puede extraerse a partir de datos de fMRI, nuestros modelos no pueden incorporarla. En segundo lugar, nuestros modelos no utilizaron redes de conectividad anatómica obtenidas de los mismos sujetos registrados en reposo con fMRI. En su lugar, empleamos registros de DTI de otro grupo de participantes sanos, representativos de una población adulta. Aunque este enfoque es válido, futuras investigaciones deberían incorporar matrices de conectividad individuales, especialmente al modelar la dinámica a gran escala de sujetos con anomalías estructurales derivadas de trastornos neurológicos o psiquiátricos. En tercer lugar, interpretamos directamente la variable de salida de nuestro modelo como la señal BOLD de fMRI, a partir de la cual construimos los observables simulados. Este enfoque no considera posibles interacciones entre múltiples escalas temporales, es decir, las dinámicas más rápidas que podrían influir en las fluctuaciones BOLD en escalas más lentas (Cabral et al. 2014; Schirner et al. 2018). Futuras investigaciones, basadas en datos empíricos con mayor resolución temporal (por ejemplo, MEG), deberían explorar esta posibilidad en el contexto de la dinámica caótica vs. estocástica. Por último, nuestro estudio se centró en registros inusualmente largos (50 minutos) de sujetos despiertos, lo que permitió obtener estimaciones más robustas de las medidas de FCDs. Sin embargo, para comprender mejor las implicaciones biológicas de nuestros hallazgos, será fundamental explorar la dinámica cerebral en otros estados de conciencia, como el sueño profundo, la anestesia general o en pacientes con trastornos de la conciencia (Bayne et al. 2016). Especulamos que el nivel de conciencia podría estar relacionado con el grado de caos en el modelo de mejor ajuste, una hipótesis que podrá ser evaluada en estudios futuros.

En conclusión, en esta sección mostramos que la dinámica caótica da lugar a algunas características interesantes en los modelos globales de actividad cerebral, superando a los modelos de equilibrio impulsados por ruido en la reproducción simultánea de múltiples observables empíricos. Aunque los modelos fenomenológicos estudiados pueden parecer distantes de los detalles biológicos del cerebro humano, resultan fundamentales para identificar principios dinámicos que los modelos más realistas deberían ser capaces de reproducir. Nuestros resultados destacan el valor del caos determinista como un mecanismo que no debería ser ignorado en futuros esfuerzos

de modelado, incluso cuando se considere la presencia simultánea de ruido. Abordar el desafío de integrar e investigar el caos determinista en modelos biofísicamente realistas podría aportar claves para comprender la capacidad del cerebro humano de generar un flujo constante y dinámico de patrones complejos de actividad.

## Capítulo 7

# Conclusiones

Los desarrollos tecnológicos de los últimos años han permitido comenzar a explorar el funcionamiento del cerebro desde una mirada científica y, en particular, comenzar a comprender su cualidad más particular: la conciencia. A pesar de los avances, el conocimiento generado hasta ahora ha sido principalmente descriptivo, enfocándose en los sustratos neurobiológicos de la conciencia. Sin embargo, el problema de cómo surge la experiencia consciente a partir de la actividad cerebral sigue siendo un desafío donde la física, a través del modelado computacional, puede hacer aportes significativos. En particular, los modelos fenomenológicos utilizados en esta tesis juegan un papel crucial en la neurociencia contemporánea, al permitir representar dinámicas cerebrales destacando sus características generales, sin adentrarse en detalles biológicos complejos.

En esta tesis se implementaron modelos fenomenológicos para comprender los mecanismos que subyacen a diferentes estados de conciencia, incluyendo el sueño profundo y los estados alterados inducidos por el psicodélico serotoninérgico N,N-dimetiltriptamina (DMT). La combinación de estos modelos con datos empíricos provenientes de neuroimágenes permitió capturar aspectos globales de la actividad cerebral, reflejando tanto las propiedades locales de las regiones como sus interacciones mutuas.

Inicialmente, nos preguntamos cuáles son las propiedades esenciales que debe poseer un modelo computacional para representar con precisión las dinámicas macroscópicas del cerebro. Abordamos este interrogante proponiendo ecuaciones polinomiales genéricas con coeficientes libres que luego ajustamos utilizando observables derivados de datos de resonancia magnética funcional (fMRI) de sujetos en estado de vigilia y sueño profundo. Los resultados demostraron que la actividad local de las regiones cerebrales se asocia a un tipo particular de dinámica y estabilidad, que puede capturarse mediante formas normales de Hopf. Además, se evidenció que el sueño profundo se caracteriza por un aumento de la estabilidad dinámica en comparación

con el estado de vigilia. En resumen, en esta primera parte hicimos una caracterización de las dinámicas canónicas que deben incluirse en modelos de actividad cerebral global para lograr capturar adecuadamente observables empíricos.

En la segunda parte de esta tesis, y con los resultados anteriores a disposición, exploramos si estos modelos eran capaces de explicar las transiciones producidas entre estados de conciencia con dinámicas cualitativamente diferentes. Para ello, decidimos enfocarnos en los efectos psicodélicos de la N,N-dimetiltriptamina (DMT) intravenosa ya que la corta duración de sus efectos es ideal para este propósito. Al mismo tiempo, para lograr reproducir estas características, introdujimos un enfoque novedoso basado en la implementación de un modelo con parámetros dependientes del tiempo que tuviese la capacidad de representar la dinámica de la transición debido a la modulación neuroquímica de la actividad cerebral dada por la farmacocinética de la droga. Observamos que, en presencia de DMT, los parámetros que regulan la dinámica temporal tienden a ubicarse cerca de una bifurcación en el caso de la actividad generada por la DMT, y que su evolución temporal logra reproducir, fenomenológicamente, la farmacocinética de dicha sustancia.

Dado que una de las grandes ventajas de los modelos es la posibilidad de producir ensayos de perturbaciones *in silico* que sirvan para probar hipótesis propuestas, nos propusimos, a continuación, explorar la respuesta del modelo ya optimizado ante forzantes externos. En esta etapa encontramos que la modulación temporal propuesta introduce un intervalo transitorio durante el cual la propagación de estímulos se vuelve óptima para las redes de conexiones cerebrales que poseen una mayor densidad de receptores serotoninérgicos vinculados al DMT.

Finalmente, decidimos abordar una de las principales limitaciones que surgen al utilizar los modelos del cerebro impulsados por ruido: su falta de robustez para reproducir simultáneamente múltiples observables empíricos. Este problema se acentúa especialmente al intentar captar observables que reflejan escalas de tiempo largas -'estáticas'- frente a aquellos que describen cambios dinámicos. Con esta problemática en mente, propusimos que la actividad local de las regiones cerebrales estuviese gobernada por el caos determinista como una alternativa a la multiestabilidad inducida por ruido, con el objetivo de mejorar la capacidad de los modelos para ajustar los datos empíricos. Para investigar esta hipótesis, comparamos las formas normales de Hopf, representadas por osciladores de Stuart-Landau, que identificamos al inicio de esta tesis, con osciladores de Rössler, conocidos por su capacidad de exhibir caos determinista. Analizamos la eficacia de cada modelo para reproducir múltiples observables empíricos de forma simultánea. Los hallazgos demostraron que el caos determinista cumple con el objetivo de ajustar métricas disímiles dentro de un mismo rango de parámetros, superando así algunas de las limitaciones

de los modelos de equilibrio impulsados por ruido.

A lo largo de estos capítulos, hemos buscado contribuir al entendimiento de los mecanismos que permiten replicar las distintas características de la dinámica cerebral a gran escala. Nuestro trabajo abarcó desde la identificación de los requisitos mínimos que deben cumplir los modelos para emular con precisión dicha dinámica, hasta la exploración de alternativas que mejoren su robustez frente al análisis de múltiples observables, incluyendo potenciales estrategias para capturar transiciones entre diferentes estados de conciencia. Si bien reconocemos las limitaciones inherentes de los modelos fenomenológicos empleados y su aparente desconexión con los detalles biológicos del cerebro humano, es importante destacar que su valor radica en su simpleza y generalidad para identificar mecanismos dinámicos fundamentales que modelos más realistas deberían, eventualmente, ser capaces de reproducir. Es importante, además, comprender que estos modelos representan una primera aproximación en la comprensión de los complejos mecanismos cerebrales. Desde una perspectiva física aplicada a un sistema biológico altamente complejo, consideramos esencial, como primer paso, abordar el estudio del sistema con un enfoque simplificado, que permita captar su comportamiento general sin perderse en detalles que, en esta etapa, podrían dificultar el análisis sin aportar un valor significativo. Por otro lado, entendemos que, a escala macroscópica, incluso el realismo biofísico de un modelo no garantiza que las propiedades estadísticas observadas en los datos empíricos sean reproducidas de forma precisa. En este contexto, nuestros hallazgos representan un humilde aporte a la ciencia, frente al monumental desafío de comprender cómo un órgano de apenas 1.3 kg es capaz de generar una propiedad tan asombrosa y enigmática como la conciencia.



# Bibliografía

- Abbott, L. F. y Thomas B. Kepler (1990). «Model neurons: From Hodgkin-Huxley to hopfield». en. En: *Statistical Mechanics of Neural Networks*. Ed. por Luis Garrido. Berlin, Heidelberg: Springer, págs. 5-18. ISBN: 978-3-540-46808-0. DOI: [10.1007/3540532676\\_37](https://doi.org/10.1007/3540532676_37).
- Acebrón, Juan A. et al. (2005). «The Kuramoto model: A simple paradigm for synchronization phenomena». En: *Reviews of Modern Physics* 77.1. Publisher: American Physical Society, págs. 137-185. DOI: [10.1103/RevModPhys.77.137](https://doi.org/10.1103/RevModPhys.77.137). URL: <https://link.aps.org/doi/10.1103/RevModPhys.77.137> (visitado 04-05-2024).
- Aday, Jacob S. et al. (2020). «Long-term effects of psychedelic drugs: A systematic review». En: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 113, págs. 179-189. ISSN: 0149-7634. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2020.03.017](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.03.017). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763419310413> (visitado 14-05-2024).
- Atasoy, Selen et al. (2017). «Connectome-harmonic decomposition of human brain activity reveals dynamical repertoire re-organization under LSD». en. En: *Scientific Reports* 7.1. Publisher: Nature Publishing Group, pág. 17661. ISSN: 2045-2322. DOI: [10.1038/s41598-017-17546-0](https://doi.org/10.1038/s41598-017-17546-0). URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-17546-0> (visitado 14-05-2024).
- Baars, Bernard J. (jul. de 1993). *A Cognitive Theory of Consciousness*. en. Google-Books-ID: 7w6IYeJRqyoC. Cambridge University Press. ISBN: 978-0-521-42743-2.
- Bassett, Danielle S. y Michael S. Gazzaniga (2011). «Understanding complexity in the human brain». English. En: *Trends in Cognitive Sciences* 15.5. Publisher: Elsevier, págs. 200-209. ISSN: 1364-6613, 1879-307X. DOI: [10.1016/j.tics.2011.03.006](https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.03.006). URL: [https://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/abstract/S1364-6613\(11\)00041-6](https://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/abstract/S1364-6613(11)00041-6) (visitado 04-05-2024).
- Battaglia, Demian, Nicolas Brunel y David Hansel (2007). «Temporal Decorrelation of Collective Oscillations in Neural Networks with Local Inhibition and Long-Range Excitation». En: *Physical Review Letters* 99.23. Publisher: American Physical Society, pág. 238106. DOI:

- 10.1103/PhysRevLett.99.238106. URL: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.99.238106> (visitado 15-01-2025).
- Bayne, Tim y Jakob Hohwy (mar. de 2016). «Modes of Consciousness». En: *Finding Consciousness: The Neuroscience, Ethics, and Law of Severe Brain Damage*. Ed. por Walter Sinnott-Armstrong. Oxford University Press, pág. 0. ISBN: 978-0-19-028030-7. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780190280307.003.0005. URL: <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780190280307.003.0005> (visitado 15-01-2025).
- Beckmann, Christian F et al. (2005). «Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis». En: *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 360.1457. Publisher: Royal Society, págs. 1001-1013. DOI: 10.1098/rstb.2005.1634. URL: <https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rstb.2005.1634> (visitado 14-05-2024).
- Bedford, Peter et al. (2023). «The effect of lysergic acid diethylamide (LSD) on whole-brain functional and effective connectivity». en. En: *Neuropsychopharmacology* 48.8. Publisher: Nature Publishing Group, págs. 1175-1183. ISSN: 1740-634X. DOI: 10.1038/s41386-023-01574-8. URL: <https://www.nature.com/articles/s41386-023-01574-8> (visitado 25-10-2024).
- Berry, Richard B., Mary H. Wagner y Scott M. Ryals (jun. de 2024). *Fundamentals of Sleep Medicine - E-Book*. en. Google-Books-ID: KwcSEQAAQBAJ. Elsevier Health Sciences. ISBN: 978-0-323-81082-1.
- Berry, Richard B. et al. (2025). «AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4)». En: *Journal of Clinical Sleep Medicine* 13.05 (). Publisher: American Academy of Sleep Medicine, págs. 665-666. DOI: 10.5664/jcsm.6576. URL: <https://jcsm.aasm.org/doi/10.5664/jcsm.6576> (visitado 16-01-2025).
- Beurle, R. L. (1956). «Properties of a Mass of Cells Capable of Regenerating Pulses». En: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 240.669. Publisher: The Royal Society, págs. 55-94. ISSN: 0080-4622. URL: <https://www.jstor.org/stable/92540> (visitado 24-12-2024).
- Block, Ned (1995). «On a confusion about a function of consciousness». en. En: *Behavioral and Brain Sciences* 18.2, págs. 227-247. ISSN: 1469-1825, 0140-525X. DOI: 10.1017/S0140525X00038188. URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/behavioral-and-brain-sciences/article/abs/on-a-confusion-about-a-function-of-consciousness/061422BF0C50C5FF00927F9B6E879413> (visitado 10-01-2025).

- Blumer, Anselm et al. (1987). «Occam's Razor». En: *Information Processing Letters* 24.6, págs. 377-380. ISSN: 0020-0190. DOI: [10.1016/0020-0190\(87\)90114-1](https://doi.org/10.1016/0020-0190(87)90114-1). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0020019087901141> (visitado 15-01-2025).
- Boly, Mélanie et al. (2012). «Hierarchical clustering of brain activity during human nonrapid eye movement sleep». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109.15. Publisher: Proceedings of the National Academy of Sciences, págs. 5856-5861. DOI: [10.1073/pnas.1111133109](https://doi.org/10.1073/pnas.1111133109). URL: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1111133109> (visitado 18-12-2024).
- Breakspear, Michael (2017). «Dynamic models of large-scale brain activity». en. En: *Nature Neuroscience* 20.3. Publisher: Nature Publishing Group, págs. 340-352. ISSN: 1546-1726. DOI: [10.1038/nn.4497](https://doi.org/10.1038/nn.4497). URL: <https://www.nature.com/articles/nn.4497> (visitado 15-01-2025).
- Breakspear, Michael, Stewart Heitmann y Andreas Daffertshofer (2010). «Generative Models of Cortical Oscillations: Neurobiological Implications of the Kuramoto Model». English. En: *Frontiers in Human Neuroscience* 4. Publisher: Frontiers. ISSN: 1662-5161. DOI: [10.3389/fnhum.2010.00190](https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00190). URL: <https://www.frontiersin.org/journals/human-neuroscience/articles/10.3389/fnhum.2010.00190/full> (visitado 24-12-2024).
- Bréchet, Lucie et al. (2019). «Capturing the spatiotemporal dynamics of self-generated, task-initiated thoughts with EEG and fMRI». En: *NeuroImage* 194, págs. 82-92. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2019.03.029](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.03.029). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381191930206X> (visitado 14-05-2024).
- Bressler, Steven L. y Emmanuelle Tognoli (2006). «Operational principles of neurocognitive networks». En: *International Journal of Psychophysiology. Models and Theories of Brain Function with Special Emphasis on Cognitive Processing* 60.2, págs. 139-148. ISSN: 0167-8760. DOI: [10.1016/j.ijpsycho.2005.12.008](https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.12.008). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167876006000092> (visitado 24-12-2024).
- Buendía, Victor et al. (2020). «Self-organized bistability and its possible relevance for brain dynamics». En: *Physical Review Research* 2.1. Publisher: American Physical Society, págs. 013318. DOI: [10.1103/PhysRevResearch.2.013318](https://doi.org/10.1103/PhysRevResearch.2.013318). URL: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevResearch.2.013318> (visitado 04-05-2024).
- Bullmore, Ed y Olaf Sporns (2009). «Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems». en. En: *Nature Reviews Neuroscience* 10.3. Publisher: Nature Publishing Group, págs. 186-198. ISSN: 1471-0048. DOI: [10.1038/nrn2575](https://doi.org/10.1038/nrn2575). URL: <https://www.nature.com/articles/nrn2575> (visitado 14-05-2024).

- Burt, Joshua B et al. (2021). «Transcriptomics-informed large-scale cortical model captures topography of pharmacological neuroimaging effects of LSD». En: *eLife* 10. Ed. por Timothy E Behrens, James M Shine y John Griffiths. Publisher: eLife Sciences Publications, Ltd, e69320. ISSN: 2050-084X. DOI: [10.7554/eLife.69320](https://doi.org/10.7554/eLife.69320). URL: <https://doi.org/10.7554/eLife.69320> (visitado 14-05-2024).
- Cabral, Joana, Morten L. Kringelbach y Gustavo Deco (2017). «Functional connectivity dynamically evolves on multiple time-scales over a static structural connectome: Models and mechanisms». En: *NeuroImage*. Functional Architecture of the Brain 160, págs. 84-96. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2017.03.045](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811917302537). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811917302537> (visitado 16-01-2025).
- Cabral, Joana et al. (2014). «Exploring mechanisms of spontaneous functional connectivity in MEG: How delayed network interactions lead to structured amplitude envelopes of band-pass filtered oscillations». En: *NeuroImage* 90, págs. 423-435. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2013.11.047](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913011968). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913011968> (visitado 15-01-2025).
- Carhart-Harris, Robin L et al. (2018). «Psychedelics and the essential importance of context». en. En: *Journal of Psychopharmacology* 32.7. Publisher: SAGE Publications Ltd STM, págs. 725-731. ISSN: 0269-8811. DOI: [10.1177/0269881118754710](https://doi.org/10.1177/0269881118754710). URL: <https://doi.org/10.1177/0269881118754710> (visitado 25-10-2024).
- Carhart-Harris, Robin L. y Guy M. Goodwin (2017). «The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future». en. En: *Neuropsychopharmacology* 42.11. Publisher: Nature Publishing Group, págs. 2105-2113. ISSN: 1740-634X. DOI: [10.1038/npp.2017.84](https://www.nature.com/articles/npp201784). URL: <https://www.nature.com/articles/npp201784> (visitado 10-01-2025).
- Carhart-Harris, Robin L. et al. (2012). «Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109.6. Publisher: Proceedings of the National Academy of Sciences, págs. 2138-2143. DOI: [10.1073/pnas.1119598109](https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1119598109). URL: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1119598109> (visitado 10-01-2025).
- Carhart-Harris, Robin Lester et al. (2014). «The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs». English. En: *Frontiers in Human Neuroscience* 8. Publisher: Frontiers. ISSN: 1662-5161. DOI: [10.3389/fnhum.2014.00020](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2014.00020). URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2014.00020> (visitado 14-05-2024).

- Casali, Adenauer G. et al. (2013). «A Theoretically Based Index of Consciousness Independent of Sensory Processing and Behavior». En: *Science Translational Medicine* 5.198. Publisher: American Association for the Advancement of Science, 198ra105-198ra105. DOI: [10.1126/scitranslmed.3006294](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006294). URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3006294> (visitado 18-12-2024).
- Cavanna, Federico et al. (2018). «Dynamic functional connectivity and brain metastability during altered states of consciousness». En: *NeuroImage. Brain Connectivity Dynamics* 180, págs. 383-395. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2017.09.065](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.065). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811917308133> (visitado 15-01-2025).
- Chaudhary, Umair J., John S. Duncan y Louis Lemieux (2013). «Mapping hemodynamic correlates of seizures using fMRI: A review». en. En: *Human Brain Mapping* 34.2. eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hbm.21448>, págs. 447-466. ISSN: 1097-0193. DOI: [10.1002/hbm.21448](https://doi.org/10.1002/hbm.21448). URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hbm.21448> (visitado 14-05-2024).
- Chialvo, Dante R. (2010). «Emergent complex neural dynamics». en. En: *Nature Physics* 6.10. Publisher: Nature Publishing Group, págs. 744-750. ISSN: 1745-2481. DOI: [10.1038/nphys1803](https://doi.org/10.1038/nphys1803). URL: <https://www.nature.com/articles/nphys1803> (visitado 14-05-2024).
- Cocchi, Luca et al. (2017). «Criticality in the brain: A synthesis of neurobiology, models and cognition». En: *Progress in Neurobiology* 158, págs. 132-152. ISSN: 0301-0082. DOI: [10.1016/j.pneurobio.2017.07.002](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.07.002). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008216301630> (visitado 14-05-2024).
- Cofré, Rodrigo et al. (2020). «Whole-Brain Models to Explore Altered States of Consciousness from the Bottom Up». en. En: *Brain Sciences* 10.9. Number: 9 Publisher: Multidisciplinary Digital Publishing Institute, pág. 626. ISSN: 2076-3425. DOI: [10.3390/brainsci10090626](https://doi.org/10.3390/brainsci10090626). URL: <https://www.mdpi.com/2076-3425/10/9/626> (visitado 25-10-2024).
- Cole, Michael W. et al. (2016). «Activity flow over resting-state networks shapes cognitive task activations». en. En: *Nature Neuroscience* 19.12. Publisher: Nature Publishing Group, págs. 1718-1726. ISSN: 1546-1726. DOI: [10.1038/nn.4406](https://doi.org/10.1038/nn.4406). URL: <https://www.nature.com/articles/nn.4406> (visitado 15-01-2025).
- Cordes, Dietmar et al. (2001). «Frequencies Contributing to Functional Connectivity in the Cerebral Cortex in “Resting-state” Data». en. En: *American Journal of Neuroradiology* 22.7. Publisher: American Journal of Neuroradiology Section: BRAIN, págs. 1326-1333. ISSN:

- 0195-6108, 1936-959X. URL: <https://www.ajnr.org/content/22/7/1326> (visitado 14-05-2024).
- Courtiol, Julie et al. (2020). «Dynamical Mechanisms of Interictal Resting-State Functional Connectivity in Epilepsy». en. En: *Journal of Neuroscience* 40.29. Publisher: Society for Neuroscience Section: Research Articles, págs. 5572-5588. ISSN: 0270-6474, 1529-2401. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.0905-19.2020](https://www.jneurosci.org/content/40/29/5572). URL: <https://www.jneurosci.org/content/40/29/5572> (visitado 15-01-2025).
- Craddock, R. Cameron et al. (2011). «A whole brain fMRI atlas generated via spatially constrained spectral clustering». En: *Human Brain Mapping* 33.8, págs. 1914-1928. ISSN: 1065-9471. DOI: [10.1002/hbm.21333](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3838923/). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3838923/> (visitado 24-12-2024).
- Crick, Francis y Christof Koch (1990). «Toward a Neurobiological Theory of Consciousness». En: *Seminars in the Neurosciences* 2, págs. 263-275.
- (2003). «A framework for consciousness». en. En: *Nature Neuroscience* 6.2. Publisher: Nature Publishing Group, págs. 119-126. ISSN: 1546-1726. DOI: [10.1038/nn0203-119](https://www.nature.com/articles/nn0203-119). URL: <https://www.nature.com/articles/nn0203-119> (visitado 10-01-2025).
- Damoiseaux, J. S. et al. (2006). «Consistent resting-state networks across healthy subjects». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103.37. Publisher: Proceedings of the National Academy of Sciences, págs. 13848-13853. DOI: [10.1073/pnas.0601417103](https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0601417103). URL: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0601417103> (visitado 15-01-2025).
- Deco, Gustavo y Viktor K. Jirsa (2012). «Ongoing Cortical Activity at Rest: Criticality, Multistability, and Ghost Attractors». en. En: *Journal of Neuroscience* 32.10. Publisher: Society for Neuroscience Section: Articles, págs. 3366-3375. ISSN: 0270-6474, 1529-2401. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.2523-11.2012](https://www.jneurosci.org/content/32/10/3366). URL: <https://www.jneurosci.org/content/32/10/3366> (visitado 15-01-2025).
- Deco, Gustavo, Viktor K. Jirsa y Anthony R. McIntosh (2011). «Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain». en. En: *Nature Reviews Neuroscience* 12.1. Publisher: Nature Publishing Group, págs. 43-56. ISSN: 1471-0048. DOI: [10.1038/nrn2961](https://www.nature.com/articles/nrn2961). URL: <https://www.nature.com/articles/nrn2961> (visitado 15-01-2025).
- (2013a). «Resting brains never rest: computational insights into potential cognitive architectures». En: *Trends in Neurosciences* 36.5, págs. 268-274. ISSN: 0166-2236. DOI: [10.1016/j.tins.2013.03.001](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223613000398). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223613000398> (visitado 15-01-2025).

- Deco, Gustavo y Morten L. Kringelbach (2014). «Great Expectations: Using Whole-Brain Computational Connectomics for Understanding Neuropsychiatric Disorders». English. En: *Neuron* 84.5. Publisher: Elsevier, págs. 892-905. ISSN: 0896-6273. DOI: [10.1016/j.neuron.2014.08.034](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.08.034). URL: [https://www.cell.com/neuron/abstract/S0896-6273\(14\)00735-1](https://www.cell.com/neuron/abstract/S0896-6273(14)00735-1) (visitado 14-05-2024).
- Deco, Gustavo et al. (2008a). «The Dynamic Brain: From Spiking Neurons to Neural Masses and Cortical Fields». en. En: *PLOS Computational Biology* 4.8. Publisher: Public Library of Science, e1000092. ISSN: 1553-7358. DOI: [10.1371/journal.pcbi.1000092](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000092). URL: <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1000092> (visitado 15-01-2025).
- (2008b). «The dynamic brain: from spiking neurons to neural masses and cortical fields». En: *PLoS Comput Biol* 4.8, e1000092.
- Deco, Gustavo et al. (2009). «Key role of coupling, delay, and noise in resting brain fluctuations». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106.25. Publisher: Proceedings of the National Academy of Sciences, págs. 10302-10307. DOI: [10.1073/pnas.0901831106](https://doi.org/10.1073/pnas.0901831106). URL: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0901831106> (visitado 15-01-2025).
- Deco, Gustavo et al. (2013b). «Resting-State Functional Connectivity Emerges from Structurally and Dynamically Shaped Slow Linear Fluctuations». en. En: *Journal of Neuroscience* 33.27. Publisher: Society for Neuroscience Section: Articles, págs. 11239-11252. ISSN: 0270-6474, 1529-2401. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.1091-13.2013](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1091-13.2013). URL: <https://www.jneurosci.org/content/33/27/11239> (visitado 24-12-2024).
- Deco, Gustavo et al. (2017a). «Single or multiple frequency generators in on-going brain activity: A mechanistic whole-brain model of empirical MEG data». En: *NeuroImage* 152, págs. 538-550. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2017.03.023](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.023). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381191730232X> (visitado 24-12-2024).
- Deco, Gustavo et al. (2017b). «The dynamics of resting fluctuations in the brain: metastability and its dynamical cortical core». en. En: *Scientific Reports* 7.1. Publisher: Nature Publishing Group, pág. 3095. ISSN: 2045-2322. DOI: [10.1038/s41598-017-03073-5](https://doi.org/10.1038/s41598-017-03073-5). URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-03073-5> (visitado 14-05-2024).
- Deco, Gustavo et al. (2018a). «Perturbation of whole-brain dynamics *in silico* reveals mechanistic differences between brain states». En: *NeuroImage* 169, págs. 46-56. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2017.12.009](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.009). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811917310236> (visitado 15-01-2025).

- Deco, Gustavo et al. (2018b). «Whole-Brain Multimodal Neuroimaging Model Using Serotonin Receptor Maps Explains Non-linear Functional Effects of LSD». En: *Current Biology* 28.19, 3065-3074.e6. ISSN: 0960-9822. DOI: [10.1016/j.cub.2018.07.083](https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.07.083). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982218310455> (visitado 15-01-2025).
- Deco, Gustavo et al. (2019). «Awakening: Predicting external stimulation to force transitions between different brain states». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 116.36. Publisher: Proceedings of the National Academy of Sciences, págs. 18088-18097. DOI: [10.1073/pnas.1905534116](https://doi.org/10.1073/pnas.1905534116). URL: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1905534116> (visitado 15-01-2025).
- Deco, Gustavo et al. (2021). «Dynamical consequences of regional heterogeneity in the brain's transcriptional landscape». En: *Science Advances* 7.29. Publisher: American Association for the Advancement of Science, eabf4752. DOI: [10.1126/sciadv.abf4752](https://doi.org/10.1126/sciadv.abf4752). URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abf4752> (visitado 16-01-2025).
- Dehaene, Stanislas (ene. de 2014). *Consciousness and the Brain: Deciphering How the Brain Codes Our Thoughts*. en. Google-Books-ID: CWw2AAAAQBAJ. Penguin. ISBN: 978-0-698-15140-6.
- Dehaene, Stanislas y Jean-Pierre Changeux (2011). «Experimental and Theoretical Approaches to Conscious Processing». English. En: *Neuron* 70.2. Publisher: Elsevier, págs. 200-227. ISSN: 0896-6273. DOI: [10.1016/j.neuron.2011.03.018](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.03.018). URL: [https://www.cell.com/neuron/abstract/S0896-6273\(11\)00258-3](https://www.cell.com/neuron/abstract/S0896-6273(11)00258-3) (visitado 16-12-2024).
- Dehaene, Stanislas y Lionel Naccache (2001). «Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework». En: *Cognition. The Cognitive Neuroscience of Consciousness* 79.1, págs. 1-37. ISSN: 0010-0277. DOI: [10.1016/S0010-0277\(00\)00123-2](https://doi.org/10.1016/S0010-0277(00)00123-2). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010027700001232> (visitado 08-01-2025).
- Dehaene, Stanislas, Claire Sergent y Jean-Pierre Changeux (2003). «A neuronal network model linking subjective reports and objective physiological data during conscious perception». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100.14. Publisher: Proceedings of the National Academy of Sciences, págs. 8520-8525. DOI: [10.1073/pnas.1332574100](https://doi.org/10.1073/pnas.1332574100). URL: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1332574100> (visitado 16-12-2024).
- Demertzi, A. et al. (2019). «Human consciousness is supported by dynamic complex patterns of brain signal coordination». En: *Science Advances* 5.2. Publisher: American Association for the Advancement of Science, eaat7603. DOI: [10.1126/sciadv.aat7603](https://doi.org/10.1126/sciadv.aat7603). URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aat7603> (visitado 15-01-2025).

- Dolder, Patrick C. et al. (2017). «Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects». en. En: *Clinical Pharmacokinetics* 56.10, págs. 1219-1230. ISSN: 1179-1926. DOI: [10.1007/s40262-017-0513-9](https://doi.org/10.1007/s40262-017-0513-9). URL: <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0513-9> (visitado 14-05-2024).
- Doss, Manoj K. et al. (2021). «Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder». en. En: *Translational Psychiatry* 11.1. Publisher: Nature Publishing Group, págs. 1-10. ISSN: 2158-3188. DOI: [10.1038/s41398-021-01706-y](https://doi.org/10.1038/s41398-021-01706-y). URL: <https://www.nature.com/articles/s41398-021-01706-y> (visitado 14-05-2024).
- Dosselmann, Richard y Xue Dong Yang (2011a). «A comprehensive assessment of the structural similarity index». en. En: *Signal, Image and Video Processing* 5.1, págs. 81-91. ISSN: 1863-1711. DOI: [10.1007/s11760-009-0144-1](https://doi.org/10.1007/s11760-009-0144-1). URL: <https://doi.org/10.1007/s11760-009-0144-1> (visitado 15-01-2025).
- (2011b). «A comprehensive assessment of the structural similarity index». En: *Signal, Image and Video Processing* 5.1, págs. 81-91.
- Duyn, Jeff H. (2012). «EEG-fMRI Methods for the Study of Brain Networks during Sleep». English. En: *Frontiers in Neurology* 3. Publisher: Frontiers. ISSN: 1664-2295. DOI: [10.3389/fneur.2012.00100](https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00100). URL: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2012.00100/full> (visitado 14-05-2024).
- Dyck, Erika (2005). «Flashback: Psychiatric Experimentation with LSD in Historical Perspective». en. En: *The Canadian Journal of Psychiatry* 50.7. Publisher: SAGE Publications Inc, págs. 381-388. ISSN: 0706-7437. DOI: [10.1177/070674370505000703](https://doi.org/10.1177/070674370505000703). URL: <https://doi.org/10.1177/070674370505000703> (visitado 10-01-2025).
- Eckernäs, Emma et al. (2023). «N,N-dimethyltryptamine affects electroencephalography response in a concentration-dependent manner—A pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis». en. En: *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology* 12.4, págs. 474-486. ISSN: 2163-8306, 2163-8306. DOI: [10.1002/psp4.12933](https://doi.org/10.1002/psp4.12933). URL: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psp4.12933> (visitado 15-05-2024).
- Einevoll, Gaute T. et al. (2019). «The Scientific Case for Brain Simulations». En: *Neuron* 102.4, págs. 735-744. ISSN: 0896-6273. DOI: [10.1016/j.neuron.2019.03.027](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.027). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627319302909> (visitado 15-01-2025).
- Faisal, A. Aldo, Luc P. J. Selen y Daniel M. Wolpert (2008). «Noise in the nervous system». en. En: *Nature Reviews Neuroscience* 9.4. Publisher: Nature Publishing Group, págs. 292-303. ISSN: 1471-0048. DOI: [10.1038/nrn2258](https://doi.org/10.1038/nrn2258). URL: <https://www.nature.com/articles/nrn2258> (visitado 15-01-2025).

- Falcon, Maria I., Viktor Jirsa y Ana Solodkin (2016). «A new neuroinformatics approach to personalized medicine in neurology: The Virtual Brain». en-US. En: *Current Opinion in Neurology* 29.4, pág. 429. ISSN: 1350-7540. DOI: [10.1097/WCO.0000000000000344](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000344). URL: [https://journals.lww.com/co-neurology/abstract/2016/08000/a\\_new\\_neuroinformatics\\_approach\\_to\\_personalized.6.aspx](https://journals.lww.com/co-neurology/abstract/2016/08000/a_new_neuroinformatics_approach_to_personalized.6.aspx) (visitado 14-05-2024).
- Faure, Philippe y Henri Korn (2001). «Is there chaos in the brain? I. Concepts of nonlinear dynamics and methods of investigation». En: *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series III - Sciences de la Vie* 324.9, págs. 773-793. ISSN: 0764-4469. DOI: [10.1016/S0764-4469\(01\)01377-4](https://doi.org/10.1016/S0764-4469(01)01377-4). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0764446901013774> (visitado 15-01-2025).
- Freyer, Frank et al. (2011). «Biophysical Mechanisms of Multistability in Resting-State Cortical Rhythms». en. En: *Journal of Neuroscience* 31.17. Publisher: Society for Neuroscience Section: Articles, págs. 6353-6361. ISSN: 0270-6474, 1529-2401. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.6693-10.2011](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6693-10.2011). URL: <https://www.jneurosci.org/content/31/17/6353> (visitado 14-05-2024).
- Freyer, Frank et al. (2012). «A Canonical Model of Multistability and Scale-Invariance in Biological Systems». en. En: *PLOS Computational Biology* 8.8. Publisher: Public Library of Science, e1002634. ISSN: 1553-7358. DOI: [10.1371/journal.pcbi.1002634](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002634). URL: <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1002634> (visitado 14-05-2024).
- Friston, K. J., L. Harrison y W. Penny (2003). «Dynamic causal modelling». En: *NeuroImage* 19.4, págs. 1273-1302. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/S1053-8119\(03\)00202-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00202-7). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811903002027> (visitado 10-01-2025).
- Friston, Karl J. (2011). «Functional and effective connectivity: a review». eng. En: *Brain Connectivity* 1.1, págs. 13-36. ISSN: 2158-0022. DOI: [10.1089/brain.2011.0008](https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008).
- Fritz, Catherine O., Peter E. Morris y Jennifer J. Richler (2012). «Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation». En: *Journal of Experimental Psychology: General* 141.1. Place: US Publisher: American Psychological Association, págs. 2-18. ISSN: 1939-2222. DOI: [10.1037/a0024338](https://doi.org/10.1037/a0024338).
- Galinsky, Vitaly L. y Lawrence R. Frank (2020). «Universal theory of brain waves: From linear loops to nonlinear synchronized spiking and collective brain rhythms». En: *Physical Review Research* 2.2. Publisher: American Physical Society, pág. 023061. DOI: [10.1103/PhysRevResearch.2.023061](https://doi.org/10.1103/PhysRevResearch.2.023061). URL: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevResearch.2.023061> (visitado 14-05-2024).

- Gazzaniga, M. S., J. E. Bogen y R. W. Sperry (1962). «Some functional effects of sectioning the cerebral commissures in man\*». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 48.10. Publisher: Proceedings of the National Academy of Sciences, págs. 1765-1769. DOI: [10.1073/pnas.48.10.1765](https://doi.org/10.1073/pnas.48.10.1765). URL: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.48.10.1765> (visitado 16-12-2024).
- Gazzaniga, Michael S. (2014). «The split-brain: Rooting consciousness in biology». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111.51. Publisher: Proceedings of the National Academy of Sciences, págs. 18093-18094. DOI: [10.1073/pnas.1417892111](https://doi.org/10.1073/pnas.1417892111). URL: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1417892111> (visitado 16-12-2024).
- Gerstner, Wulfram, Henning Sprekeler y Gustavo Deco (2012). «Theory and Simulation in Neuroscience». En: *Science* 338.6103. Publisher: American Association for the Advancement of Science, págs. 60-65. DOI: [10.1126/science.1227356](https://doi.org/10.1126/science.1227356). URL: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1227356> (visitado 10-01-2025).
- Ghosh, Anandamohan et al. (2008). «Noise during Rest Enables the Exploration of the Brain's Dynamic Repertoire». en. En: *PLOS Computational Biology* 4.10. Publisher: Public Library of Science, e1000196. ISSN: 1553-7358. DOI: [10.1371/journal.pcbi.1000196](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000196). URL: <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1000196> (visitado 14-05-2024).
- Girn, Manesh et al. (2023). «A complex systems perspective on psychedelic brain action». English. En: *Trends in Cognitive Sciences* 27.5. Publisher: Elsevier, págs. 433-445. ISSN: 1364-6613, 1879-307X. DOI: [10.1016/j.tics.2023.01.003](https://doi.org/10.1016/j.tics.2023.01.003). URL: [https://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/abstract/S1364-6613\(23\)00021-9](https://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/abstract/S1364-6613(23)00021-9) (visitado 14-05-2024).
- Glover, Gary H., Tie-Qiang Li y David Ress (2000). «Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI: RETROICOR». en. En: *Magnetic Resonance in Medicine* 44.1. eprint: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/1522-2594\(200007\)44:1<162::AID-MRM23>3.0.CO;2-E](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/1522-2594(200007)44:1<162::AID-MRM23>3.0.CO;2-E), págs. 162-167. ISSN: 1522-2594. DOI: [10.1002/1522-2594\(200007\)44:1<162::AID-MRM23>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1522-2594(200007)44:1<162::AID-MRM23>3.0.CO;2-E). URL: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1522-2594\(200007\)44:1<162::AID-MRM23>3.0.CO;2-E](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1522-2594(200007)44:1<162::AID-MRM23>3.0.CO;2-E) (visitado 15-01-2025).
- Golos, Mathieu, Viktor Jirsa y Emmanuel Dauce (2015). «Multistability in Large Scale Models of Brain Activity». en. En: *PLOS Computational Biology* 11.12. Publisher: Public Library of Science, e1004644. ISSN: 1553-7358. DOI: [10.1371/journal.pcbi.1004644](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004644). URL: <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1004644> (visitado 15-01-2025).

- González-Maeso, Javier et al. (2007). «Hallucinogens Recruit Specific Cortical 5-HT<sub>2A</sub> Receptor-Mediated Signaling Pathways to Affect Behavior». English. En: *Neuron* 53.3. Publisher: Elsevier, págs. 439-452. ISSN: 0896-6273. DOI: [10.1016/j.neuron.2007.01.008](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.01.008). URL: [https://www.cell.com/neuron/abstract/S0896-6273\(07\)00028-1](https://www.cell.com/neuron/abstract/S0896-6273(07)00028-1) (visitado 25-10-2024).
- Griffiths, R. R. et al. (2006). «Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance». en. En: *Psychopharmacology* 187.3, págs. 268-283. ISSN: 1432-2072. DOI: [10.1007/s00213-006-0457-5](https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5). URL: <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5> (visitado 10-01-2025).
- Grof, Stanislav (2008). LSD Psychotherapy (4th Edition): The Healing Potential of Psychedelic Medicine. en. Google-Books-ID: jAvSPgAACAAJ. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies. ISBN: 978-0-9798622-0-5.
- Hansel, D. y H. Sompolinsky (1992). «Synchronization and computation in a chaotic neural network». En: *Physical Review Letters* 68.5. Publisher: American Physical Society, págs. 718-721. DOI: [10.1103/PhysRevLett.68.718](https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.68.718). URL: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.68.718> (visitado 15-01-2025).
- (1996). «Chaos and synchrony in a model of a hypercolumn in visual cortex». en. En: *Journal of Computational Neuroscience* 3.1, págs. 7-34. ISSN: 1573-6873. DOI: [10.1007/BF00158335](https://doi.org/10.1007/BF00158335). URL: <https://doi.org/10.1007/BF00158335> (visitado 15-01-2025).
- Hansen, Enrique C. A. et al. (2015). «Functional connectivity dynamics: Modeling the switching behavior of the resting state». En: *NeuroImage* 105, págs. 525-535. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2014.11.001](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.001). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811914009033> (visitado 15-01-2025).
- Hansen, Justine Y. et al. (2022). «Mapping neurotransmitter systems to the structural and functional organization of the human neocortex». en. En: *Nature Neuroscience* 25.11. Publisher: Nature Publishing Group, págs. 1569-1581. ISSN: 1546-1726. DOI: [10.1038/s41593-022-01186-3](https://doi.org/10.1038/s41593-022-01186-3). URL: <https://www.nature.com/articles/s41593-022-01186-3> (visitado 14-05-2024).
- Helfrich, Randolph F. et al. (2014). «Entrainment of Brain Oscillations by Transcranial Alternating Current Stimulation». En: *Current Biology* 24.3, págs. 333-339. ISSN: 0960-9822. DOI: [10.1016/j.cub.2013.12.041](https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.12.041). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096098221301600X> (visitado 14-05-2024).
- Herzog, Rubén et al. (2023). «A whole-brain model of the neural entropy increase elicited by psychedelic drugs». en. En: *Scientific Reports* 13.1. Publisher: Nature Publishing Group,

- pág. 6244. ISSN: 2045-2322. DOI: [10.1038/s41598-023-32649-7](https://doi.org/10.1038/s41598-023-32649-7). URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-32649-7> (visitado 16-01-2025).
- Heuvel, Martijn P. van den e Hilleke E. Hulshoff Pol (2010). «Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity». En: *European Neuropsychopharmacology* 20.8, págs. 519-534. ISSN: 0924-977X. DOI: [10.1016/j.euroneuro.2010.03.008](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X10000684> (visitado 15-01-2025).
- Hindmarsh, J. L., R. M. Rose y Andrew Fielding Huxley (1997). «A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations». En: *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* 221.1222. Publisher: Royal Society, págs. 87-102. DOI: [10.1098/rspb.1984.0024](https://doi.org/10.1098/rspb.1984.0024). URL: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rspb.1984.0024> (visitado 15-01-2025).
- Hodgkin, A. L. y A. F. Huxley (1952). «A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve». en. En: *The Journal of Physiology* 117.4. \_eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>, págs. 500-544. ISSN: 1469-7793. DOI: [10.1113/jphysiol.1952.sp004764](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764). URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/jphysiol.1952.sp004764> (visitado 18-12-2024).
- Holze, Friederike et al. (2023). «Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Psilocybin Administration in Healthy Participants». en. En: *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 113.4. \_eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cpt.2821>, págs. 822-831. ISSN: 1532-6535. DOI: [10.1002/cpt.2821](https://doi.org/10.1002/cpt.2821). URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.2821> (visitado 14-05-2024).
- Horovitz, Silvina G. et al. (2007). «Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: A simultaneous EEG-fMRI study». En: *Human Brain Mapping* 29.6, págs. 671-682. ISSN: 1065-9471. DOI: [10.1002/hbm.20428](https://doi.org/10.1002/hbm.20428). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6871022/> (visitado 18-12-2024).
- Horovitz, Silvina G. et al. (2009). «Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106.27. Publisher: Proceedings of the National Academy of Sciences, págs. 11376-11381. DOI: [10.1073/pnas.0901435106](https://doi.org/10.1073/pnas.0901435106). URL: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0901435106> (visitado 18-12-2024).
- Horwitz, B, K. J Friston y J. G Taylor (2000). «Neural modeling and functional brain imaging: an overview». En: *Neural Networks* 13.8, págs. 829-846. ISSN: 0893-6080. DOI: [10.1016/S0893-6080\(00\)00062-9](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(00)00062-9). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893608000000629> (visitado 24-12-2024).

- Hutcheon, Bruce et al. (2000). «Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons». English. En: *Trends in Neurosciences* 23.5. Publisher: Elsevier, págs. 216-222. ISSN: 0166-2236, 1878-108X. DOI: [10.1016/S0166-2236\(00\)01547-2](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01547-2). URL: [https://www.cell.com/trends/neurosciences/abstract/S0166-2236\(00\)01547-2](https://www.cell.com/trends/neurosciences/abstract/S0166-2236(00)01547-2) (visitado 14-05-2024).
- Hutchison, R. Matthew et al. (2013). «Dynamic functional connectivity: Promise, issues, and interpretations». En: *NeuroImage. Mapping the Connectome* 80, págs. 360-378. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2013.05.079](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.079). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381191300579X> (visitado 15-01-2025).
- Ipiña, Ignacio Perez et al. (2020). «Modeling regional changes in dynamic stability during sleep and wakefulness». En: *NeuroImage* 215, pág. 116833. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2020.116833](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116833). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811920303207> (visitado 15-01-2025).
- Jahnke, Kolja et al. (2012). «To wake or not to wake? The two-sided nature of the human K-complex». En: *NeuroImage* 59.2, págs. 1631-1638. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2011.09.013](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.013). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911010585> (visitado 08-01-2025).
- Ji, Bing et al. (2015). «Dynamic thalamus parcellation from resting-state fMRI data». En: *Human Brain Mapping* 37.3, págs. 954-967. ISSN: 1065-9471. DOI: [10.1002/hbm.23079](https://doi.org/10.1002/hbm.23079). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6867495/> (visitado 24-12-2024).
- Jirsa, V. K. et al. (2017a). «The Virtual Epileptic Patient: Individualized whole-brain models of epilepsy spread». En: *NeuroImage. Individual Subject Prediction* 145, págs. 377-388. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2016.04.049](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.049). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811916300891> (visitado 15-01-2025).
- Jirsa, Viktor K et al. (2017b). «The virtual epileptic patient: individualized whole-brain models of epilepsy spread». En: *Neuroimage* 145, págs. 377-388.
- Jobst, Beatrice M et al. (2017a). «Increased stability and breakdown of brain effective connectivity during slow-wave sleep: mechanistic insights from whole-brain computational modelling». En: *Scientific reports* 7.1, págs. 1-16.
- (2017b). «Increased Stability and Breakdown of Brain Effective Connectivity During Slow-Wave Sleep: Mechanistic Insights from Whole-Brain Computational Modelling». en. En: *Scientific Reports* 7.1. Publisher: Nature Publishing Group, pág. 4634. ISSN: 2045-2322. DOI: [10.1038/s41598-017-04522-x](https://doi.org/10.1038/s41598-017-04522-x). URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-04522-x> (visitado 15-01-2025).

- Jobst, Beatrice M. et al. (2021). «Increased sensitivity to strong perturbations in a whole-brain model of LSD». En: *NeuroImage* 230, pág. 117809. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2021.117809](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117809). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811921000860> (visitado 14-05-2024).
- Juel, Anne, Alan G. Darbyshire y Tom Mullin (1997). «The effect of noise on pitchfork and Hopf bifurcations». En: *Proceedings of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 453.1967. Publisher: Royal Society, págs. 2627-2647. DOI: [10.1098/rspa.1997.0140](https://doi.org/10.1098/rspa.1997.0140). URL: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rspa.1997.0140> (visitado 14-05-2024).
- Kadmon, Jonathan y Haim Sompolinsky (2015). «Transition to Chaos in Random Neuronal Networks». En: *Physical Review X* 5.4. Publisher: American Physical Society, pág. 041030. DOI: [10.1103/PhysRevX.5.041030](https://doi.org/10.1103/PhysRevX.5.041030). URL: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevX.5.041030> (visitado 15-01-2025).
- Kaelen, Mendel et al. (2016). «LSD modulates music-induced imagery via changes in parahippocampal connectivity». En: *European Neuropsychopharmacology* 26.7, págs. 1099-1109. ISSN: 0924-977X. DOI: [10.1016/j.euroneuro.2016.03.018](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.03.018). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X16300165> (visitado 14-05-2024).
- Kleppner, Daniel y Robert Kolenkow (2014). *An Introduction to Mechanics*. en. Google-Books-ID: Se7CAQAAQBAJ. Cambridge University Press. ISBN: 978-0-521-19811-0.
- Koch, Christof et al. (2016). «Neural correlates of consciousness: progress and problems». en. En: *Nature Reviews Neuroscience* 17.5. Publisher: Nature Publishing Group, págs. 307-321. ISSN: 1471-0048. DOI: [10.1038/nrn.2016.22](https://doi.org/10.1038/nrn.2016.22). URL: <https://www.nature.com/articles/nrn.2016.22> (visitado 18-12-2024).
- Korn, Henri y Philippe Faure (2003). «Is there chaos in the brain? II. Experimental evidence and related models». fr. En: *Comptes Rendus. Biologies* 326.9, págs. 787-840. ISSN: 1768-3238. DOI: [10.1016/j.crvi.2003.09.011](https://doi.org/10.1016/j.crvi.2003.09.011). URL: <https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/articles/10.1016/j.crvi.2003.09.011/> (visitado 15-01-2025).
- Kriegeskorte, Nikolaus y Pamela K. Douglas (2018). «Cognitive computational neuroscience». en. En: *Nature Neuroscience* 21.9. Publisher: Nature Publishing Group, págs. 1148-1160. ISSN: 1546-1726. DOI: [10.1038/s41593-018-0210-5](https://doi.org/10.1038/s41593-018-0210-5). URL: <https://www.nature.com/articles/s41593-018-0210-5> (visitado 10-01-2025).
- Kriegeskorte, Nikolaus y Rogier A. Kievit (2013). «Representational geometry: integrating cognition, computation, and the brain». English. En: *Trends in Cognitive Sciences* 17.8. Publisher:

- Elsevier, págs. 401-412. ISSN: 1364-6613, 1879-307X. DOI: [10.1016/j.tics.2013.06.007](https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.06.007). URL: [https://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/abstract/S1364-6613\(13\)00127-7](https://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/abstract/S1364-6613(13)00127-7) (visitado 10-01-2025).
- Kriegeskorte, Nikolaus, Marieke Mur y Peter A. Bandettini (2008). «Representational similarity analysis - connecting the branches of systems neuroscience». English. En: *Frontiers in Systems Neuroscience* 2. Publisher: Frontiers. ISSN: 1662-5137. DOI: [10.3389/neuro.06.004.2008](https://doi.org/10.3389/neuro.06.004.2008). URL: <https://www.frontiersin.org/journals/systems-neuroscience/articles/10.3389/neuro.06.004.2008/full> (visitado 10-01-2025).
- Kringelbach, Morten L. et al. (2020). «Dynamic coupling of whole-brain neuronal and neurotransmitter systems». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117.17. Publisher: Proceedings of the National Academy of Sciences, págs. 9566-9576. DOI: [10.1073/pnas.1921475117](https://doi.org/10.1073/pnas.1921475117). URL: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1921475117> (visitado 15-01-2025).
- Kunze, Tim et al. (2016). «Transcranial direct current stimulation changes resting state functional connectivity: A large-scale brain network modeling study». En: *NeuroImage. Transcranial electric stimulation (tES) and Neuroimaging* 140, págs. 174-187. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2016.02.015](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.015). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811916001221> (visitado 15-01-2025).
- Kuznetsov, Yuri (sep. de 1998). *Elements of Applied Bifurcation Theory*. en. Google-Books-ID: y0uq4qEa2ZsC. Springer Science & Business Media. ISBN: 978-0-387-98382-0.
- Kwan, Alex C. et al. (2022). «The neural basis of psychedelic action». en. En: *Nature Neuroscience* 25.11. Publisher: Nature Publishing Group, págs. 1407-1419. ISSN: 1546-1726. DOI: [10.1038/s41593-022-01177-4](https://doi.org/10.1038/s41593-022-01177-4). URL: <https://www.nature.com/articles/s41593-022-01177-4> (visitado 25-10-2024).
- Larson-Prior, Linda J. et al. (2009). «Cortical network functional connectivity in the descent to sleep». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106.11. Publisher: Proceedings of the National Academy of Sciences, págs. 4489-4494. DOI: [10.1073/pnas.0900924106](https://doi.org/10.1073/pnas.0900924106). URL: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0900924106> (visitado 18-12-2024).
- Leary, Timothy, Ralph Metzner y Ram Dass (2008). *The Psychedelic Experience: A Manual Based on the Tibetan Book of the Dead*. en. Google-Books-ID: 44dvPwAACAAJ. Penguin. ISBN: 978-0-14-118963-5.
- Letellier, Christophe y Otto E. Rossler (2006). «Rossler attractor». en. En: *Scholarpedia* 1.10, pág. 1721. ISSN: 1941-6016. DOI: [10.4249/scholarpedia.1721](https://doi.org/10.4249/scholarpedia.1721). URL: [http://www.scholarpedia.org/article/Rosslar\\_attractor](http://www.scholarpedia.org/article/Rosslar_attractor) (visitado 15-01-2025).

- Liu, Jia et al. (2017). «Comparison of fMRI analysis methods for heterogeneous BOLD responses in block design studies». En: *NeuroImage* 147, págs. 390-408. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2016.12.045](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.045). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811916307686> (visitado 14-05-2024).
- Lord, Louis-David et al. (2017). «Understanding principles of integration and segregation using whole-brain computational connectomics: implications for neuropsychiatric disorders». En: *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 375.2096. Publisher: Royal Society, pág. 20160283. DOI: [10.1098/rsta.2016.0283](https://doi.org/10.1098/rsta.2016.0283). URL: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsta.2016.0283> (visitado 24-12-2024).
- LUDWIG, ARNOLD M. (1966). «Altered States of Consciousness». En: *Archives of General Psychiatry* 15.3, págs. 225-234. ISSN: 0003-990X. DOI: [10.1001/archpsyc.1966.01730150001001](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1966.01730150001001). URL: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1966.01730150001001> (visitado 10-01-2025).
- Luppi, Andrea I. et al. (2021). «LSD alters dynamic integration and segregation in the human brain». En: *NeuroImage* 227, pág. 117653. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2020.117653](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117653). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811920311381> (visitado 25-10-2024).
- MacLean, Katherine A., Matthew W. Johnson y Roland R. Griffiths (2011). «Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness». eng. En: *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 25.11, págs. 1453-1461. ISSN: 1461-7285. DOI: [10.1177/0269881111420188](https://doi.org/10.1177/0269881111420188).
- Markram, Henry (2012). «The human brain project». eng. En: *Scientific American* 306.6, págs. 50-55. ISSN: 0036-8733. DOI: [10.1038/scientificamerican0612-50](https://doi.org/10.1038/scientificamerican0612-50).
- Marona-Lewicka, Danuta, Ronald A. Thisted y David E. Nichols (2005). «Distinct temporal phases in the behavioral pharmacology of LSD: dopamine D2 receptor-mediated effects in the rat and implications for psychosis». en. En: *Psychopharmacology* 180.3, págs. 427-435. ISSN: 1432-2072. DOI: [10.1007/s00213-005-2183-9](https://doi.org/10.1007/s00213-005-2183-9). URL: <https://doi.org/10.1007/s00213-005-2183-9> (visitado 14-05-2024).
- Massimini, Marcello et al. (2005). «Breakdown of Cortical Effective Connectivity During Sleep». En: *Science* 309.5744. Publisher: American Association for the Advancement of Science, págs. 2228-2232. DOI: [10.1126/science.1117256](https://doi.org/10.1126/science.1117256). URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1117256> (visitado 18-12-2024).

- Mediano, Pedro A. M. et al. (2024). «Effects of External Stimulation on Psychedelic State Neurodynamics». En: *ACS Chemical Neuroscience* 15.3. Publisher: American Chemical Society, págs. 462-471. DOI: [10.1021/acscchemneuro.3c00289](https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.3c00289). URL: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.3c00289> (visitado 14-05-2024).
- Metzinger, Thomas (2000). *Neural Correlates of Consciousness: Empirical and Conceptual Questions*. en. Google-Books-ID: 2XWXfmDYTRIC. MIT Press. ISBN: 978-0-262-13370-8.
- Murdock, James (2006). «Normal forms». en. En: *Scholarpedia* 1.10, pág. 1902. ISSN: 1941-6016. DOI: [10.4249/scholarpedia.1902](https://doi.org/10.4249/scholarpedia.1902). URL: [http://www.scholarpedia.org/article/Normal\\_forms](http://www.scholarpedia.org/article/Normal_forms) (visitado 14-05-2024).
- Murray, John D., Murat Demirtaş y Alan Anticevic (2018). «Biophysical Modeling of Large-Scale Brain Dynamics and Applications for Computational Psychiatry». En: *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. Computational Methods and Modeling in Psychiatry 3.9, págs. 777-787. ISSN: 2451-9022. DOI: [10.1016/j.bpsc.2018.07.004](https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.07.004). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451902218301782> (visitado 14-05-2024).
- Nakagawa, Tristan T. et al. (2014). «How delays matter in an oscillatory whole-brain spiking-neuron network model for MEG alpha-rhythms at rest». En: *NeuroImage* 87, págs. 383-394. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2013.11.009](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.009). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913011014> (visitado 24-12-2024).
- Nichols, David E. (2016). «Psychedelics». En: *Pharmacological Reviews* 68.2, págs. 264-355. ISSN: 0031-6997. DOI: [10.1124/pr.115.011478](https://doi.org/10.1124/pr.115.011478). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4813425/> (visitado 10-01-2025).
- Odegaard, Brian, Robert T. Knight y Hakwan Lau (2017). «Should a Few Null Findings Falsify Prefrontal Theories of Conscious Perception?» en. En: *Journal of Neuroscience* 37.40. Publisher: Society for Neuroscience Section: Dual Perspectives, págs. 9593-9602. ISSN: 0270-6474, 1529-2401. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.3217-16.2017](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3217-16.2017). URL: <https://www.jneurosci.org/content/37/40/9593> (visitado 16-12-2024).
- Oh, Seung Wook et al. (2014). «A mesoscale connectome of the mouse brain». en. En: *Nature* 508.7495. Publisher: Nature Publishing Group, págs. 207-214. ISSN: 1476-4687. DOI: [10.1038/nature13186](https://doi.org/10.1038/nature13186). URL: <https://www.nature.com/articles/nature13186> (visitado 15-01-2025).
- Orio, Patricio et al. (2018). «Chaos versus noise as drivers of multistability in neural networks». En: *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science* 28.10, pág. 106321. ISSN: 1054-

1500. DOI: [10.1063/1.5043447](https://doi.org/10.1063/1.5043447). URL: <https://doi.org/10.1063/1.5043447> (visitado 15-01-2025).
- Ort, Andres et al. (2023). «TMS-EEG and resting-state EEG applied to altered states of consciousness: oscillations, complexity, and phenomenology». En: *iScience* 26.5, pág. 106589. ISSN: 2589-0042. DOI: [10.1016/j.isci.2023.106589](https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106589). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589004223006661> (visitado 14-05-2024).
- Overgaard, Morten y Rikke Overgaard (2010). «Neural Correlates of Contents and Levels of Consciousness». En: *Frontiers in Psychology* 1, pág. 164. ISSN: 1664-1078. DOI: [10.3389/fpsyg.2010.00164](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2010.00164). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3157935/> (visitado 10-01-2025).
- Owen, Adrian M., Nicholas D. Schiff y Steven Laureys (ene. de 2009). «A new era of coma and consciousness science». En: *Progress in Brain Research*. Ed. por Steven Laureys, Nicholas D. Schiff y Adrian M. Owen. Vol. 177. Coma Science: Clinical and Ethical Implications. Elsevier, págs. 399-411. DOI: [10.1016/S0079-6123\(09\)17728-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17728-2). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612309177282> (visitado 16-12-2024).
- Pallavicini, Carla et al. (2021). «Neural and subjective effects of inhaled N,N-dimethyltryptamine in natural settings». en. En: *Journal of Psychopharmacology* 35.4. Publisher: SAGE Publications Ltd STM, págs. 406-420. ISSN: 0269-8811. DOI: [10.1177/0269881120981384](https://doi.org/10.1177/0269881120981384). URL: <https://doi.org/10.1177/0269881120981384> (visitado 25-10-2024).
- Pan, Jiahui et al. (2021). «A Systematic Review of Sleep in Patients with Disorders of Consciousness: From Diagnosis to Prognosis». en. En: *Brain Sciences* 11.8. Number: 8 Publisher: Multidisciplinary Digital Publishing Institute, pág. 1072. ISSN: 2076-3425. DOI: [10.3390/brainsci11081072](https://doi.org/10.3390/brainsci11081072). URL: <https://www.mdpi.com/2076-3425/11/8/1072> (visitado 23-12-2024).
- Pasricha, Satwant y Ian Stevenson (1986). «Near-Death Experiences in India: A Preliminary Report». en-US. En: *The Journal of Nervous and Mental Disease* 174.3, pág. 165. ISSN: 0022-3018. URL: [https://journals.lww.com/jonmd/abstract/1986/03000/Near\\_Death\\_Experiences\\_in\\_India\\_A\\_Preliminary.7.aspx](https://journals.lww.com/jonmd/abstract/1986/03000/Near_Death_Experiences_in_India_A_Preliminary.7.aspx) (visitado 10-01-2025).
- Pathak, Anagh, Dipanjan Roy y Arpan Banerjee (2022). «Whole-Brain Network Models: From Physics to Bedside». English. En: *Frontiers in Computational Neuroscience* 16. Publisher: Frontiers. ISSN: 1662-5188. DOI: [10.3389/fncom.2022.866517](https://doi.org/10.3389/fncom.2022.866517). URL: <https://www.frontiersin.org/journals/computational-neuroscience/articles/10.3389/fncom.2022.866517/full> (visitado 26-12-2024).

- Perl, Yonatan Sanz et al. (2020a). «Data augmentation based on dynamical systems for the classification of brain states». En: *Chaos, Solitons & Fractals* 139, pág. 110069. ISSN: 0960-0779. DOI: [10.1016/j.chaos.2020.110069](https://doi.org/10.1016/j.chaos.2020.110069). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960077920304665> (visitado 15-01-2025).
- Perl, Yonatan Sanz et al. (2020b). «Generative Embeddings of Brain Collective Dynamics Using Variational Autoencoders». En: *Physical Review Letters* 125.23. Publisher: American Physical Society, pág. 238101. DOI: [10.1103/PhysRevLett.125.238101](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.125.238101). URL: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.125.238101> (visitado 15-01-2025).
- Perl, Yonatan Sanz et al. (2021). «Perturbations in dynamical models of whole-brain activity dissociate between the level and stability of consciousness». en. En: *PLOS Computational Biology* 17.7. Publisher: Public Library of Science, e1009139. ISSN: 1553-7358. DOI: [10.1371/journal.pcbi.1009139](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009139). URL: <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1009139> (visitado 15-01-2025).
- Petkoski, Spase y Viktor K. Jirsa (2019). «Transmission time delays organize the brain network synchronization». En: *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 377.2153. Publisher: Royal Society, pág. 20180132. DOI: [10.1098/rsta.2018.0132](https://doi.org/10.1098/rsta.2018.0132). URL: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsta.2018.0132> (visitado 15-01-2025).
- Petkoski, Spase, J. Matias Palva y Viktor K. Jirsa (2018). «Phase-lags in large scale brain synchronization: Methodological considerations and in-silico analysis». en. En: *PLOS Computational Biology* 14.7. Publisher: Public Library of Science, e1006160. ISSN: 1553-7358. DOI: [10.1371/journal.pcbi.1006160](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006160). URL: <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1006160> (visitado 15-01-2025).
- Petri, G. et al. (2014). «Homological scaffolds of brain functional networks». En: *Journal of The Royal Society Interface* 11.101. Publisher: Royal Society, pág. 20140873. DOI: [10.1098/rsif.2014.0873](https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0873). URL: <https://royalsocietypublishing.org/doi/full/10.1098/rsif.2014.0873> (visitado 14-05-2024).
- Picchioni, Dante et al. (2014). «Decreased Connectivity between the Thalamus and the Neocortex during Human Nonrapid Eye Movement Sleep». En: *Sleep* 37.2, págs. 387-397. ISSN: 0161-8105. DOI: [10.5665/sleep.3422](https://doi.org/10.5665/sleep.3422). URL: <https://doi.org/10.5665/sleep.3422> (visitado 18-12-2024).
- Piccinini, Juan et al. (2021). «Noise-driven multistability vs deterministic chaos in phenomenological semi-empirical models of whole-brain activity». En: *Chaos: An Interdisciplinary*

- Journal of Nonlinear Science* 31.2, pág. 023127. ISSN: 1054-1500. DOI: [10.1063/5.0025543](https://doi.org/10.1063/5.0025543). URL: <https://doi.org/10.1063/5.0025543> (visitado 10-01-2025).
- Piccinini, Juan et al. (2022). «Data-driven discovery of canonical large-scale brain dynamics». En: *Cerebral Cortex Communications* 3.4, tgac045. ISSN: 2632-7376. DOI: [10.1093/texcom/tgac045](https://doi.org/10.1093/texcom/tgac045). URL: <https://doi.org/10.1093/texcom/tgac045> (visitado 10-01-2025).
- Piccinini, Juan Ignacio et al. (mar. de 2024). Transient destabilization of whole brain dynamics induced by DMT. en. Pages: 2024.01.26.577435 Section: New Results. DOI: [10.1101/2024.01.26.577435](https://doi.org/10.1101/2024.01.26.577435). URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.01.26.577435v2> (visitado 18-02-2025).
- Pikovsky, Arkady, Michael Rosenblum y Jürgen Kurths (oct. de 2001). Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences. en. Google-Books-ID: FuIv845q3QUC. Cambridge University Press. ISBN: 978-0-521-59285-7.
- Pinto, Yair et al. (2017). «Split brain: divided perception but undivided consciousness». En: *Brain* 140.5, págs. 1231-1237. ISSN: 0006-8950. DOI: [10.1093/brain/aww358](https://doi.org/10.1093/brain/aww358). URL: <https://doi.org/10.1093/brain/aww358> (visitado 16-12-2024).
- Popovych, Oleksandr V. et al. (2019). «What Can Computational Models Contribute to Neuroimaging Data Analytics?» English. En: *Frontiers in Systems Neuroscience* 12. Publisher: Frontiers. ISSN: 1662-5137. DOI: [10.3389/fnsys.2018.00068](https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00068). URL: <https://www.frontiersin.org/journals/systems-neuroscience/articles/10.3389/fnsys.2018.00068/full> (visitado 24-12-2024).
- Power, Jonathan D. et al. (2012). «Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion». En: *NeuroImage* 59.3, págs. 2142-2154. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2011.10.018](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.018). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911011815> (visitado 14-05-2024).
- Preissl, Hubert, Werner Lutzenberger y Friedemann Pulvermüller (1996). «Is there chaos in the brain?» en. En: *Behavioral and Brain Sciences* 19.2, págs. 307-308. ISSN: 1469-1825, 0140-525X. DOI: [10.1017/S0140525X00042825](https://doi.org/10.1017/S0140525X00042825). URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/behavioral-and-brain-sciences/article/abs/is-there-chaos-in-the-brain/DEB72203AFE842555BDEC5D19F41C0A1> (visitado 15-01-2025).
- Preller, Katrin H et al. (2018). «Changes in global and thalamic brain connectivity in LSD-induced altered states of consciousness are attributable to the 5-HT<sub>2A</sub> receptor». En: *eLife* 7. Ed. por Laurence Tudor Hunt y Timothy E Behrens. Publisher: eLife Sciences Publications, Ltd, e35082. ISSN: 2050-084X. DOI: [10.7554/eLife.35082](https://doi.org/10.7554/eLife.35082). URL: <https://doi.org/10.7554/eLife.35082> (visitado 25-10-2024).

- Rabinovich, M. I y H. D. I Abarbanel (1998). «The role of chaos in neural systems». En: *Neuroscience* 87.1, págs. 5-14. ISSN: 0306-4522. DOI: [10.1016/S0306-4522\(98\)00091-8](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00091-8). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452298000918> (visitado 15-01-2025).
- Raichle, Marcus E. (2006). «The Brain's Dark Energy». En: *Science* 314.5803. Publisher: American Association for the Advancement of Science, págs. 1249-1250. DOI: [10.1126/science.1134405](https://doi.org/10.1126/science.1134405). URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1134405> (visitado 15-01-2025).
- Ramsey, J. D. et al. (2010). «Six problems for causal inference from fMRI». En: *NeuroImage* 49.2, págs. 1545-1558. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2009.08.065](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.065). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381190900977X> (visitado 10-01-2025).
- Rapp, Paul E. (1995). «Is There Evidence for Chaos in the Human Central Nervous System?». En: *Chaos theory in Psychology and the Life Sciences*. Num Pages: 12. Psychology Press. ISBN: 978-1-315-80628-0.
- Revonsuo, Antti, Sakari Kallio y Pilleriin Sikka (2009). «What is an altered state of consciousness?» En: *Philosophical Psychology* 22.2. Publisher: Routledge, págs. 187-204. ISSN: 0951-5089. DOI: [10.1080/09515080902802850](https://doi.org/10.1080/09515080902802850). URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09515080902802850> (visitado 10-01-2025).
- Rocha, Rodrigo P. et al. (2022). «Recovery of neural dynamics criticality in personalized whole-brain models of stroke». en. En: *Nature Communications* 13.1. Publisher: Nature Publishing Group, pág. 3683. ISSN: 2041-1723. DOI: [10.1038/s41467-022-30892-6](https://doi.org/10.1038/s41467-022-30892-6). URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-30892-6> (visitado 14-05-2024).
- «Copyright Page» (ene. de 2010). En: *The Noisy Brain: Stochastic Dynamics as a Principle of Brain Function*. Ed. por Edmund T. Rolls y Gustavo Deco. Oxford University Press, pág. 0. ISBN: 978-0-19-958786-5. DOI: [10.1093/acprof:oso/9780199587865.002.0003](https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199587865.002.0003). URL: <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199587865.002.0003> (visitado 15-01-2025).
- Roseman, Leor et al. (2014). «The effects of psilocybin and MDMA on between-network resting state functional connectivity in healthy volunteers». English. En: *Frontiers in Human Neuroscience* 8. Publisher: Frontiers. ISSN: 1662-5161. DOI: [10.3389/fnhum.2014.00204](https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00204). URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2014.00204> (visitado 14-05-2024).
- Ross, Stephen et al. (2016). «Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomi-

- zed controlled trial». eng. En: *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 30.12, págs. 1165-1180. ISSN: 1461-7285. DOI: [10.1177/0269881116675512](https://doi.org/10.1177/0269881116675512).
- Saggio, Maria Luisa, Petra Ritter y Viktor K. Jirsa (2016). «Analytical Operations Relate Structural and Functional Connectivity in the Brain». en. En: *PLOS ONE* 11.8. Publisher: Public Library of Science, e0157292. ISSN: 1932-6203. DOI: [10.1371/journal.pone.0157292](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157292). URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0157292> (visitado 14-05-2024).
- Salway, Ruth y Jon Wakefield (2008). «Gamma Generalized Linear Models for Pharmacokinetic Data». En: *Biometrics* 64.2, págs. 620-626. ISSN: 0006-341X. DOI: [10.1111/j.1541-0420.2007.00897.x](https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2007.00897.x). URL: <https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2007.00897.x> (visitado 14-05-2024).
- Sasai, Shuntaro et al. (2016). «Functional split brain in a driving/listening paradigm». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113.50. Publisher: Proceedings of the National Academy of Sciences, págs. 14444-14449. DOI: [10.1073/pnas.1613200113](https://doi.org/10.1073/pnas.1613200113). URL: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1613200113> (visitado 16-12-2024).
- Schartner, Michael M. et al. (2017). «Increased spontaneous MEG signal diversity for psychoactive doses of ketamine, LSD and psilocybin». en. En: *Scientific Reports* 7.1. Publisher: Nature Publishing Group, págs. 46421. ISSN: 2045-2322. DOI: [10.1038/srep46421](https://doi.org/10.1038/srep46421). URL: <https://www.nature.com/articles/srep46421> (visitado 25-10-2024).
- Schirner, Michael et al. (2018). «Inferring multi-scale neural mechanisms with brain network modelling». En: *eLife* 7. Ed. por Charles E Schroeder. Publisher: eLife Sciences Publications, Ltd, e28927. ISSN: 2050-084X. DOI: [10.7554/eLife.28927](https://doi.org/10.7554/eLife.28927). URL: <https://doi.org/10.7554/eLife.28927> (visitado 15-01-2025).
- Schirner, Michael et al. (2022). «Dynamic primitives of brain network interaction». En: *NeuroImage* 250, págs. 118928. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2022.118928](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.118928). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381192200057X> (visitado 14-05-2024).
- Sergent, C. y L. Naccache (2012). «Imaging neural signatures of consciousness: 'what', 'when', 'where' and 'how' does it work?». eng. En: *Archives Italiennes De Biologie* 150.2-3, págs. 91-106. ISSN: 0003-9829. DOI: [10.4449/aib.v150i2.1270](https://doi.org/10.4449/aib.v150i2.1270).
- Shnol, Emmanuil E. (2007). «Stability of equilibria». en. En: *Scholarpedia* 2.3, págs. 2770. ISSN: 1941-6016. DOI: [10.4249/scholarpedia.2770](https://doi.org/10.4249/scholarpedia.2770). URL: [http://www.scholarpedia.org/article/Stability\\_of\\_equilibria](http://www.scholarpedia.org/article/Stability_of_equilibria) (visitado 14-05-2024).

- Singleton, S. Parker et al. (2022). «Receptor-informed network control theory links LSD and psilocybin to a flattening of the brain's control energy landscape». en. En: *Nature Communications* 13.1. Publisher: Nature Publishing Group, pág. 5812. ISSN: 2041-1723. DOI: [10.1038/s41467-022-33578-1](https://doi.org/10.1038/s41467-022-33578-1). URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-33578-1> (visitado 14-05-2024).
- Sitt, Jacobo Diego et al. (2014). «Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state». En: *Brain* 137.8, págs. 2258-2270. ISSN: 0006-8950. DOI: [10.1093/brain/awu141](https://doi.org/10.1093/brain/awu141). URL: <https://doi.org/10.1093/brain/awu141> (visitado 10-01-2025).
- Smith, Stephen M. et al. (2009). «Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106.31. Publisher: Proceedings of the National Academy of Sciences, págs. 13040-13045. DOI: [10.1073/pnas.0905267106](https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106). URL: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0905267106> (visitado 15-01-2025).
- Smith, Stephen M. et al. (2013). «Functional connectomics from resting-state fMRI». En: *Trends in Cognitive Sciences*. Special Issue: The Connectome 17.12, págs. 666-682. ISSN: 1364-6613. DOI: [10.1016/j.tics.2013.09.016](https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.016). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1364661313002209> (visitado 15-01-2025).
- Solovey, Guillermo et al. (2015). «Loss of Consciousness Is Associated with Stabilization of Cortical Activity». en. En: *Journal of Neuroscience* 35.30. Publisher: Society for Neuroscience Section: Articles, págs. 10866-10877. ISSN: 0270-6474, 1529-2401. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.4895-14.2015](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4895-14.2015). URL: <https://www.jneurosci.org/content/35/30/10866> (visitado 14-05-2024).
- Spoormaker, Victor I., Pablo Gleiser y Michael Czigic (2012). «Frontoparietal Connectivity and Hierarchical Structure of the Brain's Functional Network during Sleep». English. En: *Frontiers in Neurology* 3. Publisher: Frontiers. ISSN: 1664-2295. DOI: [10.3389/fneur.2012.00080](https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00080). URL: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2012.00080/full> (visitado 18-12-2024).
- Spoormaker, Victor I. et al. (2010). «Development of a Large-Scale Functional Brain Network during Human Non-Rapid Eye Movement Sleep». en. En: *Journal of Neuroscience* 30.34. Publisher: Society for Neuroscience Section: Articles, págs. 11379-11387. ISSN: 0270-6474, 1529-2401. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.2015-10.2010](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2015-10.2010). URL: <https://www.jneurosci.org/content/30/34/11379> (visitado 18-12-2024).

- Sporns, Olaf (2013). «Network attributes for segregation and integration in the human brain». En: *Current Opinion in Neurobiology*. Macrocircuits 23.2, págs. 162-171. ISSN: 0959-4388. DOI: [10.1016/j.conb.2012.11.015](https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.11.015). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438812001894> (visitado 14-05-2024).
- Sprott, Julien Clinton (ene. de 2003). «Title Pages». En: *Chaos and Time-Series Analysis*. Ed. por Julien Clinton Sprott. Oxford University Press, pág. 0. ISBN: 978-0-19-850839-7. DOI: [10.1093/oso/9780198508397.002.0001](https://doi.org/10.1093/oso/9780198508397.002.0001). URL: <https://doi.org/10.1093/oso/9780198508397.002.0001> (visitado 15-01-2025).
- Spyropoulos, Georgios et al. (2022). «Spontaneous variability in gamma dynamics described by a damped harmonic oscillator driven by noise». en. En: *Nature Communications* 13.1. Publisher: Nature Publishing Group, pág. 2019. ISSN: 2041-1723. DOI: [10.1038/s41467-022-29674-x](https://doi.org/10.1038/s41467-022-29674-x). URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-29674-x> (visitado 14-05-2024).
- Strassman, Rick J. (1995). «Human psychopharmacology of N,N-dimethyltryptamine». En: *Behavioural Brain Research*. Serotonin 73.1, págs. 121-124. ISSN: 0166-4328. DOI: [10.1016/0166-4328\(96\)00081-2](https://doi.org/10.1016/0166-4328(96)00081-2). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0166432896000812> (visitado 14-05-2024).
- Strogatz, Steven H. (mayo de 2018). *Nonlinear Dynamics and Chaos: With Applications to Physics, Biology, Chemistry, and Engineering*. en. Google-Books-ID: A0paDwAAQBAJ. CRC Press. ISBN: 978-0-429-96111-3.
- Tagliazucchi, Enzo y Helmut Laufs (2014a). «Decoding Wakefulness Levels from Typical fMRI Resting-State Data Reveals Reliable Drifts between Wakefulness and Sleep». En: *Neuron* 82.3, págs. 695-708. ISSN: 0896-6273. DOI: [10.1016/j.neuron.2014.03.020](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.03.020). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627314002505> (visitado 15-01-2025).
- (2014b). «Decoding wakefulness levels from typical fMRI resting-state data reveals reliable drifts between wakefulness and sleep». En: *Neuron* 82.3, págs. 695-708.
- Tagliazucchi, Enzo et al. (2012). «Dynamic BOLD functional connectivity in humans and its electrophysiological correlates». English. En: *Frontiers in Human Neuroscience* 6. Publisher: Frontiers. ISSN: 1662-5161. DOI: [10.3389/fnhum.2012.00339](https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00339). URL: <https://www.frontiersin.org/journals/human-neuroscience/articles/10.3389/fnhum.2012.00339/full> (visitado 15-01-2025).
- Tagliazucchi, Enzo et al. (2013). «Breakdown of long-range temporal dependence in default mode and attention networks during deep sleep». En: *Proceedings of the National Aca-*

- demy of Sciences* 110.38. Publisher: Proceedings of the National Academy of Sciences, págs. 15419-15424. DOI: [10.1073/pnas.1312848110](https://doi.org/10.1073/pnas.1312848110). URL: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1312848110> (visitado 15-01-2025).
- Tagliazucchi, Enzo et al. (2014c). «Enhanced repertoire of brain dynamical states during the psychedelic experience». en. En: *Human Brain Mapping* 35.11. eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hbm.22562>. págs. 5442-5456. ISSN: 1097-0193. DOI: [10.1002/hbm.22562](https://doi.org/10.1002/hbm.22562). URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hbm.22562> (visitado 25-10-2024).
- Tagliazucchi, Enzo et al. (2016). «Increased Global Functional Connectivity Correlates with LSD-Induced Ego Dissolution». English. En: *Current Biology* 26.8. Publisher: Elsevier, págs. 1043-1050. ISSN: 0960-9822. DOI: [10.1016/j.cub.2016.02.010](https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.02.010). URL: [https://www.cell.com/current-biology/abstract/S0960-9822\(16\)30062-8](https://www.cell.com/current-biology/abstract/S0960-9822(16)30062-8) (visitado 25-10-2024).
- Tassi, Patricia y Alain Muzet (2001). «Defining the states of consciousness». En: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 25.2, págs. 175-191. ISSN: 0149-7634. DOI: [10.1016/S0149-7634\(01\)00006-9](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(01)00006-9). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763401000069> (visitado 10-01-2025).
- Tian, Yang et al. (2022). «Theoretical foundations of studying criticality in the brain». En: *Network Neuroscience* 6.4, págs. 1148-1185. ISSN: 2472-1751. DOI: [10.1162/netn\\_a\\_00269](https://doi.org/10.1162/netn_a_00269). URL: [https://doi.org/10.1162/netn\\_a\\_00269](https://doi.org/10.1162/netn_a_00269) (visitado 14-05-2024).
- Timmermann, Christopher et al. (2019). «Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG». en. En: *Scientific Reports* 9.1. Publisher: Nature Publishing Group, págs. 16324. ISSN: 2045-2322. DOI: [10.1038/s41598-019-51974-4](https://doi.org/10.1038/s41598-019-51974-4). URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-51974-4> (visitado 25-10-2024).
- Timmermann, Christopher et al. (2023). «Human brain effects of DMT assessed via EEG-fMRI». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 120.13. Publisher: Proceedings of the National Academy of Sciences, e2218949120. DOI: [10.1073/pnas.2218949120](https://doi.org/10.1073/pnas.2218949120). URL: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.2218949120> (visitado 25-10-2024).
- Toker, Daniel et al. (2022). «Consciousness is supported by near-critical slow cortical electrodynamics». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 119.7. Publisher: Proceedings of the National Academy of Sciences, e2024455119. DOI: [10.1073/pnas.2024455119](https://doi.org/10.1073/pnas.2024455119). URL: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.2024455119> (visitado 14-05-2024).
- Tononi, Giulio y Gerald M. Edelman (1998). «Consciousness and Complexity». En: *Science* 282.5395. Publisher: American Association for the Advancement of Science, págs. 1846-1851.

- DOI: [10.1126/science.282.5395.1846](https://doi.org/10.1126/science.282.5395.1846). URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.282.5395.1846> (visitado 14-05-2024).
- Tononi, Giulio y Marcello Massimini (2008). «Why Does Consciousness Fade in Early Sleep?» en. En: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1129.1. eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1196/annals.1417.024>. págs. 330-334. ISSN: 1749-6632. DOI: [10.1196/annals.1417.024](https://doi.org/10.1196/annals.1417.024). URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1196/annals.1417.024> (visitado 16-12-2024).
- Tzourio-Mazoyer, N. et al. (2002). «Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain». En: *NeuroImage* 15.1, págs. 273-289. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1006/nimg.2001.0978](https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811901909784> (visitado 15-01-2025).
- Varley, Thomas F. et al. (2020). «Serotonergic psychedelics LSD & psilocybin increase the fractal dimension of cortical brain activity in spatial and temporal domains». En: *NeuroImage* 220, pág. 117049. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2020.117049](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117049). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811920305358> (visitado 14-05-2024).
- Viol, A. et al. (2017). «Shannon entropy of brain functional complex networks under the influence of the psychedelic Ayahuasca». en. En: *Scientific Reports* 7.1. Publisher: Nature Publishing Group, pág. 7388. ISSN: 2045-2322. DOI: [10.1038/s41598-017-06854-0](https://doi.org/10.1038/s41598-017-06854-0). URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-06854-0> (visitado 25-10-2024).
- Vos, Cato M. H. de, Natasha L. Mason y Kim P. C. Kuypers (2021). «Psychedelics and Neuroplasticity: A Systematic Review Unraveling the Biological Underpinnings of Psychedelics». English. En: *Frontiers in Psychiatry* 12. Publisher: Frontiers. ISSN: 1664-0640. DOI: [10.3389/fpsy.2021.724606](https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.724606). URL: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2021.724606/full> (visitado 16-01-2025).
- Wallach, Jason et al. (2023). «Identification of 5-HT<sub>2A</sub> receptor signaling pathways associated with psychedelic potential». en. En: *Nature Communications* 14.1. Publisher: Nature Publishing Group, pág. 8221. ISSN: 2041-1723. DOI: [10.1038/s41467-023-44016-1](https://doi.org/10.1038/s41467-023-44016-1). URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-44016-1> (visitado 25-10-2024).
- Wang, Zhou et al. (2004). «Image quality assessment: from error visibility to structural similarity». En: *IEEE transactions on image processing* 13.4, págs. 600-612.
- Watt, Douglas F. y David I. Pincus (2003). «Neural Substrates of Consciousness: Implications for Clinical Psychiatry». en. En: *Textbook of Biological Psychiatry*. Section: 3 eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/0471468975.ch3>. John Wiley & Sons, Ltd,

- págs. 75-110. ISBN: 978-0-471-46897-4. DOI: [10.1002/0471468975.ch3](https://doi.org/10.1002/0471468975.ch3). URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/0471468975.ch3> (visitado 10-01-2025).
- Wilson, Hugh R. y Jack D. Cowan (1972). «Excitatory and Inhibitory Interactions in Localized Populations of Model Neurons». En: *Biophysical Journal* 12.1, págs. 1-24. ISSN: 0006-3495. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1484078/> (visitado 24-12-2024).
- Windt, Jennifer M., Tore Nielsen y Evan Thompson (2016). «Does Consciousness Disappear in Dreamless Sleep?» English. En: *Trends in Cognitive Sciences* 20.12. Publisher: Elsevier, págs. 871-882. ISSN: 1364-6613, 1879-307X. DOI: [10.1016/j.tics.2016.09.006](https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.09.006). URL: [https://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/abstract/S1364-6613\(16\)30152-8](https://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/abstract/S1364-6613(16)30152-8) (visitado 16-12-2024).
- Xu, Kesheng et al. (2018). «Synchronization transition in neuronal networks composed of chaotic or non-chaotic oscillators». en. En: *Scientific Reports* 8.1. Publisher: Nature Publishing Group, pág. 8370. ISSN: 2045-2322. DOI: [10.1038/s41598-018-26730-9](https://doi.org/10.1038/s41598-018-26730-9). URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-26730-9> (visitado 15-01-2025).
- Zalesky, Andrew et al. (2010). «Whole-brain anatomical networks: Does the choice of nodes matter?» En: *NeuroImage* 50.3, págs. 970-983. ISSN: 1053-8119. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2009.12.027](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.027). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811909013159> (visitado 24-12-2024).
- Zamberlan, Federico et al. (2018). «The Varieties of the Psychedelic Experience: A Preliminary Study of the Association Between the Reported Subjective Effects and the Binding Affinity Profiles of Substituted Phenethylamines and Tryptamines». English. En: *Frontiers in Integrative Neuroscience* 12. Publisher: Frontiers. ISSN: 1662-5145. DOI: [10.3389/fnint.2018.00054](https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00054). URL: <https://www.frontiersin.org/journals/integrative-neuroscience/articles/10.3389/fnint.2018.00054/full> (visitado 25-10-2024).
- Zhou, Zhe Charles et al. (2016). «Resting state network topology of the ferret brain». En: *Neuroimage* 143, págs. 70-81.